

УДК 616.831-005.1-071.7

© Пашковська Н.В., Давиденко І.С., Пашковський В.М., 2008

**ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІУ СУДИН ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ДІАБЕТИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ****Пашковська Н.В., Давиденко І.С., Пашковський В.М.***Кафедри внутрішньої медицини, фізіотерапії, ендокринології та інфекційних хвороб, патологічної анатомії та судової медицини, нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці***Ключові слова:** цукровий діабет, головний мозок, ендотеліоцити

**Вступ.** На сьогоднішній день діабетична енцефалопатія (ДЕ) є найменш вивченим хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД), що нерідко залишається поза межами існуючих клінічних класифікацій через субклінічний перебіг та маскуваність [5, 6].

Серед патогенетичних агентів розвитку діабетичних нейропатій, і, зокрема, ДЕ, виділяють гіперглікемію, гіперінсулінемію (ендо-, екзогенну), інсулінову резистентність, які ведуть до порушення метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну, гемодинамічних змін тощо. Часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також призводять до помітного і постійного порушення діяльності мозку [4]. Однією з найважливіших ланок патогенезу діабетичних ангіопатій є пошкодження ендотелію [2].

Водночас оцінка ступеня цього процесу, як правило, зводиться до трактування наявності ендотеліальної дисфункції за визначенням окремих ендотеліальних факторів [7-9], хоча ендотелій відіграє багато функцій, зокрема бар'єрну, секреторну, гемостатичну, вазотонічну, бере участь у процесах ремоделювання та запалення судинної стінки тощо [1]. У реалізації більшості з них бере участь ДНК ядра ендотеліоцитів шляхом залучення її до процесів продукції різних протеїнів (через посередництво відповідних РНК) – ферментів, структурних та рецепторних білків тощо. Вважається, що функціональне навантаження ядра із залученням ДНК віддзеркалює будова ядерного хроматину. Зокрема, про підсилення активності ДНК ядра у вказаних процесах неспецифічно свідчить зсув балансу еухроматин/гетерохроматин у бік першого [9].

Ось чому ми вирішили дослідити патоморфологічні аспекти ендотеліальної дисфункції судин півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії із проведенням кількісної оцінки балансу між еухроматином та гетерохроматином на цифрових зображеннях шляхом вимірювання коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину, який відображає ступінь гомогенності (гетерогенності) забарвлення ядра.

**Мета роботи.** З'ясувати патоморфологічні особливості ендотелію судин півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії із урахуванням коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліджували секційний матеріал (тканину різних часток півкуль головного мозку) 22 хворих на діабетичну енцефалопатію, який отримували впродовж 10-12 год після смерті (дослідна група). Для порів-

няння використовували зразки мозкової тканини 20 загиблих від нещасних випадків, практично здорових за життя (контрольна група). Шматочки тканини фіксували у 5% водному розчині сульфосаліцилової кислоти впродовж 24 годин. Здійснювали проводку у висхідній батареї етанолу та парафінову заливку при 56°C (для збереження параметрів ядра). Виготовлені парафінові зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном Гарріса, який дає можливість отримання контрастного забарвлення ядерного хроматину. Цифрові копії оптичного зображення виготовляли із використанням об'єктиву мікроскопа 60<sup>x</sup> – при водній імерсії.

В ядрах недесквамованих ендотеліоцитів вимірювали середню арифметичну оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної щільності у діапазоні «0-1») та показник середньоквадратичного відхилення оптичної густини забарвлення (у відносних одиницях оптичної густини) із використанням комп'ютерної програми GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.213.

Обрахування коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення (вираженого у відсотках) здійснювали шляхом ділення величини середньоквадратичного відхилення оптичної щільності забарвлення на середню арифметичну оптичної щільності забарвлення із множенням на 100. Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat із використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Загальновідомо, що ЦД властиво генералізоване ураження всіх ланок системи кровообігу, що проявляється дегенеративними змінами артеріол, вен, капілярів, іменованими мікроангіопатією, а також ушкодженням великих і середніх артеріальних судин – макроангіопатією [3].

В основі діабетичної енцефалопатії лежить порушення мозкового кровообігу внаслідок ураження церебральних судин, зниження мозкового кровотоку, порушення механізмів регуляції церебральної гемодинаміки, змін реологічних властивостей крові, провідна роль у чому належить ушкодженню ендотелію артеріальної судинної стінки [2].

Проведене дослідження показало, що в досліджуваних препаратах ендотелій артерій дрібного калібру лобової частки півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії в основному десквамований, просвіти артерій розширені (рис.1).

Проведення кількісної оцінки балансу між еухроматином та гетерохроматином на цифрових зображеннях артеріальних судин лобової частки за діабетичної енцефалопатії шляхом вимірювання коефіцієнта оптичної густини забарвлення ядерного хроматину (табл.) виявило збільшення показника останнього у 1,3 рази порівняно з контролем з високим ступенем вірогідності (P<0,001).

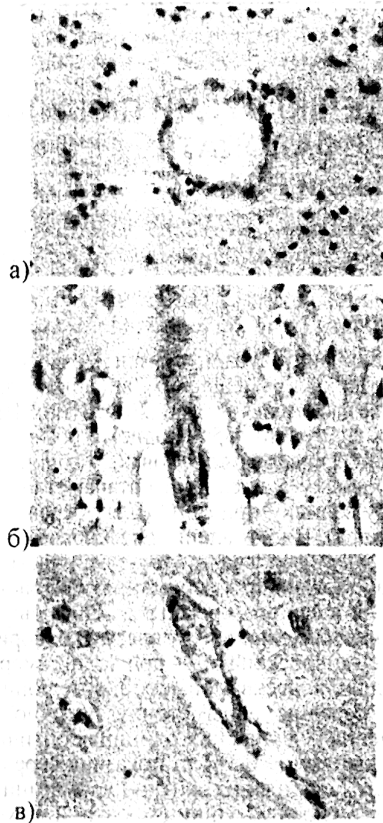


Рис. 1. Півкулі головного мозку. Діабетична енцефалопатія. а) Лобова частка; б) Потилична частка; в) Скроневая частка. Пояснення у тексті. Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об. 60х (водна імерсія), Ок. 10х.

Таблиця Коефіцієнти варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів судин півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії (%)

Тип судин	Контрольна група, (n=20)	Дослідна група, (n=22)	P щодо контролю
Артерії дрібного калібру			
• Лобова частка	8,3±0,47	11,2±0,64	P<0,001
• Потилична частка	*	*	*
• Скроневая частка	*	*	*
• Тім'яна частка	*	*	*
Вени дрібного калібру			
• Лобова частка	*	*	*
• Потилична частка	6,5±0,41	10,2±0,66	P<0,001
• Скроневая частка	6,5±0,45	9,3±0,66	P<0,01
• Тім'яна частка	*	*	*
Артеріоли			
• Лобова частка	13,2±0,54	20,7±0,89	P<0,001
• Потилична частка	9,3±0,56	12,3±0,90	P<0,01
• Скроневая частка	10,1±0,62	15,8±0,81	P<0,001
• Тім'яна частка	14,0±0,55	22,0±1,03	P<0,001
Венули			
• Лобова частка	9,2±0,64	14,0±0,85	P<0,001
• Потилична частка	6,4±0,39	10,8±0,74	P<0,001
• Скроневая частка	6,4±0,40	9,2±0,62	P<0,001
• Тім'яна частка	6,2±0,47	9,4±0,66	P<0,001
Капіляри			
• Лобова частка	12,4±0,55	18,2±0,90	P<0,001
• Потилична частка	8,1±0,51	10,3±0,61	P<0,05
• Скроневая частка	7,9±0,54	10,1±0,59	P<0,01
• Тім'яна частка	11,8±0,64	15,3±0,73	P<0,001

Примітки: n – кількість спостережень; P – вірогідність змін між групами спостереження; \* - недостатньо даних для статистики.

Таке зростання гетерогенності ядра ендотеліоцитів вказує на зменшення в ньому еухроматину, тобто є свідченням зниження активності ядра щодо залучення ДНК до синтетичних процесів. Це створює морфологічний субстрат для розвитку ендотеліальної дисфункції.

У потиличній частці відмічається периваскулярний набряк артерій, в той час як ендотелій в цілому без особливостей. Водночас в артеріях дрібного калібру скроневий частки за діабетичної енцефалопатії спостерігається денудація ендотелію.

Загальновідомо, що венозна система мозку виконує переважно дренажну функцію. Вона має значно більшу місткість порівняно з артеріальною системою. Водночас венам належить важлива роль у регуляції мозкового кровотоку та циркуляції спинномозкової рідини [9].

У ході дослідження виявлено, що у венах дрібного калібру потиличної частки відмічається десквамація ендотелію на 70-80% (рис. 2).

Показник варіації оптичної густини забарвлення ядер ендотеліоцитів майже у 1,4 рази вірогідно (P<0,001) вищий порівняно з контролем (табл.), що є непрямым свідченням зниження функціональної здатності ендотеліальних клітин досліджуваних судин.

Ендотелій вен скроневий частки десквамований, але нерівномірно серед різних венозних судин. Гетерогенність ядер ендотеліоцитів вірогідно (P<0,01) більша за контрольний показник у 1,4 рази (табл.).

У гістопатологічних препаратах тім'яної частки ендотелій вен дрібного калібру також в основному денудований.

Таким чином, за діабетичної енцефалопатії відбувається не тільки десквамація ендотелію артерій та вен дрібного калібру, а й розвивається дисфункція збережених ендотеліоцитів.

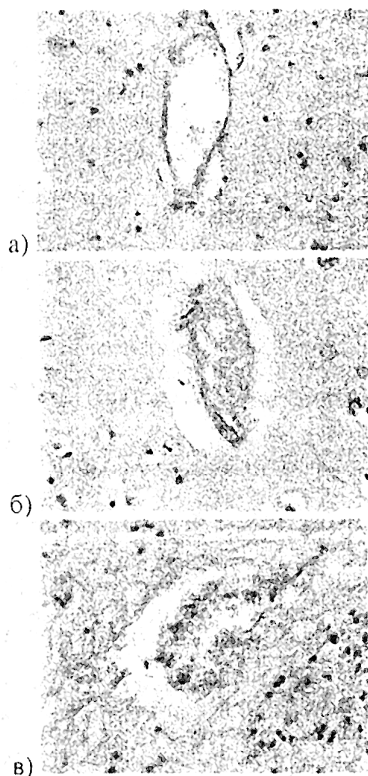


Рис.2. Півкулі головного мозку. Діабетична енцефалопатія. а) Потилична частка; б) Скронева частка; в) Тім'яна частка. Пояснення у тексті. Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об.60х (водна імерсія). Ок.10х.

Особливий інтерес представляють дані щодо розвитку специфічних діабетичних уражень судин мікроциркуляторного русла (артеріол, венул та капілярів) за типом церебральних мікроангіопатій.

Проведене нами дослідження показало, що в лобовій частці півкулі головного мозку за діабетичної енцефалопатії в цілому спостерігаються артеріоли зі збереженням ендотелієм. Привертає увагу те, що велика кількість досліджуваних судин спазмована, зі звуженими просвітом (рис. 3). Деякі артеріоли деформовані, навколо більшості з них має місце периваскулярний набряк різного ступеня тяжкості. Показник варіації оптичної густини забарвлення ядра ендотеліоцитів артеріол цієї ділянки головного мозку у 1,6 рази вірогідно ( $P < 0,001$ ) вищий порівняно з контролем (табл.).

У потиличній частці відмічається периваскулярний набряк артеріол різного ступеня тяжкості. Спостерігається спазмування значної кількості артеріол. Визначення показника варіації оптичної густини забарвлення ядра ендотеліоцитів цих судин виявило його вірогідне ( $P < 0,001$ ) збільшення у 1,3 рази порівняно з контролем (табл.).

Артеріоли скроневі частки в основному спазмовані. Водночас іноді зустрічаються артеріоли з нормальним просвітом.

Показник варіації оптичної густини ядра ендотеліальних клітин вірогідно ( $P < 0,001$ ) більший за контрольний у 1,6 рази (табл.).

У тім'яній частці спостерігається периваскулярний набряк артеріол різного ступеня тяжкості. Не зважаючи на те, що ендотелій в основному збережений, гетерогенність ядер його клітин зменшена (коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного забарвлення у 1,6 рази вірогідно ( $P < 0,001$ ) перевищує відповідний показник у контролі (табл.).

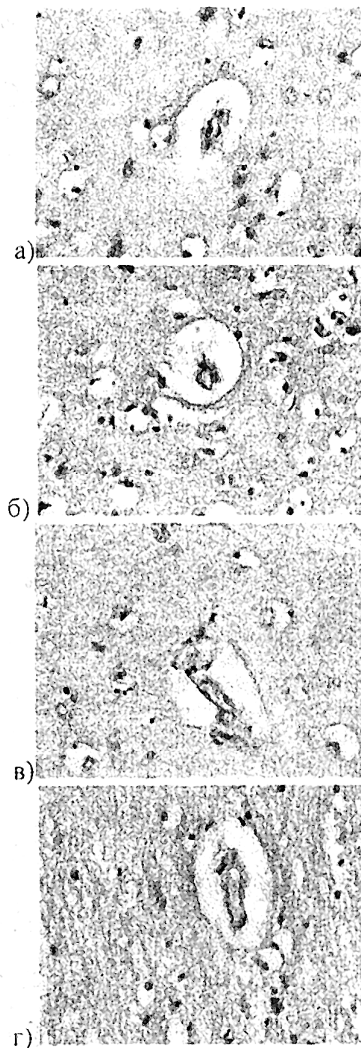


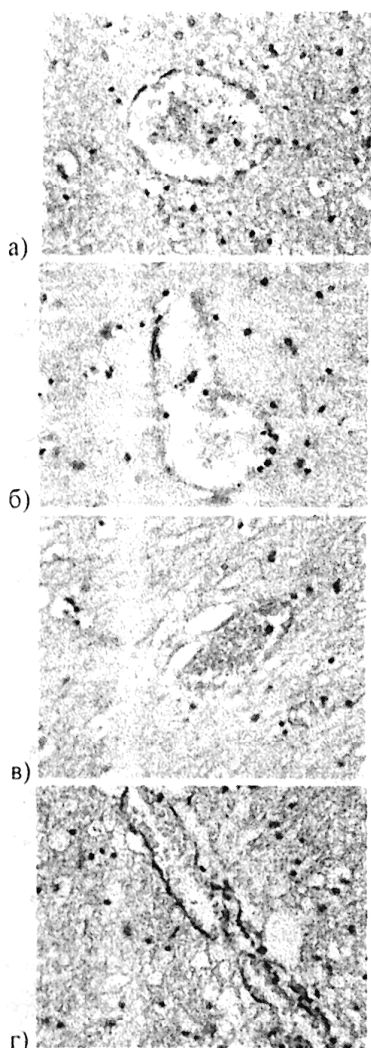
Рис.3. Півкулі головного мозку. Діабетична енцефалопатія. а) Лобова частка; б) Потилична частка; в) Скронева частка; г) Тім'яна частка. Пояснення у тексті. Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об.60х (водна імерсія). Ок.10х.

У венулах лобової частки спостерігається десквамація двох третин від всіх ендотеліоцитів (рис. 4). У деяких венулах має місце руйнування всіх шарів, що супроводжується дрібними крововиливами.

Показник варіації оптичної густини забарвлення ядра ендотеліоцитів венул цієї ділянки головного мозку майже у 1,6 рази вірогідно ( $P < 0,001$ ) вищий порівняно з контролем (табл.).

Близько 50% відсотків ендотеліоцитів венул потиличної частки десквамовані. Коефіцієнт варіації оптичної густини забарвлення ядер збережених ендотеліальних клітин був у 1,7 рази вірогідно ( $P < 0,001$ ) більший за контрольний показник (табл.).

Ендотелій венул скроневі частки приблизно на 50% денудований. Гетерогенність ядер ендотеліоцитів збільшилась у 1,4 рази порівняно із контролем (табл.). Не дивлячись на те, що венули тім'яної частки гістологічно не мали особливостей, функціональна спроможність їх ендотеліоцитів знижена, про що свідчить зниження коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення їх ядер.

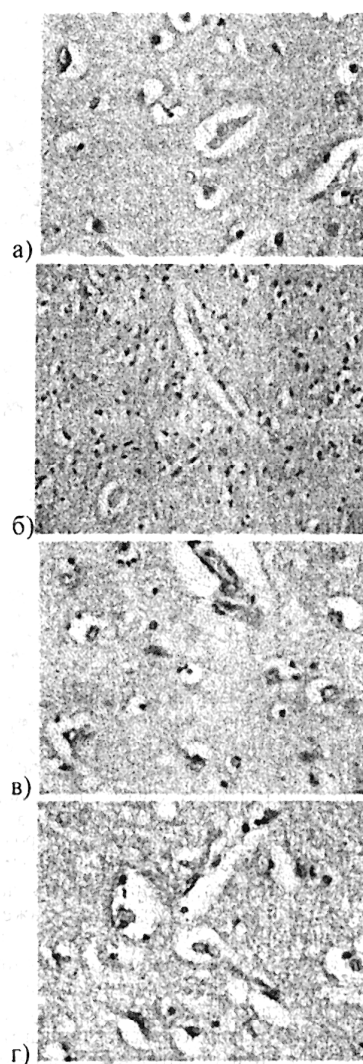


**Рис.4.** Півкулі головного мозку. Діабетична енцефалопатія. а) Лобова частка; б) Потилична частка; в) Скронева частка; г) Тім'яна частка. Пояснення у тексті. Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об.60х (водна імерсія), Ок.10х.

Дослідження гістологічних препаратів півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії виявило патологічні зміни ендотелію капілярного русла. Капіляри лобової частки в основному без особливостей. Водночас деякі досліджувані судини без ендотелію, спостерігається перикапілярний набряк (рис. 5), а також вірогідне зростання коефіцієнту варіації оптичної густини забарвлення ядер ендотеліальних клітин у 1,6 рази (табл.).

Ендотелій у більшості капілярів потиличної частки збережений, має місце перикапілярний набряк, у деяких капілярах відмічається десквамація ендотелію. Проведення кількісної оцінки балансу між еухроматином та гетерохроматином шляхом вимірювання коефіцієнта оптичної густини забарвлення ядерного хроматину (табл.) виявило вірогідне ( $P < 0,05$ ) збільшення цього показника у 1,3 рази порівняно з контролем.

У скроневій частці відмічається спадання або звуження просвіту значної частини капілярів. Ендотелій в цілому збережений. Гетерогенність ядер збережених ендотеліоцитів у 1,3 рази вірогідно більша порівняно з відповідною у контролі (табл.).



**Рис.5.** Півкулі головного мозку. Діабетична енцефалопатія. а) Лобова частка; б) Потилична частка; в) Скронева частка; г) Тім'яна частка. Пояснення у тексті. Мікрофотографії. Гематоксилін-еозин. Об.60х (водна імерсія), Ок.10х.

У гістопатологічних препаратах тім'яної частки головного мозку за діабетичної енцефалопатії капіляри без особливостей. Вірогідне збільшення показника варіації оптичної густини забарвлення ядер ендотеліоцитів судин у 1,3 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно із контролем свідчить про зниження активності ДНК, і, отже, порушення функціональної здатності цих клітин (табл.).

Проведене дослідження показало, що ураження ендотеліальної стінки за діабетичної енцефалопатії притаманно практично всім судинам півкуль головного мозку. Водночас привертає увагу той факт, що ступінь ураження того чи іншого типу судин різна залежно від ділянки головного мозку. Усе це зумовлює домінування відповідної клінічної симптоматики. Виявлені зміни з боку оптичної густини забарвлення ядер ендотеліоцитів пояснюються тим, що останні є найбільш вразливими до дії патогенних факторів, які знаходяться у системному та тканинному кровообігу за ЦД. Саме ці клітини першими зу-



стрічаються з гіперглікемією, реактивними вільними радикалами, окисненими ліпопротеїдами низької густини, гіперхолестеринемією тощо. Усі ці чинники ведуть до пошкодження ендотелію судин, його дисфункції як ендокринного органу і прискорюють розвиток ангиопатій [3].

Таким чином, гістопатологічні особливості ендотелію судин півкуль головного мозку за діабетичної енцефалопатії свідчать про вагомий роль уражень його клітин у розвитку діабетичної енцефалопатії.

**Висновки:**

1. За діабетичної енцефалопатії відбувається десквамація ендотелію артерій, вен дрібного калібру, артеріол та венул різних ділянок півкуль головного мозку. Відмічається розширення просвіту артерій дрібного калібру та периваскулярний набряк. У деяких венулах має місце руйнування всіх шарів із дрібними крововиливами.

Спостерігається периваскулярний набряк артеріол різного ступеня тяжкості та спазмування артеріол.

2. Коефіцієнти варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів судин лобової, потиличної, скроневої, тім'яної часток за діабетичної енцефалопатії є вірогідно більшими порівняно з контролем, що вказує на зниження активності ядра цих клітин щодо залучення ДНК до синтетичних процесів і створює морфологічний субстрат для розвитку ендотеліальної дисфункції.

**Перспективи подальших досліджень** Доцільно дослідити патоморфологічні аспекти ендотеліальної дисфункції судин інших структур головного мозку за цукрового діабету з метою встановлення її ролі у механізмах розвитку діабетичної енцефалопатії.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Волосовец О.П., Кривопустов С.П., Остапчук Т.С. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигемотоксичної терапії // *Практ. ангиологія*. – 2005. - №1(01) – С.26-30.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кочемасова Т.В. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // *Пробл. эндокринолог.* – 2002. - №4. – С.21-24.
3. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетическая невропатия // *Ліки України*. – 2005. - №3. – С.21-25.
4. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение // *Журн. практич. врача*. – 2003. - №1. – С.27-32.
5. Мищенко Т.С, Перцева Т.Г, Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // *Міжн. неврол. журн.* – 2005. - №4. – С.29-34.
6. Рудакова И. Диабетическая энцефалопатия // *Врач*. – 2002. - №9. – С.24-26.
7. Kitayama J., Faraci F.M., Gunnett C.A. Impairment of Dilator Responses of Cerebral Arterioles During Diabetes Mellitus Role of Inducible NO Synthase // *Stroke*. – 2006. - №37. – P.2129-2130.
8. Li J.M., Shah A.M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. - №287. – P.1014-1030.
9. Pober J.S., Min W. Endothelial cell dysfunction, injury and death // *Handbook of experimental pharmacology*. - Vol. 176(II) - P.135-157.

**Пашковская Н.В., Давыденко И.С., Пашковский В.М.** Гистопатологические особенности эндотелия сосудов полушарий головного мозга при диабетической энцефалопатии // *Український медичний альманах*. – 2008. – Том 11, №1. – С. 105-109.

В гистопатологических препаратах мозжечка при диабетической энцефалопатии выявлена десквамация эндотелия артерий, вен мелкого калибра, артериол и венул, спазмирование и периваскулярный сток артериол разной степени тяжести. Показано, что коэффициенты вариации оптической плотности окрашивания ядерного хроматина эндотелиоцитов артерий, вен мелкого калибра, артериол, венул и капилляров при диабетической энцефалопатии являются достоверно большими по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, что указывает на снижение функциональной способности этих клеток и развитие эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, головной мозг, эндотелиоциты

**N.V.Pashkovska, I.S.Davydenko, V.M.Pashkovsky** Histopathological peculiarities of endothelium of the cerebral hemispheres vessels in case of diabetic encephalopathy // *Український медичний альманах*. – 2008. – Том 11, №1. – С. 105-109.

The desquamation of endothelium of arteries, small veins and venules, the arteriolo-spasm and perivascular edematization of varying degrees of severity was established in histological preparations of cerebral hemispheres in case of diabetic encephalopathy. It was shown, that variation coefficients of optical density of stained nuclear chromatin of endotheliocytes in small veins, arterioles, venules and capillaries were significantly higher in case of diabetic encephalopathy as compared with corresponding indices of control group; this indicated the decrease of functional capability of these cells and the development of endothelial dysfunction.

**Key words:** diabetes mellitus, cerebral hemispheres, endotheliocytes.

Надійшла 13.11.2007 р.  
Рецензент: проф. Ю.М.Вовк