

МОРФОЛОГІЯ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН СТОVBУРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Н.В.Пашковська, І.С.Давиденко

Кафедри внутрішньої медицини, фізіотерапії, ендокринології та інфекційних хвороб (зав. – проф. О.І.Федів), патологічної анатомії та судової медицини (зав. – проф. І.С.Давиденко) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У гістопатологічних препаратах стовбура головного мозку при діабетичній енцефалопатії (ДЕП) виявлено десквамацію ендотелію артерій, вен дрібного калібру та венул, спазмування та розвиток периваскулярного набряку артеріол. Коефіцієнти варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів вен дрібного калібру, артеріол, венул та капілярів при ДЕП є вірогідно більшими порівняно з відповідними показниками контрольної групи, що вказує на зниження їх функціональної спроможності та розвиток ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: цукровий діабет, стовбур головного мозку, ендотеліоцити.

Одну з найбільш важливих проблем сучасної медицини становлять енцефалопатії різного генезу [1]. Значну роль в їх розвитку відіграє цукровий діабет (ЦД). Діабетична енцефалопатія (ДЕП) являє собою ураження головного мозку внаслідок судинних та метаболічних розладів, що розвиваються при ЦД [2].

Однією з найважливіших ланок патогенезу діабетичних ангіопатій є пошкодження ендотелію. Проте оцінка ступеня цього процесу, як правило, зводиться до трактування наявності ендотеліальної дисфункції за визначенням окремих ендотеліальних факторів, переважно констрикційних та дилатаційних [3-5].

Ендотелій виконує багато функцій, зокрема бар'єрну, секреторну, гемостатичну, вазотонічну, бере участь у процесах ремоделювання та запалення судинної стінки тощо. У реалізації більшості з них бере участь ДНК ядра ендотеліоцитів шляхом залучення останньої до процесів продукції різних протеїнів (через посередництво відповідних РНК) – ферментів, структурних та рецепторних білків. 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 [6]. Оскільки стовбур головного

мозку (СГМ) регулює основні вітальні функції організму, доцільно з'ясувати морфологічні аспекти ендотеліальної дисфункції його судин при ДЕП з 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 дослідження. З'ясувати морфологічні особливості ендотелію судин СГМ при ДЕП з врахуванням коефіцієнта варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів.

Матеріал і методи. Досліджували секційний матеріал (тканину СГМ) 22 хворих на ДЕП, одержуваний впродовж 10-12 год після смерті (дослідна група). Для порівняння використовували зразки мозкової тканини 20 загиблих від нещасних випадків, практично здорових за життя (контрольна група). Шматочки тканини фіксували у 5 % водному розчині сульфосалицилової кислоти впродовж 24 год. Здійснювали провідку у висхідній батареї етанолу та парафінову заливку при 56° С (для збереження параметрів ядра). Виготовлені парафінові зрізи завтовшки 5 мкм фарбували гематоксиліном Гарріса, який сприяє контрастному забарвленню ядерного хроматину. Цифрові копії оптичного зображення виготовляли з використанням об'єктива мікроскопа 60×

при водній імерсії (оптимальне компромісне збільшення для достатньої деталізації ядерного хроматину з можливістю визначити тип судини). 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) з використанням комп'ютерної програми GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.213.

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

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що для ЦД властиве генералізоване ураження всіх ланок системи кровообігу, що виражається дегенеративними змінами артеріол, вен, капілярів (мікроангіопатія), а також ушкодженням великих і середніх артеріальних судин (макроангіопатія) [3]. В основі ДЕП лежить порушення мозкового кровообігу внаслідок ураження церебральних судин, зниження мозкового кровотоку, порушення механізмів регуляції церебральної гемодинаміки, змін реологічних властивостей крові. Значна роль у виникненні цих змін належить ушкодженню ендотелію артеріальної стінки [7]. Оцінюючи гістологічну картину артерій СГМ, ми врахували той факт, що їх стінки значно тонші, ніж стінки артерій відповідного діаметра в інших органах. Це зумовлено тим, що судини захищені від зовнішнього механічного впливу. Іншою структурною властивістю стінок мозкових артерій є потужний розвиток внутрішньої еластичної мембрани, яка в них набагато товстіша, ніж в артеріях такого самого калібру в інших органах.

У досліджених препаратах, окрім вищевказаних особливостей, в артеріях дрібного калібру привертає увагу виражена десквамація ендотелію (рис. 1). Активнація процесу злушення ендотеліоцитів відображає ступінь пошкодження судин, зумовленого патологічними змінами при ЦД.

Венозна система мозку виконує переважно дренажну функцію. Вона має значно більшу місткість порівняно з артеріальною системою. Водночас вени – не пасивні елементи судинної

системи головного мозку, а беруть участь у регуляції мозкового кровотоку та циркуляції спинномозкової рідини. Провідну роль у цьому відіграють ендотеліальні клітини [7].

У гістопатологічних препаратах СГМ хворих на ДЕП в більшості венозних судин відмічалося збереження ендотеліального шару (рис. 2). Проте в частині вен дрібного калібру ендотелій майже повністю денудований (рис. 3). Проведення кількісної оцінки балансу між еухроматином та гетерохроматином на цифрових зображеннях венозних судин СГМ шляхом вимірювання коефіцієнта оптичної густини забарвлення ядерного хроматину (таблиця) виявило збільшення показника останнього у понад 1,5 раза порівняно з контролем. 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.

Особливу цікавість виявляють відомості щодо розвитку специфічних діабетичних уражень судин мікроциркуляторного русла на зразок церебральних мікроангіопатій. Для них характерна тріада чинників Сенако-Вірхова: зміни в судинній стінці, порушення системи згортання крові й уповільнення кровотоку, які створюють передумови для мікротромбування. Зміни в дрібних судинах специфічні для ЦД [8]. Унікальне розташування клітин ендотелію мікроциркуляторного русла на межі між циркулюючою кров'ю та тканинами робить їх найбільш вразливими до дії патогенних факторів, що знаходяться у системному та тканинному кровотоці. Саме ці клітини першими трапляються з гіперглікемією, реактивними вільними радикалами, окисненими ліпопротеїдами низької густини, гіперхолестеринемією, високим гідростатичним тиском всередині судин тощо. Всі ці чинники прискорюють розвиток ангіопатій [3].

У досліджених препаратах артеріоли в основному мають звичайну будову. Привертає увагу периваскулярний набряк різного ступеня тяжкості (рис. 4). Частина артеріол СГМ спазмована (рис. 5). Слід зауважити, що ендотелій артеріол більшості гістопрепаратів в цілому збережений. Показник варіації оптичної густини забарвлення ядра ендотеліоцитів артеріол майже в 1,4 раза вищий порівняно з контролем

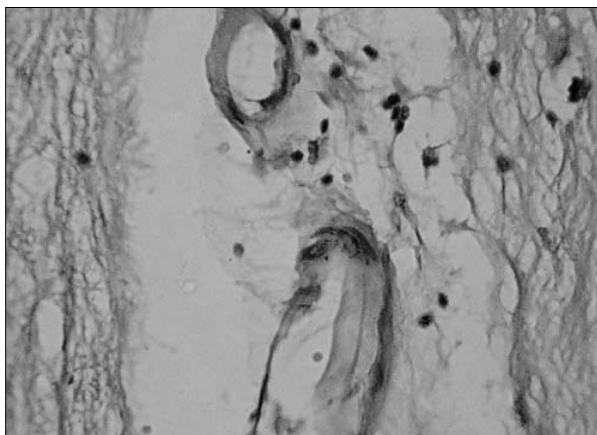


Рис. 1. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

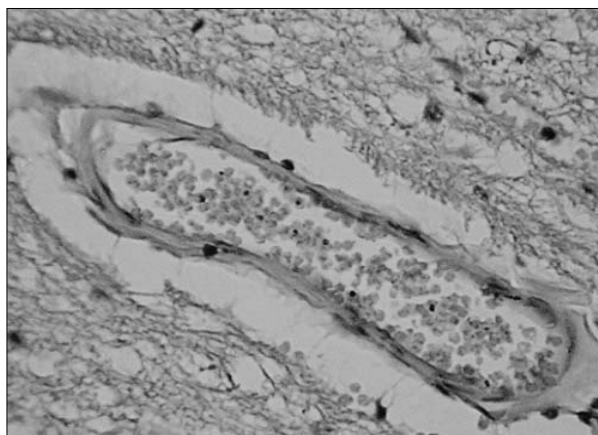


Рис. 2. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

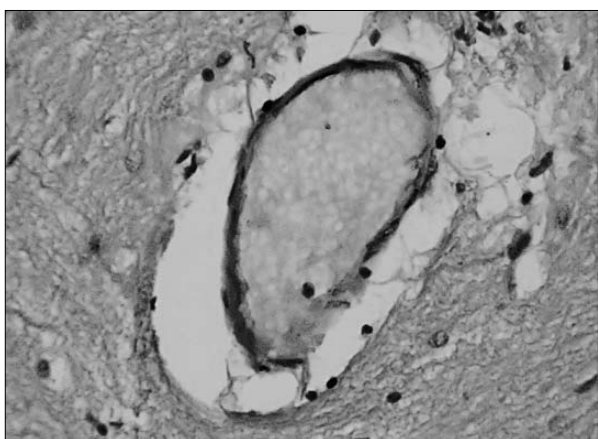


Рис. 3. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

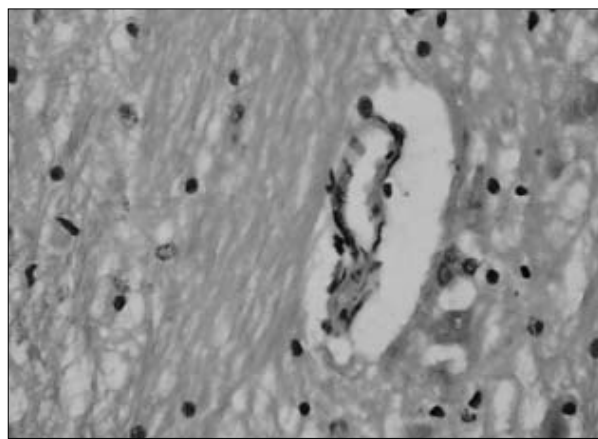


Рис. 4. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

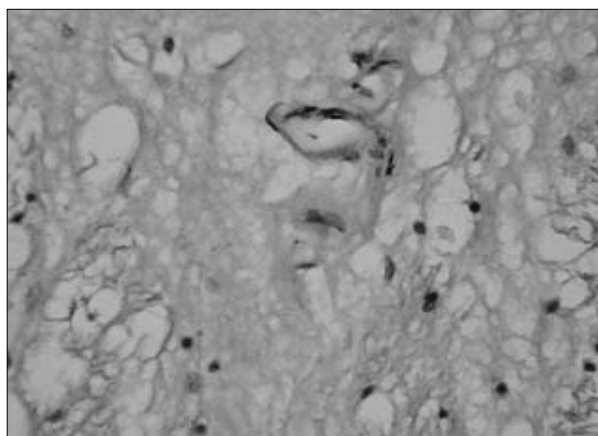


Рис. 5. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

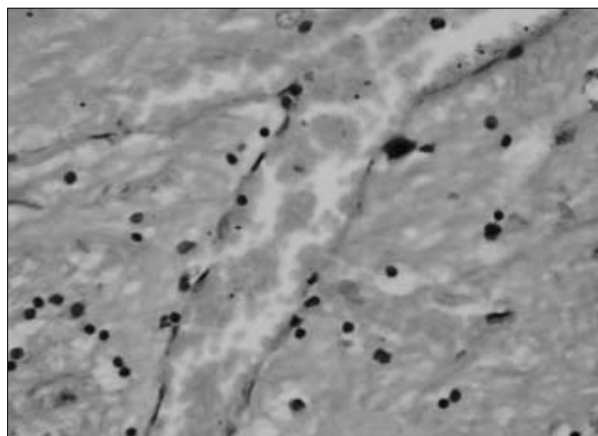


Рис. 6. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Об. 60^х, ок. 10^х (пояснення в тексті).

(див. табл.), що є непрямим свідченням зниження функціональної здатності ендотеліальних клітин. Частина венул СГМ без патологічних ознак (рис. 6). Водночас у більшості гістопрепаратів відмічаються венули з десквамованим ендотелієм (рис. 7). Коефіцієнт варіації оптичної густини ядерного хроматину ендотеліальних клітин майже вдвічі перевищує контрольний показник (див. табл.). Незважаючи на те, що будова капілярів у більшості гістопрепаратів без особливостей, вірогідне збільшення показника варіації оптичної густини забарвлення ядер ендотеліоцитів судин у 1,3 раза (див. табл.) порівняно з контролем свідчить про їх дисфункцію.

Отже, в ендотеліоцитах судин мікроциркуляторного русла СГМ при ДЕП відмічається

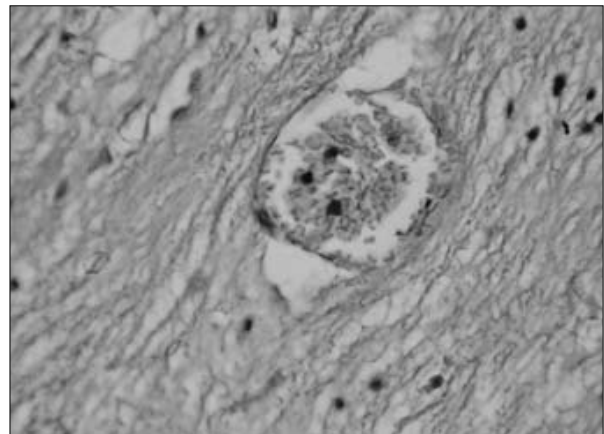


Рис. 7. Стовбур головного мозку. Діабетична енцефалопатія. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 60 \times , ок. 10 \times (пояснення в тексті).

Таблиця

Коефіцієнт варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів судин стовбура головного мозку при діабетичній енцефалопатії (%)

Тип судин	Контрольна група (n=20)	Дослідна група (n=22)	P (щодо контролю)
Капіляри	15,1 \pm 0,24	19,2 \pm 0,52	P<0,001
Артеріоли	14,2 \pm 0,32	18,9 \pm 0,59	P<0,001
Венули	8,2 \pm 0,47	14,9 \pm 0,52	P<0,001
Артерії дрібного калібру	*	*	*
Вени дрібного калібру	8,9 \pm 0,51	14,3 \pm 0,59	P<0,001

Примітки: n – кількість спостережень; P – вірогідність змін між групами спостереження; * – недостатньо даних для статистичної обробки.

зниження гомогенності (збільшення гетерогенності) забарвлення ядер, що свідчить про порушення балансу між еу- та гетерохроматином за рахунок зменшення вмісту останнього і створює підґрунття для розвитку дисфункції ендотеліальних клітин.

Численні дослідження [9, 10] показали, що ендотеліальна дисфункція при ЦД виражається підвищенням у плазмі крові рівня фактора Віллебранда, зростанням експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1, -3, зниженням вивільнення простагліцину, збільшенням вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів, порушенням розщеплення плазміногеном глікозильованого фібрину, зростанням кінцевих продуктів помітного глікозильовання, надлишковим утворенням аніона супероксиду, підвищенням проникності судин, порушенням їх реактивності, що веде до порушення функціонування мік-

роциркуляторного русла. Внаслідок цього значно обмежуються можливості авторегуляції мозкового кровотоку, що робить коливання артеріального тиску особливо небезпечними щодо розвитку гострих порушень мозкового кровообігу у цих пацієнтів [11]. Ураження стовбурних структур при цьому характеризується надтяжким клінічним перебігом з високою частотою летальних наслідків.

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. При діабетичній енцефалопатії відбувається десквамація ендотелію артерій, вен дрібного калібру та венул стовбура головного мозку, спазмування та розвиток периваскулярного набряку артеріол різного ступеня тяжкості. 2. Коефіцієнти варіації оптичної густини забарвлення ядерного хроматину ендотеліоцитів вен дрібного калібру, артеріол, венул та капілярів стовбура головного мозку при діабетичній

енцефалопатії є вірогідно більшими порівняно з відповідними показниками контрольної групи, що вказує на зниження активності ядра цих

клітин щодо залучення ДНК до синтетичних процесів і створює морфологічний субстрат для розвитку ендотеліальної дисфункції.

Література

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // *Мистецтво лікування*. – 2004. – № 5 (11). – С. 36-39.
2. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // *Міжнар. неврол. ж.* – 2005. – № 4. – С. 29-34.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кочемасова Т.В. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // *Пробл. эндокринолог.* – 2002. – № 4. – С. 21-24.
4. Du X., Matsumura T., Edelstein D. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // *J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 112. – P. 1049-1057.
5. Li J.M., Shah A.M. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – V. 287. – P. 1014-1030.
6. Волосовец О.П., Кривоустов С.П., Остапчук Т.С. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії // *Практ. ангіологія*. – 2005. – № 1. – С. 26-30.
7. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. Trends in cardiovascular complications of diabetes // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004. – V. 292. – P. 2495-2499.
8. Mohsin F., Craig M.E., Cusumano J. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002 // *Diabetes Care*. – 2005. – V. 28. – P. 1974-1980.
9. Соуэрс Д.Р., Лестер М.А. Диабет и сердечно-сосудистые заболевания // *Международ. мед. ж.* – 1999. – № 2. – С. 11-12.
10. Kitayama J., Faraci F.M., Gunnert C.A. Impairment of Dilator Responses of Cerebral Arterioles During Diabetes Mellitus Role of Inducible NO Synthase // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 2129-2130.
11. Kernan W.N., Viscoli C.M., Inzucchi S.E. Prevalence of Abnormal Glucose Tolerance Following a Transient Ischemic Attack or Ischemic // *Stroke Archives of Internal. Medicine*. – 2005. – V. 165, № 2. – P. 227-233.

МОРФОЛОГИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме. В гистопатологических препаратах ствола головного мозга при диабетической энцефалопатии (ДЕП) выявлена десквамация эндотелия артерий, вен мелкого калибра и венул, спазмирование и развитие периваскулярного отека артериол. Коэффициенты вариации оптической плотности окрашивания ядерного хроматина эндотелиоцитов вен мелкого калибра, артериол, венул и капилляров при ДЕП являются достоверно большими по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, что указывает на снижение их функциональной способности и развитие эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет, ствол головного мозга, эндотелиоциты.

MORPHOLOGY OF THE ENDOTHELIUM OF THE BRAINSTEM VESSELS IN DIABETIC ENCEPHALOPATHY

Abstract. A desquamation of the endothelium of the arteries, veins of a small gauge and venules, spasming and perivascular edematization of arterioles have been disclosed in the histopathological specimens of the brainstem in diabetic encephalopathy (DEP). Variation coefficients of the optical density of staining nuclear chromatin of the endotheliocytes of small gauge veins, arterioles, venules and capillaries in DEP are significantly higher compared with the corresponding indices of the control group and that is indicative of a decrease of their functional ability and a development of endothelial dysfunction.

Key words: diabetes mellitus, brainstem, endotheliocytes.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 24.10.2007 р.

Рецензент – д.мед.н. О.Г.Курик (Хмельницький)