

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-305-308

УДК 616.16:616.831.3]-091.8-02:[616.16-092-02:616.379-008.64]-07:57.087.1

Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИОЛ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ И ИНФАРКТЕ МОЗГА НА ЕЕ ФОНЕ

Запорожский государственный медицинский университет (г. Запорожье)

juliya_avramenko@ukr.net

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Исследование выполнено в рамках НИР Запорожского государственного университета «Закономерности формирования метаболических нарушений, нейроэндокринного и вегетативного дисбалансов в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии разного генеза», № государственной регистрации 0114U000966.

Вступление. В настоящее время в мире наблюдается беспрецедентное увеличение числа больных сахарным диабетом, от которого страдают в общей сложности 415 миллионов человек, и их число растет в геометрической прогрессии преимущественно из-за диабета 2 типа (СД) [1]. Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с диабетом при инсульте более высокая смертность, а те, кто выживает, чаще имеют тяжелую инвалидность, чем пациенты без диабета [2].

Сосудистые осложнения являются основной причиной смертности у больных диабетом. Они возникают в результате взаимодействий между системными метаболическими нарушениями, такими как гипергликемия, дислипидемия, генетическими, эпигенетическими факторами и местными тканевыми реакциями в ответ на токсические метаболиты [3]. Установлено также, что у лиц с СД определяется снижение исходного регионального церебрального кровотока и нарушение вазореактивности в отношении CO_2 [4].

Существует несколько возможных механизмов, которые способствуют развитию инсульта при диабете. К ним относятся сосудистая эндотелиальная дисфункция, повышенная артериальная ригидность, системное воспаление и утолщение базальной мембраны микрососудов [5]. Кроме того, известно и о других механизмах, связанных с цереброваскулярными изменениями, возникающих в результате СД, включая окислительный стресс, нарушение функции лейкоцитов, патологический ангиогенез, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [6]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе неблагоприятного воздействия диабета на сосуды головного мозга, выяснены не полностью, также остается много вопросов связанных с патогенезом инфаркта головного мозга на фоне СД 2 типа.

Цель исследования. Определить особенности морфометрических показателей паренхиматозных микрососудов (артериол) коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и при ишемическом инфаркте головного мозга на фоне диабетической микроангиопатии, обусловленной сахарным диабетом 2 типа.

Объект и методы исследования. В исследованиях были использованы 60 секционных наблюдений. В первую группу вошли 20 случаев смерти больных с сахарным диабетом 2 типа. Во вторую группу – 20 случаев смерти с ишемическим полушарным инфарктом головного мозга атеросклеротического генеза в стадии некроза на фоне сахарного диабета 2 типа. Третью группу (условного контроля) составили 20 случаев без сахарного диабета и без клинических и морфологических признаков церебральной сосудистой патологии.

Материал для исследования брали фронтальными полосками из коры правой теменной области за пределами зоны инфаркта, фиксировали в 10 % забуференном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрическое исследование проводили с помощью микроскопа Аxioplan-2 и компьютерной системы цифрового анализа KS 200. В каждом случае проводили морфометрию 5-ти разных внутрикорковых артериол на уровне III-IV слоев коры. Измеряли следующие параметры: а) внешний F1 и внутренний F2 факторы формы; б) площадь просвета сосудов; в) площадь стенки г) внешний d1 и внутренний d2 диаметр микрососудов. Использовали формулу: $T = (d1-d2)/2$ для вычисления толщины сосудистой стенки [7]. Определяли индекс Вогенворта (iV) (отношение площади стенки к площади просвета) [8], а также индекс Керногана (iK) (отношение толщины стенки к диаметру просвета сосуда) [9] для оценки функционального состояния сосудов.

Работа выполнена с соблюдением основных положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с участием человека (1964-2000), законов Украины, в соответствии с требованиями «Инструкции о проведении судебно-медицинской экспертизы», утвержденной приказом МЗ Украины от 17.01.1995 года № 6 «О развитии и совершенствовании судебно-медицинской службы Украины».

Для статистического анализа морфометрических данных использован статистический пакет Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., лицензия №JPZ8041382130ARCN10-J). Статистические данные представлены с помощью медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Сравнение между 2-мя группами наблюдений проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, между тремя группами наблюдений – при помощи однофакторного дисперсионного анализа Краскела-Уол-

Таблиця – Морфометрические параметры артериол коры головного мозга

| Морфометрические параметры | Условный контроль (20 набл.) | Микроангиопатия при СД 2 типа (20 набл.) | Ишемический инфаркт головного мозга на фоне СД 2 типа (20 набл.) | |
|-----------------------------|------------------------------|--|--|------------------|
| Кол-во измерений (n) | n=100 | n=100 | n=100 | |
| Наружный диаметр d1 (мкм) | Me | 63,161 | 68,785* | 77,82*• |
| | Q1; Q3 | 50,855; 75,42 | 60,2; 78,65 | 69,6; 88,85 |
| Внутренний диаметр d2 (мкм) | Me | 45,315 | 44,695 | 48,99 • |
| | Q1; Q3 | 36,715; 55,905 | 36,95; 53,94 | 41,085; 56,75 |
| Толщина стенки (мкм) | Me | 8,077 | 11,36* | 14,52*• |
| | Q1; Q3 | 6,165; 9,383 | 9,85; 13,43 | 11,815; 17,123 |
| Наружный фактор формы F1 | Me | 0,29 | 0,28* | 0,28 |
| | Q1; Q3 | 0,265; 0,31 | 0,25; 0,29 | 0,26; 0,30 |
| Внутренний фактор формы F2 | Me | 0,28 | 0,27* | 0,28 |
| | Q1; Q3 | 0,26; 0,30 | 0,235; 0,28 | 0,25; 0,29 |
| Индекс Вогенворта iV (%) | Me | 76,87 | 133,075* | 146,144*• |
| | Q1; Q3 | 63,236; 87,889 | 99,139; 173,1507 | 116,77; 202,855 |
| Индекс Керногана iK (%) | Me | 17,701 | 26,42* | 28,451* |
| | Q1; Q3 | 14,69; 21,117 | 22,284; 32,939 | 23,614; 37,017 |

Примечания: * – статистически достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$); • – статистически достоверное отличие от группы СД 2 типа ($p < 0,05$). Me – медиана. Q1; Q3 – нижний и верхний квартили.

лиса. Результаты на уровне 95 % ($p < 0,05$) считали статистически значимыми [10].

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что наружный диаметр церебральных внутрикорковых артериол в группе условного контроля составил 63,161 (50,855; 75,42) мкм, в группе СД этот показатель равен 68,785 (60,2; 78,65) мкм, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. В группе с ишемическим инфарктом на фоне СД 2 типа наружный диаметр сосудов составил 77,82 (69,6; 88,85) мкм, что достоверно больше, чем в группах контроля и СД ($p < 0,05$).

Внутренний диаметр паренхиматозных сосудов коры головного мозга в группе контроля составил 45,315 (36,715; 55,905) мкм, при СД этот показатель несколько ниже – 44,695 (36,95; 53,94) мкм, при ишемическом инфаркте на фоне СД этот показатель составил 48,99 (41,085; 56,75) мкм, что в 1,1 раза больше группы СД ($p < 0,05$).

Установлено увеличение толщины стенки паренхиматозных артериол при СД 2 типа. В группе контроля этот показатель составил 8,077 (6,165; 9,383) мкм, в группе СД – 11,36 (9,85; 13,43) мкм, что больше в 1,4 раза, чем в группе контроля ($p < 0,05$). При ишемическом инфаркте толщина сосудистой стенки составила 14,52 (11,815; 17,123) мкм, что больше в 1,8 раза, чем в группе контроля и в 1,3 раза, чем в группе СД ($p < 0,05$).

Наружный и внутренний фактор формы в группе контроля составили 0,29 (0,265; 0,31) и 0,28 (0,26; 0,30) соответственно. При СД и ишемическом инфаркте головного мозга на его фоне данный показатель несколько ниже (в группе СД F1 – 0,28 (0,25; 0,29), F2 – 0,28 (0,26; 0,30), в группе наблюдений с ишемическим инфарктом F1 – 0,28 (0,26; 0,30), F2 – 0,28 (0,25; 0,29)).

Индексы Вогенворта и Керногана в группе контроля составили 76,87 (63,236; 87,889) % и 17,701 (14,69; 21,117) % соответственно. В группе СД индексы оказались существенно выше ($p < 0,05$) и составили: iV – 133,075 (99,139; 173,1507) %, iK – 26,42 (22,284; 32,939) %. В группе с ишемическим инфарктом головного мозга увеличение исследуемых индексов еще более значительно: iV – 146,144 (116,77; 202,855) %, iK – 28,451 (23,614; 37,017) % по сравнению с группой контроля, а для индекса Вогенворта также отмечается статистически достоверная разница по сравнению с группой СД ($p < 0,05$).

Результаты измерений представлены в **таблице**.

Таким образом, морфометрические параметры паренхиматозных артериол коры головного мозга при СД 2 типа и при развитии ишемического инфаркта на его фоне имеют существенные отличия как по сравнению с группой условного контроля, так и между собой. Так, для диабетической микроангиопатии характерно существенное утолщение стенок микрососудов по сравнению с контрольными наблюдениями. Еще более значимое увеличение толщины стенок артериол наблюдается при развитии на фоне диабета ишемического инфаркта головного мозга – в 1,8 раза по сравнению с контролем и в 1,3 раза по сравнению с группой СД. В современных литературных данных можно найти объяснение этому – известно, что при диабете в базальных мембранах микрососудов накапливаются ШИК-позитивные депозиты, отмечается утолщение и расщепление базальных мембран, наблюдается пролиферация эндотелия [11-13]. Очевидно, что более высокая степень утолщения стенок паренхиматозных артериол при СД коррелирует с более высоким риском развития инфаркта мозга.

Своеобразная динамика выявлена в изменениях наружного и внутреннего диаметра артериол. Наружный диаметр достоверно и последовательно увеличивается от группы контроля (63,161 мкм) к группам с СД и с инфарктом мозга (68,785 мкм и 77,82 мкм соответственно). В изменениях внутреннего диаметра динамика иная: в группе с СД (44,695 мкм) он почти не изменяется по сравнению с группой контроля (45,315 мкм), имея даже некоторую тенденцию к снижению, а в группе инфарктов мозга увеличивается до статистически значимой величины (48,99 мкм). Это связано, скорее всего, с особенностями приспособительных изменений пропускной способности артериол в условиях развития инфаркта мозга. С этим же связаны выявленные особенности в изменениях показателей наружного и внутреннего факторов формы, указывающие на изменение конфигурации профилей сосудов. Сходные данные получены в экспериментальных исследованиях Tennant К.А. и Brown С.Е. [14], которые показали, что у экспериментальных животных с инфарктом головного

мозга на фоні діабета спостерігаються зміни діаметра судин, відзначається значне розширення як поверхневих, так і глибоких мікросудин в околінфарктній тканині кори.

Збільшення індексів Вогенворта і Керногана порівняно з групою умовного контролю в групі спостережень СД, і ще більш різко в групі спостережень з інфарктом мозку вказує на значні зміни функції паренхіматозних мікросудин головного мозку при діабетичній мікроангіопатії і ішемічному інфаркті на фоні СД 2 типу, що повністю узгоджується з результатами досліджень на експериментальних моделях [15-17].

Висновки. 1. Порівняно з контрольними спостереженнями при діабетичній мікроангіопатії і при ішемічному полушарному інфаркті головного мозку на фоні сахарного діабету 2 типу спостерігається збільшення товщини стінок, збільшення зовнішнього і внутрішнього діаметрів церебральних артерій кори, суттєво збільшуються індекси Вогенворта і Керногана, зменшуються показники внутрішнього і зовнішнього факторів форми.

2. Утолщення стенок артериол по сравнению с контролем значительно более выражено при ишемическом инфаркте на фоне диабета, чем при диабетической микроангиопатии.

3. Увеличение внешнего и внутреннего диаметра артериол по сравнению с контролем значительно более выражено при ишемическом инфаркте на фоне диабета, чем при диабетической микроангиопатии.

4. Увеличение индексов Вогенворта и Керногана по сравнению с группой условного контроля характерно для диабетической микроангиопатии, но значительно более резко выражено при церебральном инфаркте на фоне диабета, что соответствует более выраженному нарушению гемодинамики.

Перспективи дальніших досліджень. Вивчення морфометричних параметрів судин гисто-гематичного обміну і ланок патогенезу, які задіяні в процесі розвитку діабетичної мікроангіопатії в корі головного мозку при сахарному діабеті 2 типу, вивчення впливу діабетичної мікроангіопатії на розвиток і протікання церебрального ішемічного інфаркту.

Література

1. Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP. Functional and Structural Changes of the Blood-Nerve-Barrier in Diabetic Neuropathy. *Front. Neurosci.* 2019;12:1038. DOI: 10.3389/fnins.2018.01038
2. Reeson P, Jeffery A, Brown CE. Illuminating the effects of stroke on the diabetic brain: insights from imaging neural and vascular networks in experimental animal models. *Diabetes.* 2016;65(7):1779-88. DOI: 10.2337/db16-0064
3. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein B, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(12):4343-410. Available from: <https://doi.org/10.1210/je.2017-01922>
4. Poittevin M, Bonnin Ph, Pimpie C, Rivière L, Sebré C, Dohan A, et al. Diabetic microangiopathy: impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesis after permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage and cerebral repair in mice. *Diabetes Mar.* 2015;64(3):999-1010. DOI: 10.2337/db14-0759
5. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380-6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
6. Mishiro K, Imai T, Sugitani S, Kitashoji A, Suzuki Y, Takagi T, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e103818. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103818>
7. Avtandilov GG. *Osnovy kolichestvennoj patologicheskoj anatomii.* Moskva: Medicina; 2002. 240 s. [in Russian].
8. Shkrobot LV. Osoblyvosti remodeliuvannia ta morfometrychna kharakterystyka sudyn pechinky i nyrok za umov reperfuzii tonkoi kysky pislia usunennia yii eksperymentalnoi neprokhidnosti. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2013;16(1):232-7. [in Ukrainian].
9. Shulhay AH, Kitsar YM. Morfometrycheskaya ocenka osobennostej remodelirovaniya sosudistogo rusla terminal'nogo otdela podvzdoshnoj kishki pri mekhanicheskoi zhelitukhe. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013;2(42):39-42. [in Russian].
10. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance.* 3th ed. Wiley-Blackwell. 2013. 180 p.
11. Mihaylichenko TE. Morfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri diabeticheskoy entsefalopatii. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 2017;13(7):506-14. Dostupno: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750> [in Russian].
12. Tumanskiy VA, Avramenko YuN. Nekotorye aspekty morfogeneza diabeticheskoy entsefalopatii. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013;4(79):39-42. Dostupno: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.4.16835> [in Russian].
13. Cheng J, Chen B. The pathogenesis and clinical features of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. *Journal of Brain Science.* 2015;45:45-56.
14. Tennant KA, Brown CE. Diabetes augments in vivo microvascular blood flow dynamics after stroke. *Journal of Neuroscience.* 2013 December 4;33(49):19194-204. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3513-13.2013>
15. McBride DW, Legrand J, Krafft PR, Flores J, Klebe D, Tang J, et al. Acute hyperglycemia is associated with immediate brain swelling and hemorrhagic transformation after middle cerebral artery occlusion in rats. *Acta neurochirurgica. Supplement.* 2016;121:237-41. DOI: 10.1007/978-3-319-18497-5_42.
16. Zhang Z, Yan J, Shi H. Role of hypoxia inducible factor 1 in hyperglycemia-exacerbated blood brain barrier disruption in ischemic stroke. *Neurobiology of Disease.* 2016. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.01
17. Sweetnam D, Holmes A, Tennant KA, Zamani A, Walle M, Paul J, et al. Diabetes impairs cortical plasticity and functional recovery following ischemic stroke. *Journal of Neuroscience.* 2012;32(15):5132-43. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5075-11.2012>

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ АРТЕРІОЛ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ МІКРОАНГІОПАТІЇ І ІНФАРКТІ МОЗКУ НА ЇЇ ТЛІ

Шаврін В. О., Авраменко Ю. М.

Резюме. Робота присвячена порівняльному аналізу морфометричних показників паренхіматозних артерій кори головного мозку при діабетичній мікроангіопатії і при ішемічному інфаркті головного мозку на тлі діабетичної мікроангіопатії, зумовленої цукровим діабетом 2 типу. Морфометричне дослідження мікросудин проведено на 60 секційних випадках смерті хворих з цукровим діабетом 2 типу, з ішемічним півкульним інфарктом головного мозку на тлі діабету, а також групи умовного контролю без церебральної судинної патології. Виявлено, що при діабетичній мікроангіопатії і при церебральному ішемічному інфаркті на тлі цукрового діабету відзначається значне збільшення товщини стінок артерій, збільшується їх зовнішня і внутрішня

діаметри, зменшуються показники внутрішнього і зовнішнього факторів форми, істотно збільшуються індекс Вогенворта і індекс Керногана. При цьому потовщення стінок мікросудин в порівнянні з контролем значно більш виражене при ішемічному інфаркті головного мозку на тлі діабету. Збільшення індексів Вогенворта і Керногана в порівнянні з групою умовного контролю характерно для діабетичної мікроангіопатії, але значно більш різко виражене при церебральному інфаркті на тлі діабету, що відповідає більш значному порушенню гемоциркуляції.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічний інфаркт, діабетична мікроангіопатія, морфометрія.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИОЛ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ И ИНФАРКТЕ МОЗГА НА ЕЕ ФОНЕ

Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н.

Резюме. Работа посвящена сравнительному анализу морфометрических показателей паренхиматозных артериол коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и при ишемическом инфаркте головного мозга на фоне диабетической микроангиопатии, обусловленной сахарным диабетом 2 типа. Морфометрическое исследование микрососудов проведено на 60 секционных случаях смерти больных с сахарным диабетом 2 типа, с ишемическим полушарным инфарктом головного мозга на фоне диабета, а также группы условного контроля без церебральной сосудистой патологии. Выявлено, что при диабетической микроангиопатии и при церебральном ишемическом инфаркте на фоне сахарного диабета отмечается значительное увеличение толщины стенок артериол, увеличивается их наружный и внутренний диаметры, уменьшаются показатели внутреннего и наружного факторов формы, существенно увеличиваются индекс Вогенворта и индекс Керногана. При этом утолщение стенок микрососудов по сравнению с контролем значительно более выражено при ишемическом инфаркте головного мозга на фоне диабета. Увеличение индексов Вогенворта и Керногана по сравнению с группой условного контроля характерно для диабетической микроангиопатии, но значительно более резко выражено при церебральном инфаркте на фоне диабета, что соответствует более выраженному нарушению гемоциркуляции.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемический инфаркт, диабетическая микроангиопатия, морфометрия.

MORPHOMETRIC INDICATORS OF CEREBRAL ARTERIOLES IN DIABETIC MICROANGIOPATHY AND CEREBRAL INFARCTION IN DIABETES

Shavrin V. A., Avramenko Yu. N.

Abstract. The mechanisms have adverse effects of diabetes on the vessels of the brain are not fully understood, and many questions remain related to the pathogenesis of cerebral infarction in patients with diabetes type 2.

Purpose of the study. To determine the features of morphometric parameters of parenchymal microvessels (arterioles) of the cerebral cortex in diabetic microangiopathy and in ischemic cerebral infarction in diabetic microangiopathy due to diabetes mellitus type 2.

The results of the study. Morphometric examination of microvessels was performed on 60 sectional cases of death of patients with type 2 diabetes, with ischemic hemispheric cerebral infarction in diabetes, and groups of conditional control without cerebral vascular pathology. The parameters were measured: a) external d1 and internal d2 diameter; b) external F1 and internal F2 form factors; c) area of the lumen; d) wall area. The formula was used: $T = (d1 - d2) / 2$ for determining the thickness of the vascular wall. The Wogenworth index (iV) (the ratio of the wall area to the lumen area) and Kernogan index (iK) (the ratio of the wall thickness to the diameter of the vessel lumen) was calculated for estimating the functional state of the vessels.

Thickening of the walls of arterioles is observed in diabetic microangiopathy. A significant increase in the thickness of the walls of arterioles is observed with ischemic cerebral infarction in diabetes – 1.8 times compared with the control and 1.3 times compared with the diabetes group. The outer diameter increases significantly and consistently from the control group (63.161 μm) to the groups with diabetes and brain infarction (68.785 μm and 77.82 μm , respectively). The inner diameter in the group with diabetes (44.695 μm) is almost unchanged compared with the control group (45.315 μm), in the group of cerebral infarctions increases to statistically significant value (48.99 μm). The Wogenworth and Kernogan indexes increase in the group with diabetes compared with the control group. An even greater increase in these indicators is observed in the group with brain infarction. Received data indicate a significant change in the function of the parenchymal microvessels of the brain in diabetic microangiopathy and ischemic infarction in patients with diabetes type 2.

Conclusion. An increase in the wall thickness of the cerebral cortex arterioles is observed, their outer and inner diameters increase, the indices of the inner and outer form factors decrease, the Wogenworth index and the Kernogan index increase significantly compared with the control group in diabetic microangiopathy and in ischemic cerebral infarction of the brain with diabetes mellitus type 2.

Key words: diabetes mellitus, ischemic infarction, diabetic microangiopathy, morphometry.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 31.03.2020 року