



Патоморфологічні зміни капілярів кори головного мозку при цукровому діабеті 2 типу

В. О. Туманський¹, Ю. М. Авраменко²

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначити мікроскопічні, імуногістохімічні, електронномікроскопічні, морфометричні параметри капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з групою умовного контролю та групою померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію.

Матеріали та методи. Здійснили мікроскопічні, імуногістохімічні, електронномікроскопічні та морфометричні дослідження капілярів кори головного мозку в 3 групах: I – 20 померлих хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу; II (умовного контролю, УК) – 20 померлих пацієнтів без клініко-морфологічних ознак цукрового діабету та церебральної судинної патології; III – 20 померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП).

Результати. Встановлено, що при ЦД 2 типу капіляри кори головного мозку втрачають перичити через їхній апоптоз: кількість перичитів у кортикальних капілярах у групі ЦД 2 типу статистично вірогідно менша на 57,14 % порівняно з групою УК та на 50,00 % менша щодо групи ДІЕП; рівень експресії каспази-3 у кортикальних мікросудинах у групі ЦД 2 типу достовірно вищий на 230,85 % порівняно з групою УК і на 81,67 % вищий, ніж у групі ДІЕП. За даними електронної мікроскопії, при ЦД 2 типу в капілярах кори головного мозку спостерігали апоптоз перичитів і поодиноких ендотеліальних клітин, а також істотні розширення базальних мембран із накопиченням у них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. За результатами морфометрії, кортикальні капіляри в групі ЦД 2 типу мали вірогідно більший на 4,90 % зовнішній діаметр, менший на 9,78 % внутрішній діаметр, на 66,62 % потовщені стінки (порівняно з групою УК) через накопичення ШИК+ компонентів плазми крові та фіброз, підтверджений більшою на 22,96 % площею експресії колагену IV типу в стінках мікросудин.

Висновки. Патоморфологічні зміни мікросудин, що визначили в померлих хворих на цукровий діабет 2 типу, – ознаки діабетичної церебральної мікроангіопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, головний мозок, капіляри, перичити.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 354–362

Pathomorphological changes of capillaries in the cerebral cortex in type 2 diabetes mellitus

V. O. Tumanskyi, Yu. M. Avramenko

The aim of the study was to determine microscopic, immunohistochemical, electron microscopic, morphometric parameters of capillaries in the cerebral cortex in deceased patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in comparison with the conditional control group and the group of deceased patients with dyscirculatory ischemic encephalopathy.

Materials and methods. Microscopic, immunohistochemical, electron microscopic and morphometric studies of the cerebral cortex capillaries were performed in 3 groups: group I – 20 deceased patients with type 2 DM, group II conditional control (CC) – 20 deceased patients without clinical morphological signs of DM and cerebrovascular pathology, group III – 20 patients with dyscirculatory ischemic encephalopathy (DIEP).

Results. It was found that in type 2 DM, the capillaries in the cerebral cortex lose pericytes due to their apoptosis: the number of pericytes in the cortical capillaries in type 2 DM was statistically significantly lower by 57.14 % compared to CC group and 50.00 % lower compared to DIEP group, the level of caspase-3 expression in the cortical microvessels in type 2 DM was significantly higher by 230.85 % compared with CC group and 81.67 % higher than in DIEP group. According to electron microscopy in type 2 DM, apoptosis of pericytes and single endothelial cells in the cerebral cortex capillaries was determined as well as significant expansion of basement membranes with the accumulation of electron-dense amorphous material and collagen fibrils. According to the results of morphometry, the outer diameter of the cortical capillaries in type 2 DM group was 4.90 % significantly larger, the inner diameter was 9.78 % smaller and the walls were 66.62 % thicker (compared with CC group) due to the accumulation of PAS-positive substances of blood serum and fibrosis, confirmed by 22.96 % greater area of type IV collagen expression in the microvessel walls.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/244360>

UDC 616.831.3:616.16-092.18]-06:616.379-008.64

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.3.244360](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.244360)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 354–362

Key words: diabetes mellitus, brain, capillaries, pericytes.

*E-mail: juliya_avramenko@ukr.net

Received: 09.09.2021 // Revised: 22.09.2021 // Accepted: 27.09.2021

Conclusions. The pathomorphological changes of microvessels identified in deceased patients with type 2 diabetes mellitus are signs of diabetic cerebral microangiopathy.

Key words: diabetes mellitus, brain, capillaries, pericytes.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 354–362

Патоморфологічні зміни капілярів кори головного мозку при сахарному діабеті 2 типу

В. А. Туманський, Ю. Н. Авраменко

Цель работы – визначити мікроскопічні, імуногістохімічні, електронномікроскопічні, морфометричні параметри капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з групою умовного контролю та групою померлих хворих з дисциркуляторно-ішемічною енцефалопатією.

Матеріали і методи. Проведено мікроскопічні, імуногістохімічні, електронномікроскопічні та морфометричні дослідження капілярів кори головного мозку в 3 групах: I – 20 померлих хворих на цукровий діабет (СД) 2 типу; II (умовного контролю, УК) – 20 померлих пацієнтів без клініко-морфологічних ознак цукрового діабету та церебральної судинної патології; III – 20 померлих хворих з дисциркуляторно-ішемічною енцефалопатією (ДИЭП).

Результати. Встановлено, що при СД 2 типу капіляри кори головного мозку втрачають періцити через їх апоптоз: кількість періцитів в кортикальних капілярах в групі СД 2 типу статистично достовірно менше на 57,14 % порівняно з групою УК та на 50,00 % менше порівняно з групою ДИЭП; рівень експресії каспази-3 в кортикальних мікрососудах в групі СД 2 типу достовірно вище на 230,85 % порівняно з групою УК та на 81,67 % вище, ніж в групі ДИЭП. За даними електронної мікроскопії, при СД 2 типу в капілярах кори головного мозку спостерігали апоптоз періцитів та одиничних ендотеліальних клітин, а також значні розширення базальних мембран з накопиченням в них електронноплотного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. За результатами морфометрії, кортикальні капіляри в групі СД 2 типу мали достовірно більший на 4,90 % зовнішній діаметр, менший на 9,78 % внутрішній діаметр та на 66,62 % утолщені стінки (порівняно з групою УК) через накопичення ШИК+ компонентів плазми крові та фіброзу, підтверджений збільшеною на 22,96 % площею експресії колагену IV типу в стінках мікрососудів.

Висновки. Патоморфологічні зміни мікрососудів, встановлені у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу, – ознаки діабетичної церебральної мікроангіопатії.

Ключові слова: цукровий діабет, головний мозок, капіляри, періцити.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 354–362

Цукровий діабет за поширеністю посідає 3 місце після серцево-судинних захворювань і злоякісних новоутворень, його найнебезпечніші наслідки – системні судинні ускладнення [1]. Здебільшого діагностують цукровий діабет 2 типу, який є наслідком неефективного використання організмом інсуліну та зумовлений передусім надмірною масою тіла та гіподинамією [2]. Нейротоксичність глюкози при неконтрольованій гіперглікемії спричиняє клітинну дисфункцію через активацію процесів вільнорадикального окиснення та неферментативного глікозилювання білків, активацію поліолового шляху метаболізму глюкози, що призводить до ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень із розвитком діабетичної ангіопатії [3]. Особливої уваги потребує ураження церебрального мікроциркуляторного русла, оскільки воно є основною системою транспортування та розподілу кисню та поживних речовин у головному мозку. Відомо, що ендотеліальні клітини, періцити і базальні мембрани церебрального мікроциркуляторного русла, а також астроцити, нейрони, олігодендроцити й мікрогліоцити разом утворюють так звану нейроваскулярну одиницю [4].

Вважають, що ендотеліальні клітини церебральних мікросудин, періцити та астроцити – головні мішені гіперглікемічного пошкодження, оскільки ці клітини не можуть знижувати швидкість транспорту глюкози при підвищенні її концентрації в крові, і це зумовлює високі

внутрішньоклітинні концентрації глюкози та дисфункцію цих клітин через різні біохімічні шляхи, ініційовані гіперпродукцією активних форм кисню мітохондріями. Це призводить до підвищеної проникності ендотелію мікросудин, адгезії лейкоцитів, більшої активності прокоагулянтів і зниження доступності оксиду азоту [5]. Порушення функцій дрібних судин суттєво впливає, а іноді навіть має вирішальне значення в розвитку церебральних ускладнень ЦД 2 типу. Однак докази патології та дисфункції церебральної мікроциркуляції, що продемонстровані на експериментальних моделях діабету на гризунах або моделях хронічної гіперглікемії *in vitro* [6,7], суперечливі.

Мета роботи

Визначити мікроскопічні, імуногістохімічні, електронномікроскопічні, морфометричні параметри капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з групою умовного контролю та групою померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили 60 секційних випадків, які поділили на 3 групи за результатами анамнестичного та патологоанатомічного аналізу: 1 група – 20 померлих хворих на цукровий

діабет (ЦД) 2 типу без клінічно підтвердженої діабетичної енцефалопатії та артеріальної гіпертензії, середній вік – 71,47 року; 2 група (умовного контролю, УК) – 20 померлих пацієнтів без клініко-морфологічних ознак цукрового діабету та церебральної судинної патології, середній вік – 66,10 року; 3 група – 20 померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) з виразним атеросклеротичним стенозом понад 75 % просвіту внутрішньочерепних магістральних артерій головного мозку, середній вік – 71,23 року.

Дослідили фронтальні смужки кори лівої тім'яної ділянки мозку завтовшки 5 мм, які фіксували в 10 % забуференому формаліні та заливали в парафін. Морфологічні й комп'ютерно-морфометричні характеристики кортикальних капілярів визначали під час мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених гематоксилином та еозинном, проводили ШИК-реакцію. В мікроскопі Score.A1 «Carl Zeiss» (ФРН) з камерою Progres Gryphax Jenoptik 60N-C1"1,0x426114 (ФРН), з'єднаною з персональним комп'ютером, що оснащений програмою цифрового аналізу Progres Gryphax 1.1.4.2 (Jenoptik Optical System, ФРН), здійснили комп'ютерну морфометрію. Визначали зовнішній (D1) і внутрішній (D2) діаметри капілярів; товщину стінки капілярів (T) розраховували за формулою: $T = (D1 - D2) / 2$, де D1 – зовнішній діаметр, мкм; D2 – внутрішній діаметр, мкм [8].

Імуногістохімічні (ІГХ) дослідження виконали за стандартною методикою, використовуючи моноклональні антитіла Mo a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22 («DAKO», Данія), Mo a-Hu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, Clone 3CSP03 («ThermoScientific», США) та систему детекції DAKO EnVision+ System з діамінобензидином («DAKO», США). Зрізи дозабарвлювали гематоксилином Маєра та заключали в канадський бальзам. Результати ІГХ-реакцій оцінювали на мікроскопі Score. A1 «Carl Zeiss» з камерою Progres Gryphax Jenoptik 60N-C1"1,0x426114 (ФРН) у 5 стандартизованих полях зору (при збільшенні $\times 200$ (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$)). Отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів, площу експресії маркерів оцінювали в мкм² за допомогою програми ВідеоТест – Морфологія 5.2.0.158 (ООО ВідеоТест, РФ). Далі обчислювали відносну площу експресії маркера шляхом поділу площі імунопозитивного забарвлення на загальну площу мікрофотографії, результат множили на 100 %, отримували $S_{\text{відн. експресії}}$, %.

Кількісну оцінку рівня апоптозу за експресією каспази-3 у клітинах мікросудин кори головного мозку визначали шляхом обчислення відношення кількості каспази-3-імунопозитивних клітин судин до загальної кількості клітин у судинах у 5 стандартизованих полях зору мікроскопа Score.A1 «Carl Zeiss» (ФРН). Кількість перичитів у капілярах підраховували в імуногістохімічних мікропрепаратах кори головного мозку, забарвлених антитілами до колагену IV типу (у кожному випадку – в 5 полях стандартизованого поля зору мікроскопа при збільшенні $\times 200$ (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$)).

Для електронномікроскопічного дослідження брали дрібні шматочки кори головного мозку у 3 померлих хворих на ЦД 2 типу та 2 померлих хворих на ДІЕП через 4–6 годин після констатації біологічної смерті. Після подрібнення шматочки фіксували в 2,5 % глутаральдегіді на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) 2 години за температури +4 °С. Після відмивання фіксатора у фосфатному буфері матеріал контрастували при +4 °С впродовж 2 годин в 1 % розчині OsO₄ на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,3), зневоднювали в спиртах висхідної концентрації, контрастували у 2 % розчині уранілацетату на 70 % спирті; після зневоднення у 80 %, 95 %, 100 % спирті та ацетоні заливали в епон. Ультратонкі зрізи (45–60 нм) виготовляли на ультрамікроскопі Reichert Om43 (Австрія), контрастували спиртовим розчином уранілацетату (10 хвилин при 56 °С) і цитратом свинцю за E. Reynolds і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 (Україна) при напрузі прискорення 75 кВ.

Статистично результати опрацювали за допомогою персонального комп'ютера, використавши статистичний пакет Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) для аналізу отриманих даних. Гіпотезу про нормальність розподілу показників перевірили, використавши критерій Шапіро–Вілка. Результати наведені як медіана та міжквартильний розмах Me (Q1; Q3); дані 2 груп порівнювали за допомогою непараметричного U-критерію Манна–Вітні для незалежних вибірок.

Результати

Під час мікроскопічного й гістохімічного дослідження капіляри кори головного мозку померлих хворих на ЦД 2 типу мали потовщену, гомогенну стінку з вогнищевим накопиченням ШИК-позитивних речовин плазми крові, а також вузький внутрішній діаметр (рис. 1). Привертала увагу знижена кількість перичитів у потовщених капілярних стінках. Ендотелій капілярів мав великі ядра з розрідженим, світлим хроматином.

Під час електронної мікроскопії в капілярах кори головного мозку померлих хворих на ЦД 2 типу спостерігали апоптоз окремих ендотеліальних клітин і поширений апоптоз перичитів (рис. 2). Визначили також чималі локальні 3–6-разові розширення базальної мембрани капілярів з наявністю множинних колагенових волокон і включень гомогенного електроннощільного матеріалу (рис. 3), а також помірний або значний набряк перикапілярних відростків астроцитів.

В ІГХ мікропрепаратах кори головного мозку, забарвлених антитілами до колагену IV типу, який чітко візуалізує базальну мембрану капілярів, перичити визначали як клітини, що оточені з усіх боків базальною мембраною (рис. 4).

Під час підрахунків встановили, що кількість перичитів у капілярах кори головного мозку померлих хворих на цукровий діабет 2 типу – на рівні 3,00 (2,00; 4,00); у групі померлих умовного контролю – 7,00 (6,00; 9,00), а в групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну

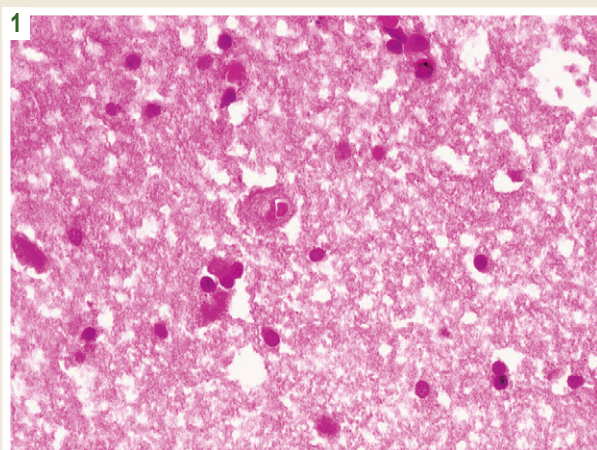


Рис. 1. Значно потовщена стінка та звужений просвіт капіляра кори головного мозку в померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 1000$.

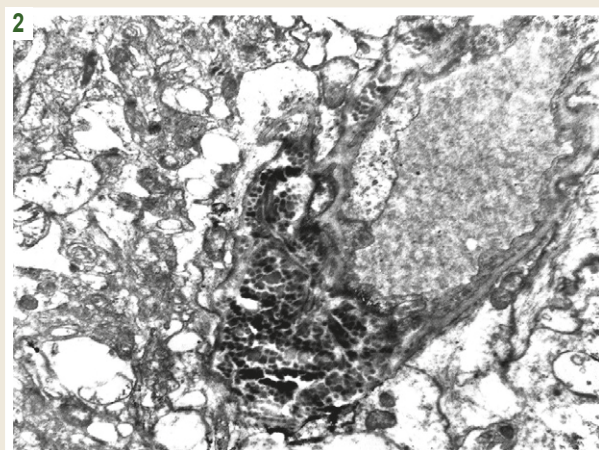


Рис. 2. Апоптоз перицита капіляра кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

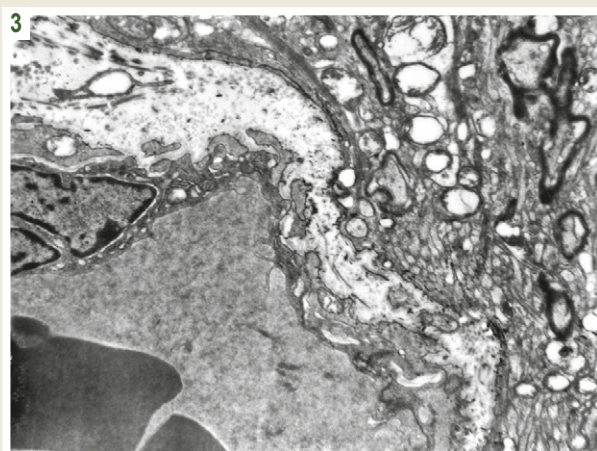


Рис. 3. Значне поширене розширення базальної мембрани з наявністю колагенових волокон у капілярі кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.



Рис. 4. Перицити в артеріоло-капілярному сегменті кори головного мозку в померлого хворого на цукровий діабет 2 типу при ІГХ забарвленні антитілами до колагену IV типу. Мо *a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22*. Зб.: $\times 400$.

енцефалопатію цей показник дорівнював 6,00 (4,00; 7,00). Виявили статистично вірогідно ($p < 0,05$) меншу на 57,14 % кількість перицитів у капілярах кори головного мозку в групі померлих хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з групою померлих умовного контролю, та меншу на 50,00 % їхню кількість щодо групи померлих хворих на ДІЕП (рис. 5).

Протягом ІГХ дослідження апоптозу визначили: рівень експресії каспази-3 в клітинах капілярів і дрібних мікросудин кори головного мозку померлих хворих на ЦД 2 типу становив 7,57 (5,10; 9,33) %, у групі померлих умовного контролю – 2,29 (2,00; 2,78) %, а в групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію – 4,17 (3,18; 5,88) % (табл. 1). Тобто рівень експресії каспази-3 в клітинах капілярів і дрібних мікросудин кори головного мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу статистично вірогідно ($p < 0,05$) на 230,85 % вищий порівняно з

групою померлих умовного контролю, на 81,67 % вищий щодо групи померлих хворих на ДІЕП (рис. 6).

Розвиток фіброзу стінок капілярів і дрібних мікросудин при цукровому діабеті 2 типу також підтвердили результати ІГХ досліджень експресії в них колагену IV типу. Площа експресії колагену IV типу в стінках капілярів і дрібних артеріол кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу становила 1,86 (1,51; 2,60) %, у групі померлих умовного контролю – 1,52 (1,36; 2,03) % (табл. 1). Отже, площа експресії колагену IV типу в стінках мікросудин кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідно ($p < 0,05$) на 22,96 % більша, ніж у групі померлих умовного контролю. Площа експресії колагену IV типу в стінках мікросудин кори головного мозку в групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію становила 1,91 (1,47; 2,48) % і статистично не відрізнялася від цього

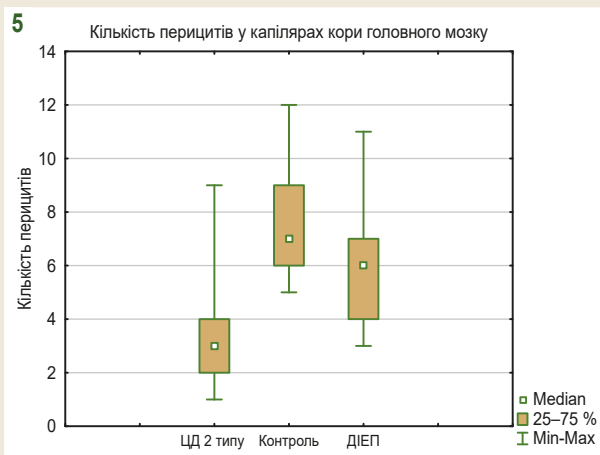


Рис. 5. Порівняння кількості перицитів у капілярах кори головного мозку померлих хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), у групах померлих умовного контролю (контроль) та дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП).

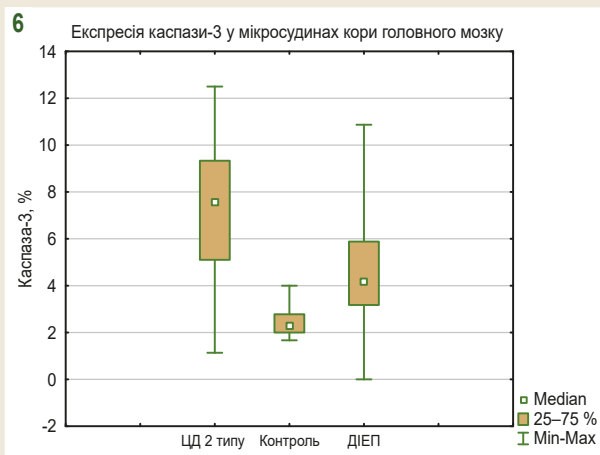


Рис. 6. Порівняння рівня експресії каспази-3 у клітинах дрібних мікросудин кори головного мозку померлих хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), в групах померлих умовного контролю (контроль) та дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників експресії каспази-3 і колагену IV типу в мікросудинах кори головного мозку в групах померлих хворих на цукровий діабет 2 типу, осіб умовного контролю та хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію, Ме (Q1; Q3), %

Параметри ІГХ маркерів	Показник експресії ІГХ маркерів у групах дослідження		
	Група ЦД 2 типу, n = 10	Група умовного контролю, n = 10	Група ДІЕП, n = 10
Рівень експресії каспази-3	7,57 (5,10; 9,33)**	2,29 (2,00; 2,78)	4,17 (3,18; 5,88)*
Відносна площа експресії колагену IV	1,86 (1,51; 2,60)**	1,52 (1,36; 2,03)	1,91 (1,47; 2,48)*

*: статистично вірогідні відмінності від групи умовного контролю (p < 0,05); #: статистично вірогідні відмінності від групи ДІЕП (p < 0,05).

Таблиця 2. Морфометричні параметри капілярів кори головного мозку в групах померлих хворих на ЦД 2 типу, осіб умовного контролю та хворих на ДІЕП, Ме (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	Група ЦД 2 типу, n = 20	Група умовного контролю, n = 20	Група ДІЕП, n = 20
Зовнішній діаметр – D1, мкм	7,72 (6,86; 9,05)	7,35 (6,81; 8,84)	7,88 (6,79; 9,80)*
Внутрішній діаметр – D2, мкм	5,44 (4,55; 6,59)**	6,03 (5,26; 7,20)	5,98 (4,83; 7,72)
Товщина стінки – Tw, мкм	1,11 (0,95; 1,36)**	0,67 (0,55; 0,85)	0,97 (0,84; 1,13)*

*: статистично вірогідні відмінності від групи умовного контролю (p < 0,05); #: статистично вірогідні відмінності від групи ДІЕП (p < 0,05).

показника в групі померлих хворих на цукровий діабет 2 типу (табл. 1).

У результаті порівняльного комп'ютерно-морфометричного аналізу встановили: зовнішній діаметр (D1) капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу становив 7,72 (6,86; 9,05) мкм, що статистично вірогідно (p < 0,05) на 4,9 % більше порівняно з показником групи померлих умовного контролю (D1 – 7,35 (6,81; 8,84) мкм), вірогідно не відрізняється від цього показника групи померлих хворих на ДІЕП (D1 – 7,88 (6,79; 9,80) мкм) (табл. 2). Внутрішній діаметр (D2) капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу дорівнював 5,44 (4,55; 6,59) мкм; це статистично достовірно (p < 0,05) на 9,78 % менше, ніж відповідний параметр групи померлих умовного контролю (D2 – 6,03 (5,26; 7,20) мкм) і на 9,03 % менше, ніж у померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну

енцефалопатію (D2 – 5,98 (4,83; 7,72) мкм) (табл. 2). Товщина стінки (Tw) капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу становила 1,11 (0,95; 1,36) мкм, що статистично вірогідно (p < 0,05) на 66,62 % більше порівняно з цим параметром групи померлих умовного контролю (Tw – 0,67 (0,55; 0,85) мкм) та на 20,31 % більше щодо показника групи померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (Tw – 0,97 (0,84; 1,13) мкм) (табл. 2).

Обговорення

У результаті дослідження встановили: при ЦД 2 типу капіляри кори головного мозку втрачають перицити через їхній апоптоз: кількість перицитів у кортикальних капілярах у групі ЦД 2 типу статистично вірогідно менша на 57,14 % порівняно з групою УК та на 50,00 %

менша щодо групи ДІЕП; рівень експресії каспази-3 у кортикальних мікросудинах у групі ЦД 2 типу вірогідно вищий на 230,85 % порівняно з групою УК і на 81,67 % вищий, ніж у групі ДІЕП. Зважаючи на те, що перичити, локалізовані на межі між кров'ю і тканиною мозку, виконують роль центральних хімічних сенсорів у забезпеченні взаємопов'язаних функцій клітин єдиної нейроваскулярної одиниці [9], їх втрата при цукровому діабеті 2 типу призводить до тяжких структурно-функціональних порушень у системі гемомікроциркуляції головного мозку. В нормі церебральні капіляри мають більше співвідношення перичитів та ендотеліальних клітин (від 1:1 до 1:3), і майже 70–80 % площі поверхні капілярів вкрито відростками перичитів [10].

Перичити капілярів контролюють клітинний цикл ендотелію, а також підтримують молекулярно-волоконистий склад базальної мембрани мікросудин шляхом синтезу протеогліканів, колагену й еластину [9]. Перичити відіграють важливу роль у стабільному функціонуванні гематоенцефалічного бар'єра, ауторегуляції капілярного кровотоку [11], регуляції судинної реології та проникності судин [9], а також в ангиогенезі [10]. Перичити через експресію ламінінів сприяють прикріпленню периваскулярних ніжок астроцитів до структур гематоенцефалічного бар'єра [12]. Ламінін 211 у базальній мембрані судин взаємодіє з дистрофіном в астроцитах та утворює молекулярний міст до аквапоринів AQP4, утримуючи їх на мембранах перикапілярних ніжок астроцитів [13].

Перичити мають рецептори і внутрішньоклітинні сигнальні механізми для відповіді на нейротрансмітери і вазоактивні медіатори (норадреналін, ангіотензин-II, ендотелін-1, аденозин, ендотеліальний оксид азоту) [14], вони активно розслабляються і скорочуються, змінюють церебральний кровотік у відповідь на локальні зміни нейрональної активності [15]. Перичити судин головного мозку мають властивості імунорегулювальних клітин, адже реагують на про- і протизапальні молекули, їхню експресію, регулюють екстравазацію і перенос лейкоцитів, контролюють активацію імунних клітин, як-от Т-клітини, макрофаги і мікроглія [16].

Під час електронної мікроскопії головного мозку в померлих хворих на ЦД 2 типу у кортикальних капілярах кори виявили апоптоз перичитів і поодиноких ендотеліальних клітин, а також вогнищеві та поширені значні розширення субендотеліальних базальних мембран із накопиченням у них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. Подібні ультраструктурні зміни в нирках на першому місяці експериментального алоксанового діабету визначили С. Maric-Bilkan, E. R. Flynn, A. R. Chade [17], які описали потовщення базальної мембрани капілярів через накопичення аморфного матеріалу, її розшарування через вплетіння колагенових мікрофібрил, збільшення відкладень ліпопротеїдів, суттєвий набряк і дистрофічні зміни ендотеліальних клітин, а також зменшення мікропіноцитозу, що свідчить про зниження активності трансцелюлярних обмінних процесів.

Відомості щодо підвищення рівня апоптозу в перичитах церебральних мікросудин головного мозку навели Т. О. Price et al. [18]. Автори пов'язують апоптоз із високим рівнем глюкози, що призводить до внутрішньоклітинної гіперглікемії, прискореного окисного метаболізму глюкози та патологічного рівня супероксиду в церебральних перичитах, нечутливих до інсуліну [18]. За даними досліджень Р. Patrick et al., зменшення кількості перичитів мозку в культурі клітин із високою концентрацією глюкози *in vivo* та *in vitro* пов'язане з окислювальним стресом і генерацією активних форм кисню [19].

Втрата перичитів – встановлений факт розвитку діабетичної ретинопатії, механізми виникнення і прогресування якої ще не з'ясовано [20]. У 2011 році припустили, що втрата перичитів мікросудинами сітківки відбувається через їхній апоптоз в умовах гіперглікемії, що спричиняє підвищення вивільнення глутамату, зниження рівня сигналів трофічних факторів, окислювальний стрес, підвищення концентрації інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, IL-8) та туморонекротичного фактора [21].

Зменшення кількості перичитів при хворобі Альцгеймера викликає втрату щільних контактів між ендотеліальними клітинами та призводить до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра [22]. Хронічна гіперперфузія головного мозку у гризунів призводить до втрати перичитів і зменшення покриття перичитами церебральних мікросудин, а також до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра [23].

Sweeney M. D. et al. в огляді нейродегенеративних захворювань вказують на можливість збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра через пошкодження матриксними металопротеїназами щільних з'єднань ендотелію. Збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра також спричиняють проангіогенні фактори, включаючи фактор росту ендотелію судин, який стимулює ангиогенез з утворенням негерметичних капілярів зі зменшеною кількістю перичитів та зниженою перфузією [24].

У нещодавніх дослідженнях з використанням мишей лінії PDGFR β +/- з помірною втратою перичитів капілярів мозку показано істотне збільшення часу адаптивної реакції мозкового кровотоку на локальну нейронну активацію (Kisler et al., 2017) [25]. Встановлено, що миші з дефіцитом перичитів втрачають AQP4 на периваскулярних ніжках астроцитів [12]. Persidsky Y. et al. (2015) вважають, що дисфункція перичитів може спричинити пошкодження гематоенцефалічного бар'єра кількома механізмами, включаючи зміну синтезу компонентів базальної мембрани мікросудин, зменшення молекул, що підтримують бар'єрну функцію мікросудин, підвищену секрецію прозапальних цитокінів і металопротеїназ [26]. Наведені результати досліджень різних авторів свідчать, що втрата перичитів при цукровому діабеті зумовлює прогресування просочення церебральних капілярів компонентами плазми крові та розвиток фіброзу судинних стінок, які в нашому дослідженні підтверджені гістохімічними, імуногістохімічними та морфометричними методиками в померлих хворих на ЦД 2 типу.

За результатами морфометрії, кортикальні капіляри у померлих хворих на ЦД 2 типу мали вірогідно більший на 4,9 % зовнішній діаметр, менший на 9,78 % внутрішній діаметр та на 66,62 % потовщені стінки (порівняно з групою умовного контролю) через накопичення ШИК+ компонентів плазми крові та фіброз, підтверджений більшою на 22,96 % площею експресії колагену IV типу в стінках мікросудин. Хронічна гіперглікемія на тлі дефіциту перицитів впливає на підвищену продукцію ендотеліальними клітинами матричного фібронектину та колагену IV типу [27], спричиняє прогресування фіброзу стінки мікросудин. За даними Z. Amtul et al., фіброз стінки церебральних мікросудин зумовлений суттєво підвищеним рівнем експресії матричної металопротеїнази-9 (MMP-9) [28] і стійким дисбалансом її співвідношення до тканинного інгібітора металопротеїнази-1, що показано в нашому попередньому дослідженні [29].

Отже, патоморфологічні ознаки діабетичної церебральної мікроангіопатії в померлих хворих на цукровий діабет 2 типу – втрата перицитів через їхній апоптоз, суттєві розширення базальних мембран із накопиченням у них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил, значуще потовщення стінок мікросудин через накопичення в них ШИК-позитивних компонентів плазми крові та фіброз зі збільшенням колагену IV типу.

Висновки

1. У потовщених стінках капілярів кори головного мозку померлих хворих на ЦД 2 типу кількість перицитів вірогідно менша на 57,14 %, ніж у групі померлих хворих умовного контролю та на 50,00 % менша, ніж у групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію.

2. При цукровому діабеті 2 типу в капілярах кори головного мозку, за даними електронної мікроскопії, визначили апоптоз перицитів і поодиноких ендотеліальних клітин, накопичення колагенових фібрил та електроннощільного аморфного матеріалу в суттєво розширених базальних мембранах, а також збільшення вмісту колагену 4 типу за результатами імуногістохімічних досліджень.

3. Рівень апоптозу в клітинах мікросудин кори головного мозку, визначений за рівнем експресії каспази-3, у померлих хворих на ЦД 2 типу значно (на 230,85 %) вищий порівняно з групою умовного контролю та на 81,67 % вищий, ніж у групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію.

4. Стінки капілярів кори головного мозку померлих хворих на цукровий діабет 2 типу суттєво потовщені через просочення білками плазми крові та фіброз (їхня товщина більша на 66,62 % та 20,31 % порівняно з групою умовного контролю та з групою померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію), а також мають менший внутрішній діаметр (на 9,78 % та 9,03 % менший, ніж у групах померлих хворих умовного контролю та осіб із дисциркуляторно-ішемічною енцефалопатією відповідно).

Перспективи подальших досліджень. Вивчення механізмів, задіяних у процесі патологічного ремоделювання мікроциркуляторного русла головного мозку та периваскулярного простору при цукровому діабеті 2 типу.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Морфогенез деструктивно-репаративних процесів головного мозку при захворюваннях судинного та токсико-метаболічного ґенезу», № держреєстрації 0118U004253.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, проректор з наукової роботи, Запорізький державний медичний університет, Україна, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0001-8267-2350](https://orcid.org/0000-0001-8267-2350)

Авраменко Ю. М., канд. мед. наук, асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Vice-Rector for Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Avramenko Yu. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Туманский В. А., др мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, проректор по научной работе, Запорожский государственный медицинский университет, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Авраменко Ю. М., канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025 / X. Lin, Y. Xu, X. Pan et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, Iss. 1. 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- [2] Diabetes. World Health Organization. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [3] Garcia-Serrano A. M., Duarte J. Brain Metabolism Alterations in Type 2 Diabetes: What Did We Learn From Diet-Induced Diabetes Models?. *Frontiers in neuroscience*. 2020. Vol. 14. P. 229. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00229>
- [4] The Translational Significance of the Neurovascular Unit / H. L. McConnell, C. N. Kersch, R. L. Woltjer, E. A. Neuwelt. *The Journal of biological chemistry*. 2017. Vol. 292, Iss. 3. P. 762-770. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.760215>
- [5] Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression / T. T. van Sloten, S. Sedaghat, M. R. Carnethon et al. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2020. Vol. 8, Iss. 4. P. 325-336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [6] Prolonged systemic hyperglycemia does not cause pericyte loss and permeability at the mouse blood-brain barrier / M. A. Mäe, T. Li, G. Bertuzzi et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 17462. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35576-0>
- [7] Hyperglycemia-Driven Neuroinflammation Compromises BBB Leading to Memory Loss in Both Diabetes Mellitus (DM) Type 1 and Type 2

- Mouse Models / S. Rom, V. Zuluaga-Ramirez, S. Gajghate et al. *Molecular neurobiology*. 2019. Vol. 56, Iss. 3. P. 1883-1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>
- [8] Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина, 2002. 240 с.
- [9] Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain / L. S. Brown, C. G. Foster, J. M. Courtney et al. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 282. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00282>
- [10] Brain Microvascular Pericytes in Vascular Cognitive Impairment and Dementia / M. T. Uemura, T. Maki, M. Ihara et al. *Frontiers in aging neuroscience*. 2020. Vol. 12. Vol. 80. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00080>
- [11] Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes / C. R. Harrell, B. Simovic Markovic, C. Fellabaum et al. *Journal of biomedical science*. 2018. Vol. 25, Iss. 1. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0423-7>
- [12] Geranmayeh M. H., Rahbarghazi R., Farhoudi M. Targeting pericytes for neurovascular regeneration. *Cell communication and signaling : CCS*. 2019. Vol. 17, Iss. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0340-8>
- [13] A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature / M. Vanlandewijck, L. He, M. A. Mäe et al. *Nature*. 2018. Vol. 554, Iss. 7693. P. 475-480. <https://doi.org/10.1038/nature25739>
- [14] Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease / C. N. Hall, C. Reynell, B. Gesslein et al. *Nature*. 2014. Vol. 508, Iss. 7494. P. 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature13165>
- [15] Stimulation-induced increases in cerebral blood flow and local capillary vasoconstriction depend on conducted vascular responses / C. Cai, J. C. Fordsmann, S. H. Jensen et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018. Vol. 115, Iss. 25. E5796-E5804. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707702115>
- [16] Brain Pericytes As Mediators of Neuroinflammation / J. Rustenhoven, D. Jansson, L. C. Smyth, M. Dragunow. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 38, Iss. 3. P. 291-304. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.001>
- [17] Maric-Bilkan C., Flynn E. R., Chade A. R. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2012. Vol. 302, Iss. 3. P. F308-F315. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>
- [18] Price T. O., Sheibani N., Shah G. N. Regulation of high glucose-induced apoptosis of brain pericytes by mitochondrial CA VA: A specific target for prevention of diabetic cerebrovascular pathology. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2017. Vol. 1863, Iss. 4. P. 929-935. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.025>
- [19] Topiramate Protects Pericytes from Glucotoxicity: Role for Mitochondrial CA VA in Cerebrovascular Disease in Diabetes / P. Patrick, T. O. Price, A. L. Diogo et al. *Journal of endocrinology and diabetes*. 2015. Vol. 2, Iss. 2. P. 1-7. <https://doi.org/10.15226/2374-6890/2/2/00123>
- [20] Hayes K. L. Pericytes in Type 2 Diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019. Vol. 1147. P. 265-278. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16908-4_12
- [21] Barber A. J., Gardner T. W., Abcouwer S. F. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2011. Vol. 52, Iss. 2. P. 1156-1163. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6293>
- [22] Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease / J. D. Sengillo, E. A. Winkler, C. T. Walker et al. *Brain pathology*. 2013. Vol. 23, Iss. 3. P. 303-310. <https://doi.org/10.1111/bpa.12004>
- [23] Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum / Q. Liu, R. Radwanski, R. Babadjouni et al. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017. Vol. 39, Iss. 2. P. 240-250. <https://doi.org/10.1177/0271678x17743670>
- [24] Sweeney M. D., Sagare A. P., Zlokovic B. V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2018 Vol. 14, Iss. 3. P. 133-150. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.188>
- [25] Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain / K. Kisler, A. R. Nelson, S. V. Rege et al. *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20, Iss. 3. P. 406-416. <https://doi.org/10.1038/nn.4489>
- [26] Dysfunction of brain pericytes in chronic neuroinflammation / Y. Persidsky, J. Hill, M. Zhang et al. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015. Vol. 36, Iss. 4. P. 794-807. <https://doi.org/10.1177/0271678x15606149>
- [27] Biswas S., Chakrabarti S. Increased Extracellular Matrix Protein Production in Chronic Diabetic Complications: Implications of Non-Coding RNAs. *Non-coding RNA*. 2019. Vol. 5, Iss. 1. P. 30. <https://doi.org/10.3390/ncrna5010030>
- [28] Pathological Changes in Microvascular Morphology, Density, Size and Responses Following Comorbid Cerebral Injury / Z. Amtul, J. Yang, T. Y. Lee, D. F. Cechetto. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019. Vol. 11. P. 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00047>
- [29] Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 4. С. 468-472. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208355>

References

- [1] Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., Song, X., Ren, Y., & Shan, P. F. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific reports*, 10(1), 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- [2] World Health Organization. (2021, November 10). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [3] Garcia-Serrano, A. M., & Duarte, J. (2020). Brain Metabolism Alterations in Type 2 Diabetes: What Did We Learn From Diet-Induced Diabetes Models?. *Frontiers in neuroscience*, 14, 229. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00229>
- [4] McConnell, H. L., Kersch, C. N., Woltjer, R. L., & Neuwelt, E. A. (2017). The Translational Significance of the Neurovascular Unit. *The Journal of biological chemistry*, 292(3), 762-770. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.760215>
- [5] Van Sloten, T. T., Sedaghat, S., Carnethon, M. R., Launer, L. J., & Stehouwer, C. (2020). Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(4), 325-336. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30405-X)
- [6] Mäe, M. A., Li, T., Bertuzzi, G., Raschperger, E., Vanlandewijck, M., He, L., Nahar, K., Dalheim, A., Hofmann, J. J., Laviña, B., Keller, A., Betsholtz, C., & Genové, G. (2018). Prolonged systemic hyperglycemia does not cause pericyte loss and permeability at the mouse blood-brain barrier. *Scientific reports*, 8(1), 17462. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35576-0>
- [7] Rom, S., Zuluaga-Ramirez, V., Gajghate, S., Seliga, A., Winfield, M., Heldt, N. A., Kolpakov, M. A., Bashkirova, Y. V., Sabri, A. K., & Persidsky, Y. (2019). Hyperglycemia-Driven Neuroinflammation Compromises BBB Leading to Memory Loss in Both Diabetes Mellitus (DM) Type 1 and Type 2 Mouse Models. *Molecular neurobiology*, 56(3), 1883-1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>
- [8] Автандилов, Г. Г. (2002). *Osnovy kolichestvennoi patologicheskoi anatomii* [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [9] Brown, L. S., Foster, C. G., Courtney, J. M., King, N. E., Howells, D. W., & Sutherland, B. A. (2019). Pericytes and Neurovascular Function in the Healthy and Diseased Brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 282. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00282>
- [10] Uemura, M. T., Maki, T., Ihara, M., Lee, V., & Trojanowski, J. Q. (2020). Brain Microvascular Pericytes in Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 80. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00080>
- [11] Harrell, C. R., Simovic Markovic, B., Fellabaum, C., Arsenijevic, A., Djonov, V., & Volarevic, V. (2018). Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *Journal of biomedical science*, 25(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0423-7>
- [12] Geranmayeh, M. H., Rahbarghazi, R., & Farhoudi, M. (2019). Targeting pericytes for neurovascular regeneration. *Cell communication and signaling : CCS*, 17(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0340-8>
- [13] Vanlandewijck, M., He, L., Mäe, M. A., Andrae, J., Ando, K., Del Gaudio, F., Nahar, K., Lebouvier, T., Laviña, B., Gouveia, L., Sun, Y., Raschperger, E., Räsänen, M., Zarb, Y., Mochizuki, N., Keller, A., Lendahl, U., & Betsholtz, C. (2018). A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature*, 554(7693), 475-480. <https://doi.org/10.1038/nature25739>

- [14] Hall, C. N., Reynell, C., Gesslein, B., Hamilton, N. B., Mishra, A., Sutherland, B. A., O'Farrell, F. M., Buchan, A. M., Lauritzen, M., & Attwell, D. (2014). Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*, 508(7494), 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature13165>
- [15] Cai, C., Fordsmann, J. C., Jensen, S. H., Gesslein, B., Lønstrup, M., Hald, B. O., Zambach, S. A., Brodin, B., & Lauritzen, M. J. (2018). Stimulation-induced increases in cerebral blood flow and local capillary vasoconstriction depend on conducted vascular responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(25), E5796-E5804. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707702115>
- [16] Rustenhoven, J., Jansson, D., Smyth, L. C., & Dragunow, M. (2017). Brain Pericytes As Mediators of Neuroinflammation. *Trends in pharmacological sciences*, 38(3), 291-304. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.001>
- [17] Maric-Bilkan, C., Flynn, E. R., & Chade, A. R. (2012). Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat. *American journal of physiology. Renal physiology*, 302(3), F308-F315. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2011>
- [18] Price, T. O., Sheibani, N., & Shah, G. N. (2017). Regulation of high glucose-induced apoptosis of brain pericytes by mitochondrial CA VA: A specific target for prevention of diabetic cerebrovascular pathology. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(4), 929-935. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.025>
- [19] Patrick, P., Price, T. O., Diogo, A. L., Sheibani, N., Banks, W. A., & Shah, G. N. (2015). Topiramate Protects Pericytes from Glucotoxicity: Role for Mitochondrial CA VA in Cerebromicrovascular Disease in Diabetes. *Journal of endocrinology and diabetes*, 2(2), 1-7. <https://doi.org/10.15226/2374-6890/2/2/00123>
- [20] Hayes K. L. (2019). Pericytes in Type 2 Diabetes. *Advances in experimental medicine and biology*, 1147, 265-278. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16908-4_12
- [21] Barber, A. J., Gardner, T. W., & Abcouwer, S. F. (2011). The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(2), 1156-1163. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6293>
- [22] Sengillo, J. D., Winkler, E. A., Walker, C. T., Sullivan, J. S., Johnson, M., & Zlokovic, B. V. (2013). Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain pathology*, 23(3), 303-310. <https://doi.org/10.1111/bpa.12004>
- [23] Liu, Q., Radwanski, R., Babadjouni, R., Patel, A., Hodis, D. M., Baumbacher, P., Zhao, Z., Zlokovic, B., & Mack, W. J. (2019). Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 39(2), 240-250. <https://doi.org/10.1177/0271678X17743670>
- [24] Sweeney, M. D., Zhao, Z., Montagne, A., Nelson, A. R., & Zlokovic, B. V. (2019). Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological reviews*, 99(1), 21-78. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
- [25] Kisler, K., Nelson, A. R., Rege, S. V., Ramanathan, A., Wang, Y., Ahuja, A., Lasic, D., Tsai, P. S., Zhao, Z., Zhou, Y., Boas, D. A., Sakadžić, S., & Zlokovic, B. V. (2017). Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nature neuroscience*, 20(3), 406-416. <https://doi.org/10.1038/nn.4489>
- [26] Persidsky, Y., Hill, J., Zhang, M., Dykstra, H., Winfield, M., Reichenbach, N. L., Potula, R., Mukherjee, A., Ramirez, S. H., & Rom, S. (2016). Dysfunction of brain pericytes in chronic neuroinflammation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 36(4), 794-807. <https://doi.org/10.1177/0271678X15606149>
- [27] Biswas, S., & Chakrabarti, S. (2019). Increased Extracellular Matrix Protein Production in Chronic Diabetic Complications: Implications of Non-Coding RNAs. *Non-coding RNA*, 5(1), 30. <https://doi.org/10.3390/ncrna5010030>
- [28] Amtul, Z., Yang, J., Lee, T. Y., & Cechetto, D. F. (2019). Pathological Changes in Microvascular Morphology, Density, Size and Responses Following Comorbid Cerebral Injury. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00047>
- [29] Shavrin, V. O., & Avramenko, Yu. M. (2020). Immunogistokhimičeskaya kharakteristika ekspressii markerov MMP-9 i TIMP-1 v kore golovnogo mozga pri sakharnom diabete 2 tipa [Immunohistochemical characteristics of MMP-9 and TIMP-1 markers expression in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2]. *Zaporozhye medical journal*, 22(4), 468-472. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208355>