

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АВРАМЕНКО ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.16:616.831]:616.379-008.64-06:616.831-005.1-005.4]-091.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНИХ
МІКРОСУДИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ,
УСКЛАДНЕНИЙ ШЕМІЧНИМ ПІВКУЛЬОВИМ ІНФАРКТОМ МОЗКУ**

14.03.02 – патологічна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Ю.М. Авраменко

Науковий керівник – **Шаврін Володимир Олександрович**, доктор медичних
наук, доцент

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Авраменко Ю.М. «Патоморфологічна характеристика церебральних мікросудин у хворих на цукровий діабет II типу, ускладнений ішемічним півкульовим інфарктом мозку» – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Встановлено патоморфологічні та імуногістохімічні параметри мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у хворих на цукровий діабет 2 типу, у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією та у хворих з ішемічним церебральним півкульовим інфарктом в стадію некрозу на фоні цукрового діабету і на фоні церебрального атеросклерозу з артеріальною гіпертензією.

Результати проведених патогістологічних, морфометричних, імуногістохімічних досліджень показали, що при ЦД 2 типу в артеріолах м'якої оболонки головного мозку визначалися вогнищеві потовщення базальної мембрани, нерівномірне потовщення внутрішньої еластичної мембрани з накопиченням в ній ШИК-позитивного матеріалу, втрата гладком'язових клітин середньої оболонки, а також нерівномірне потовщення судинної стінки через плазматичне просочування або через вогнищевий гіаліноз. Артеріоли м'якої оболонки головного мозку мали достовірно більший зовнішній та внутрішній діаметри, а також на 84,53 % потовщену судинну стінку, що асоціювалося зі збільшеною на 23,02 % площею експресії колагену 4 типу в м'якій мозковій оболонці. Реєструвалися достовірно вищі показники функціональних індексів Вогенворта та Керногана.

При цукровому діабеті 2 типу встановлені ознаки інтенсивної реендотелізації артеріол м'якої мозкової оболонки у відповідь на пошкодження ендотеліальних клітин та їх апоптоз, визначався достовірно вищий рівень експресії Ki-67 і каспази-3 в клітинах мікросудин м'якої мозкової оболонки.

Артеріоли кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу мали потовщені базальні мембрани і потовщені внутрішні еластичні мембрани, а також нерівномірно потовщену стінку через вогнищеве або тотальне просочування ШИК-позитивними глікопротеїдами плазми крові або через її гіаліноз з втратою гладком'язових клітин. Морфометричне вимірювання продемонструвало значне потовщення стінок артеріол, які були достовірно товщі на 40,65 %, ніж у групі умовного контролю, та на 5,95 %, в порівнянні з групою хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. В артеріолах спостерігався апоптоз поодиноких ендотеліальних клітин і перицитів та значне накопичення колагенових волокон в розширених базальних мембранах за даними електронної мікроскопії. Встановлено значне збільшення площі експресії колагену 4 типу в мікросудинах кори головного мозку – на 22,96 % в порівнянні з групою умовного контролю, що не мало достовірної різниці від підвищеного аналогічного показника групи хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зовнішній діаметр артеріол був достовірно більшим, ніж у групі умовного контролю та у хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Артеріоли кори головного мозку в обох групах порівняння мали достовірно збільшені індекси Вогенворта та Керногана.

Капіляри кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу мали на 4,9 % більший зовнішній діаметр, на 66,62 % більш потовщені стінки через плазматичне просочування та поширений гіаліноз, та на 9,78 % зменшений внутрішній діаметр. За даними електронної мікроскопії в капілярах відмічався апоптоз перицитів та поодиноких ендотеліальних клітин, а також розповсюджені і значні розширення базальних мембран з накопиченням в них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. Кількість

перипіцитів в потовщених стінках капілярів була достовірно меншою: на 57,14 % та на 50 %, в порівнянні з групою умовного контролю та групою дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії, відповідно.

У померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію в корі головного мозку спостерігалися мікроскопічні ознаки хронічної церебро-васкулярної недостатності.

При цукровому діабеті 2 типу в корі головного мозку визначені вищі показники експресії VEGF, Ki-67, CD31 і CD105, показники співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1, а також статистично значущі прямі помірної сили кореляційні зв'язки між підвищеною площею експресії CD31 і CD105 ($r = 0,39$), між площею експресії CD105 і VEGFR-2 ($r = 0,31$).

У м'якій оболонці та в корі головного мозку над півкульовим інфарктом мозку в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу і у померлих хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією визначені достовірно вищі показники експресії VEGF, VEGFR-2, та співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1. В корі головного мозку над півкульовим інфарктом мозку в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу встановлена пряма слабкої сили кореляція між площею експресії VEGF і VEGFR-2 ($r = 0,29$), пряма помірної сили кореляція між площею експресії CD31 і VEGF ($r = 0,35$), а також підвищена, в порівнянні з групою умовного контролю, щільність мікросудин. Активація експресії VEGF і VEGFR-2 при півкульовому інфаркті мозку більш виразна у хворих на цукровий діабет 2 типу, стимулює неоангіогенез безпосередньо в перинфарктній зоні, в той час як в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу визначаються поодинокі бруньки росту капілярів та тенденція до зниження щільності мікросудин (в порівнянні з групою ЦД 2 типу).

Наукова новизна. Гістологічними, гістохімічними і імуногістохімічними методами в порівняльному аналізі вперше встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу в артеріолах м'яких оболонок і кори головного мозку через плазматичне просочення розвивається фіброз з накопиченням колагену 4 типу, а також гіаліноз,

які за морфометричними параметрами перевищують патологічні зміни артеріол при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією. В капілярах кори головного мозку при ЦД 2 типу через накопичення ШИК-позитивних компонентів плазми крові формується значний гіаліноз стінок з втратою перицитів, які обумовлюють значні розлади гемомікроциркуляції.

Поглиблені наукові уявлення щодо особливостей підвищеної експресії VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105, Ki-67 та каспази-3 в головному мозку при ЦД 2 типу. Про компенсаторний неоангіогенез в корі головного мозку при ЦД 2 типу свідчили достовірно вища площа експресії VEGF, підвищений рівень експресії Ki-67 в мікросудинах та достовірно вищий показник щільності мікросудин в корі головного мозку (у порівнянні з групою умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії), а також нечисленні бруньки росту капілярів. Визначено, що вищий рівень експресії Ki-67 та каспази-3 в ендотелії мікросудин м'яких оболонок і кори головного мозку, в порівнянні з групою умовного контролю, віддзеркалюють реендотелізацію мікросудин у відповідь на підвищений апоптоз ендотеліальних клітин. Підвищені показники експресії VEGF і Ki-67 в корі головного мозку та статистично значущі прямі помірної сили кореляційні зв'язки між підвищеною площею експресії CD31 і CD105 ($r = 0,39$), між площею експресії CD105 і VEGFR-2 ($r = 0,31$) свідчать про інтенсивні процеси реендотелізації мікросудин мозку активованими CD105 ендотеліоцитами у відповідь на їх постійне пошкодження у хворих на ЦД 2 типу. Ішемічний півкульовий інфаркт у хворих на ЦД 2 типу індукує значне підвищення (в порівнянні з церебральним атеросклерозом) експресії васкулоендотеліального фактору росту та рецепторів до нього, що стимулює неоангіогенез безпосередньо в перинфарктній зоні, в той час як в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу визначаються поодинокі бруньки росту капілярів та тенденція до зниженої щільності мікросудин (в порівнянні з групою ЦД 2 типу).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що при ЦД 2 типу і при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії у хворих на церебральний атеросклероз з АГ, різні за морфогенезом патологічні зміни мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку (дисметаболічне плазматичне просочення стінок артеріол і капілярів при ЦД на відмінність від вазоспастичного плазматичного просочення стінок артеріол при церебральному атеросклерозі з АГ) завершуються розповсюдженням гіалінозом мікросудин, більш виразним при ЦД 2 типу. Визначено, що у хворих обох груп порівняння патологічні зміни церебральних мікросудин супроводжуються мікроскопічними проявами хронічної цереброваскулярної недостатності: наявністю багатопросвітніх судинних конволютів через недостатню гемоперфузію мікросудин, розширенням периваскулярних і перинейрональних просторів через набряк відростків астроцитів, наявністю ішемічних змін у частині нейронів, а також великої кількості «крохмалоподібних» тілець навколо кортикальних дрібних венул та у верхньому молекулярному шарі кори ГМ.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічний інфаркт, артеріоли, капіляри, м'яка мозкова оболонка, CD31, CD105, VEGF, VEGFR-2, MMP-9, TIMP-1, Ki-67, каспаза-3, колаген IV типу.

ANNOTATION

Avramenko Y. Pathomorphological characteristics of cerebral microvessels in patients with diabetes mellitus type 2 complicated by ischemic cerebral infarction. – Qualifying scientific work as a manuscript copyright.

Thesis for a candidate's degree in specialty 14.03.02 «Pathological anatomy». – Zaporizhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

Zaporizhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2020.

Pathomorphological and immunohistochemical parameters of microvessels of the pial membrane and cerebral cortex in patients with type 2 diabetes mellitus, in patients with cerebral atherosclerosis with hypertension and in patients with ischemic cerebral hemispheric infarction in the stage of necrosis with necrosis on the background of diabetes mellitus and on the background of cerebral atherosclerosis with hypertension.

The results of histopathological, morphometric, immunohistochemical studies showed that in type 2 diabetes mellitus in the arterioles of the pial membrane of the brain were determined focal thickening of the basement membrane, uneven thickening of the inner elastic membrane with the accumulation of PAS-positive material, loss of middle muscle smooth muscle cells, as well as uneven thickening of the vascular wall due to plasma infiltration or focal hyalinosis. The arterioles of the pial membrane of the brain had significantly larger outer and inner diameters, as well as 84.53 % thickened vascular wall, which was associated with an increase of 23.02 % in the area of expression of type 4 collagen in the meninges. Significantly higher indicators of functional indices of Wagenworth and Kernogan were registered.

In type 2 diabetes mellitus, there were signs of intense brain arteriole reendothelisation in response to endothelial cell damage and apoptosis, significantly higher mean level of Ki-67 and caspase-3 expression in microvascular cells of the pial membrane.

Cortical arterioles in deceased patients with type 2 diabetes mellitus had thickened basement membranes and thickened inner elastic membranes, as well as an unevenly thickened wall due to focal or total infiltration of PAS -positive glycoproteins of blood plasma or due to its hyalinosis with loss of smooth muscle cells. Morphometric measurement showed a significant thickening of the walls of the arterioles, which were significantly thicker by 40.65 % than in the conditional control group, and by 5.95 %, compared with the group of patients with dyscirculatory ischemic encephalopathy. Apoptosis of single endothelial cells and pericytes and significant accumulation of collagen fibers in the expanded basement membranes were observed in the arterioles by electron microscopy. There was a significant increase in the expression area of type 4 collagen in the microvessels of the cerebral cortex - by 22.96 % compared with the conditional control group, which had no significant difference from the increased similar rate of patients with dyscirculatory ischemic encephalopathy. The outer diameter of the arterioles was significantly larger than in the conditional control group and in patients with dyscirculatory ischemic encephalopathy. The cerebral cortex arterioles in both comparison groups had significantly increased Wagenworth and Kernogan indices.

The capillaries of the cerebral cortex in deceased patients with type 2 diabetes had a 4.9 % larger outer diameter, 66.62 % thicker walls due to plasma infiltration and widespread hyalinosis, and a 9.78 % reduced inner diameter. According to electron microscopy, apoptosis of pericytes and single endothelial cells was observed in the capillaries, as well as widespread and significant expansion of basement membranes with the accumulation of electron-dense amorphous material and collagen fibrils. The number of pericytes in the thickened capillary walls was significantly lower: 57.14 % and 50 %, compared with the conditional control group and the group of dyscirculatory ischemic encephalopathy, respectively.

Microscopic signs of chronic cerebrovascular insufficiency were observed in dead patients with type 2 diabetes mellitus and dyscirculatory ischemic encephalopathy in the cerebral cortex.

The expression area of VEGF, Ki-67, CD31 and CD105, as well as a significantly higher expression ratio of MMP-9 / TIMP-1 increase in deceased patients with type 2 diabetes. Increased expression levels of VEGF and Ki-67, as well as statistically significant direct moderately strong correlations between increased expression area of CD31 and CD105 ($r = 0.39$), between expression levels of CD105 and VEGFR-2 ($r = 0.31$).

Significantly higher expression area of VEGF, VEGFR-2, and the expression ratio of MMP-9 / TIMP-1 were found in the pial membrane and in the cerebral cortex above the hemispheric infarction in the necrosis stage in dead patients with type 2 diabetes mellitus and in dead patients with cerebral atherosclerosis with hypertension. In the cerebral cortex over hemispheric infarction in the necrosis stage in deceased patients with type 2 diabetes mellitus, a direct weak force correlation between the area of expression of VEGF and VEGFR-2 ($r = 0.29$), a direct moderate force correlation between the area of expression of CD31 and VEGF ($r = 0.35$), as well as increased, compared with the conditional control group, the density of microvessels. Activation of VEGF and VEGFR-2 expression in hemispheric cerebral infarction is more pronounced in patients with type 2 diabetes mellitus, stimulates neoangiogenesis directly in the periinfarction zone, while in the cerebral cortex over infarction in the necrosis stage single buds to decrease capillaries and density of microvessels (in comparison with group of type 2 diabetes mellitus).

Scientific novelty. Histological, histochemical and immunohistochemical methods in the comparative analysis for the first time found that patients with type 2 diabetes mellitus in the arterioles of the pial membranes and cerebral cortex due to plasma impregnation develops fibrosis with type 4 collagen accumulation, as well as hyalinosis, which exceed morphometric parameters in dyscirculatory-ischemic encephalopathy in patients with cerebral atherosclerosis with hypertension. In the capillaries of the cerebral cortex in type 2 diabetes due to the accumulation of PAS-positive components of blood plasma, a significant hyalinosis of the walls is formed with the loss of pericytes, which cause significant disorders of hemomicrocirculation.

It was refined the scientific understanding of the features of increased expression of VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105, Ki-67 and caspase-3 in the brain in type 2 diabetes. Compensatory neoangiogenesis in the cerebral cortex in type 2 diabetes was evidenced by a significantly higher area of VEGF expression, increased Ki-67 expression in microvessels and significantly higher density of microvessels in the cerebral cortex (compared with the conditional control group and dyscirculatory ischemic encephalopathy, as well as a few buds of capillary growth. It was determined that the higher level of expression of Ki-67 and caspase-3 in the microvascular endothelium of the pial membranes and cerebral cortex, compared with the conditional control group, reflects the reendothelialization of microvessels in response to increased endothelial cell apoptosis. Increased expression of VEGF and Ki-67 in the cerebral cortex and statistically significant direct moderately strong correlations between increased expression area of CD31 and CD105 ($r = 0.39$), between the expression area of CD105 and VEGFR-2 ($r = 0.31$) indicate intensive processes of re-endothelialization of brain microvessels by activated CD105 endothelial cells in response to their permanent damage in patients with type 2 diabetes. Ischemic hemispheric infarction in patients with type 2 diabetes induces a significant increase (compared with cerebral atherosclerosis) in the expression of vasculoendothelial growth factor and its receptors, which stimulates neoangiogenesis directly in the periinfarction zone, while in the cerebral cortex over the infarction in the stage of necrosis are identified single buds of capillary growth and a tendency to reduced microvascular density (compared with the group of type 2 diabetes).

Practical meaning. Based on histopathological, histochemical, immunohistochemical and electron microscopic studies, it was found that in type 2 diabetes mellitus and dyscirculatory ischemic encephalopathy in patients with cerebral atherosclerosis with hypertension there are different morphogenesis of pathological changes of the microvessels of the pial membrane and cerebral cortex. Dysmetabolic plasma penetration of the walls of arterioles and capillaries in diabetes mellitus in contrast to vasospastic plasma penetration of the walls of the arterioles in cerebral

atherosclerosis with hypertension, which end in irreversible hyalinosis, is more pronounced in type 2 diabetes. It was determined that in patients of both groups the compared pathological changes of cerebral microvessels were accompanied by stereotyped microscopic manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency: the presence of translucent vascular convolutes due to insufficient hemoperfusion of microvessels, dilatation of perivascular and perineuronal spaces due to edema of astrocyte processes, the presence of ischemic changes in neurons, as well as a large number of corpora amylacea around the cortical venules and upper molecular layer of the cortex.

Key words: diabetes mellitus, ischemic infarction, arterioles, capillaries, pial meninges, CD31, CD105, VEGF, VEGFR-2, MMP-9, TIMP-1, Ki-67, caspase-3, type IV collagen.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4 (79). С. 39-42. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.4.16835> (Дисертант виконала підбір літератури).

2. Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. № 2. С. 70-72.

3. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Т. 11. № 1. С. 58-61. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2017.1.58-61> (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

4. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия пиальных сосудов при дисциркуляторно-ишемической и диабетической энцефалопатиях. *Патология*. 2019. Т. 16. № 1(45). С. 94–98. DOI: [10.14739/2310-1237.2019.1.166331](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166331) (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

5. Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Т. 17. № 1(48). С. 46-51. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203736>

6. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Морфометрические показатели артериол коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и инфаркте мозга на ее фоне. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 2(156). С. 305-308. DOI [10.29254/2077-2414-2020-2-156-305-308](https://doi.org/10.29254/2077-2414-2020-2-156-305-308) (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

7. 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(121). С. 468-472. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.4.208355 (Дисертант виконала набір матеріалу, ІГХ дослідження та статистичну обробку результатів).

8. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Патоморфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. *Актуальні питання сучасної патоморфології* : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 90-річчю з дня заснування кафедри патологічної і топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. (Київ, 4-5 жовтня 2012). Запоріжжя: *Патологія* 2012, Т. 9. № 3. С. 124. (Дисертант виконала набір матеріалу, патогістологічне дослідження).

9. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах*: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 16-17 січня 2015. Дніпропетровськ, 2015. С. 7-9. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. Сравнительная патогистологическая характеристика микрососудов мозга при диабетической и атеросклеротической энцефалопатиях. *Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку*: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 30-31 січня 2015. Львів, 2015. С. 7-8. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Авраменко Ю. Н. Патоморфологические изменения пиальных сосудов при сахарном диабете 2-го типа. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015*: зб. тез всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя. 26-27 березня 2015. Запоріжжя, 2015. С. 12. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

12. Шаврин В. О., Авраменко Ю. М. Морфометричні параметри резистивних судин кори головного мозку при ішемічному інфаркті головного

мозку на тлі цукрового діабету 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 15-17 квітня. Тернопіль, 2019. С. 332. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів	18
Вступ	19
Розділ 1 Деякі аспекти морфо- та патогенезу церебральної мікроангіопатії (огляд літератури)	26
1.1 Особливості морфології судин головного мозку	26
1.2 Зміни судин головного мозку при цереброваскулярних захворюваннях та цукровому діабеті	33
1.3 Особливості перебігу інфаркту головного мозку на тлі цереброваскулярних захворювань та цукрового діабету	40
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	49
2.1 Матеріали дослідження.....	49
2.2 Методи та методики досліджень.....	51
Розділ 3 Патоморфологічна і морфометрична характеристика церебральних мікросудин у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію.....	58
3.1 Морфологічна і гістохімічна характеристика мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу	58
3.2 Морфологічна і гістохімічна характеристика мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію	68
3.3 Електронномікроскопічні особливості артеріол і капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію	74
3.4 Порівняльні морфометричні параметри церебральних мікросудин у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на	

дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію	80
Розділ 4 Імуногістохімічна характеристика стану факторів оновлення та росту мікросудин в м'якій оболонці і в корі головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно- ішемічну енцефалопатію	89
4.1 Імуногістохімічна характеристика експресії CD31, CD105, каспази-3, Ki-67, колагену 4 типу в церебральних мікросудинах у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та дисциркуляторно- ішемічну енцефалопатію.....	89
4.2 Імуногістохімічна характеристика експресії VEGF, VEGFR-2, MMP-9 і TIMP-1 в м'якій оболонці і в корі головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та дисциркуляторно- ішемічну енцефалопатію.....	106
Розділ 5 Патоморфологічна характеристика мікросудин кори головного мозку в некротичну стадію церебрального півкульового інфаркту у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз	128
5.1 Морфологічні особливості мікросудин м'якої оболонки та кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз	128
5.2 Морфометричні параметри мікросудин кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу при цукровому діабеті 2 типу та при церебральному атеросклерозі.....	136
5.3 Імуногістохімічна характеристика мікросудин кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз	141
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	176

Висновки.....	194
Практичні рекомендації	197
Список використаних джерел	198
Додаток А Акти впровадження.....	227
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	235
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	238

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

CD31 – молекула адгезії тромбоцитів-ендотеліальних клітин 1 (PECAM-1)

CD105 – ендоглін

Coll IV – колаген 4 типу

MMP-9 – матриксна металопротеїназа 9

TIMP-1 – тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ-1

VEGFA – судинно-ендотеліальний фактор росту A

VEGFR-2 – рецептор судинно-ендотеліального фактору росту 2-го типу

Caspase-3 – фермент апоптотичної деградації клітини

АГ – артеріальна гіпертензія

АС – атеросклероз

БМ – базальна мембрана

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр

ДЕ – дисциркуляторна енцефалопатія

ДМП – діабетична мікроангіопатія

Зб – збільшення

ІГХ – імуногістохімічне (дослідження)

ММО – м'яка мозкова оболонка

МОЗ – Міністерство Охорони Здоров'я

МЦР – мікроциркуляторне русло

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У світі нараховується 425 мільйонів дорослих хворих на цукровий діабет (ЦД), з прогнозованим зростанням цієї цифри в 1,5 рази до 2045 року [1]. ЦД займає 3-є місце за поширеністю після серцево-судинної патології та злоякісних новоутворень, його найнебезпечнішими наслідками є системні судинні ускладнення [2-3] у хворих на діабет у 2-3 рази вищий ризик розвитку інфаркту та інсульту. ЦД посідає друге місце за сумарним негативним впливом на зменшення тривалості життя хворих [3], скорочуючи її на 10-30 % і зумовлює підвищення рівня смертності у 2-3 рази [4]. За даними ВООЗ, в економічно розвинутих країнах світу до 4 – 6 % населення хворіє на ЦД [5]. Поширеність діабету в Україні збільшилася за останніх 10 років на половину. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення в Україні є наслідком захворювання на діабет [6]. Збільшення тривалості життя хворих у зв'язку з вдосконаленням методів контролю і корекції глікемії призвело до зростання числа пізніх ускладнень ЦД, серед яких одне з провідних місць займає діабетична енцефалопатія [7], обумовлена ураженням дрібних судин головного мозку або діабетичною церебральною мікроангіопатією.

Розвиток мікроангіопатії при ЦД носить багатofакторний характер, її патогенез пояснюють гормональна, метаболічна, імунологічна, гемореологічна, генетична теорії [8-10]. Одну з ключових ролей у розвитку діабетичної церебральної мікроангіопатії відіграє генералізоване ураження дрібних судин діаметром до 500 мкм, що в останні роки стало причиною її асоціації з церебральною хворобою дрібних судин (SVD) [11]. Як вважають, ця хвороба обумовлена ураженням перфорантних мозкових артеріол, капілярів та венул, що призводить до пошкодження білої і глибоких прошарків сірої речовини головного мозку, яке має схожі клініко-невропатологічні і когнітивні прояви та нейровізуалізаційні характеристики [12-14]. Однак сучасна інформація щодо патоморфології діабетичної церебральної мікроангіопатії та її впливу на розвиток

і прогресування церебрального інфаркту досі нечисельна. Для вирішення цього питання необхідні новітні морфологічні, імуногістохімічні і електронно-мікроскопічні дослідження мікросудин головного мозку у хворих на ЦД.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом 2-х держбюджетних науково-дослідницьких робіт Запорізького державного медичного університету: «Закономірності формування метаболічних порушень, нейроендокринного та вегетативного дисбалансів у патогенезі експериментальної артеріальної гіпертензії різного генезу» (№ державної реєстрації 0114U000966 термін виконання 2014-2016 р.), «Морфогенез деструктивно-репаративних процесів головного мозку при захворюваннях судинного та токсико-метаболічного генезу» (№ державної реєстрації 0118U004253 термін виконання 2018-2022 р.), в яких автор була співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. Мета – визначення патоморфологічних параметрів мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений ішемічним інфарктом мозку, у порівнянні зі змінами аналогічних мікросудин при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією та ішемічним інфарктом мозку.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити патоморфологічні і морфометричні зміни в артеріолах м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та порівняти їх зі змінами аналогічних артеріол померлих хворих груп умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією.

2. Охарактеризувати стан мікросудин м'якої оболонки головного мозку за експресією каспази-3, Ki-67, CD31, CD105, колагену IV типу, VEGF і VEGFR-2, MMP-9 / TIMP-1 у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та порівняти їх з аналогічними параметрами груп умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією.

3. Визначити патоморфологічні і морфометричні зміни в артеріолах кори півкуль головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та порівняти їх зі змінами церебро-кортикальних артеріол померлих хворих груп умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією.

4. Дослідити і порівняти патоморфологічні, морфометричні, електронно-мікроскопічні зміни в капілярах кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та в групах умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією.

5. Вивчити і порівняти стан мікросудин кори головного мозку за експресією каспази-3, Ki-67, CD31, CD105, колагену IV типу, VEGF і VEGFR-2, MMP-9 / TIMP-1 у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та в групах умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією.

6. Охарактеризувати і порівняти патоморфологічні, морфометричні і імуногістохімічні зміни артеріол м'якої оболонки головного мозку в некротичну стадію півкульового інфаркту мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу і у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією, також у хворих на цукровий діабет 2 типу без інфаркту.

7. Визначити і порівняти патоморфологічні, морфометричні та імуногістохімічні зміни артеріол і капілярів кори головного мозку в некротичну стадію півкульового інфаркту мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу й у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією, а також у хворих на цукровий діабет 2 типу без інфаркту.

Об'єкт дослідження: діабетична мікроангіопатія.

Предмет дослідження: патоморфологічні зміни мікросудин головного мозку при цукровому діабеті 2 типу та церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією, ускладнених ішемічним півкульовим інфарктом.

Методи дослідження: гістологічні, гістохімічні (ШИК-реакція, Массон-трихром, за Вейгертом), імуногістохімічні (CD31, CD105, VEGF, VEGFR2, Collagen IV, Ki-67, Caspase-3, MMP-9, TIMP-1), комп'ютерно-морфометричні й електронномікроскопічні для визначення змін церебральних мікросудин при цукровому діабеті. Порівняльний і кореляційний аналіз комп'ютерно-морфометричних та імуногістохімічних даних. Статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

Гістологічними, гістохімічними та імуногістохімічними методами в порівняльному аналізі вперше встановлено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу в артеріолах м'яких оболонок і кори головного мозку через плазматичне просочування розвивається фіброз з накопиченням колагену 4 типу, а також гіаліноз, які за морфометричними параметрами перевищують патологічні зміни артеріол при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією. В капілярах кори головного мозку при цукровому діабеті 2 типу через накопичення ШИК-позитивних компонентів плазми крові формується значний гіаліноз стінок з втратою перицитів, які обумовлюють значні розлади гемомікроциркуляції.

Поглиблені наукові уявлення щодо особливостей підвищеної експресії VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105, Ki-67 та каспази-3 в головному мозку при цукровому діабеті 2 типу. Про компенсаторний неоангіогенез в корі головного мозку при цукровому діабеті 2 типу свідчили достовірно вища площа експресії VEGF, підвищений рівень експресії Ki-67 в мікросудинах та достовірно вищий показник щільності мікросудин в корі головного мозку (у порівнянні з групою умовного контролю і дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії), а також нечисленні бруньки росту капілярів. Визначено, що вищий рівень експресії Ki-67 та каспази-3 в ендотелії мікросудин м'яких оболонок і кори головного мозку, в порівнянні з групою умовного контролю, віддзеркалюють реендотелізацію мікросудин у відповідь на підвищений апоптоз ендотеліальних клітин. Підвищені

показники експресії VEGF і Ki-67 в корі головного мозку та статистично значущі прямі помірної сили кореляційні зв'язки між підвищеною площею експресії CD31 і CD105 ($r = 0,39$), між площею експресії CD105 і VEGFR-2 ($r = 0,31$) свідчать про інтенсивні процеси реендотелізації мікросудин мозку активованими CD105 ендотеліоцитами у відповідь на їх постійне пошкодження у хворих на цукровий діабет 2 типу. Ішемічний півкульовий інфаркт у хворих на цукровий діабет 2 типу індукує значне підвищення (в порівнянні з церебральним атеросклерозом) експресії васкулоендотеліального фактору росту та рецепторів до нього, що стимулює неоангіогенез безпосередньо в перинфарктній зоні, в той час як в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу визначаються поодинокі бруньки росту капілярів та тенденція до зниженої щільності мікросудин (в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і електронномікроскопічних досліджень встановлено, що при цукровому діабеті 2 типу і при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією, різні за морфогенезом патологічні зміни мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку (дисметаболічне плазматичне просочування стінок артеріол і капілярів при цукровому діабеті на відмінність від вазоспастичного плазматичного просочування стінок артеріол при церебральному атеросклерозі з артеріальною гіпертензією) завершуються розповсюдженим гіалінозом мікросудин, більш виразним при цукровому діабеті 2 типу. Визначено, що у хворих обох груп порівняння патологічні зміни церебральних мікросудин супроводжуються мікроскопічними проявами хронічної цереброваскулярної недостатності: наявністю багатоприсвітніх судинних конволютів через недостатню гемоперфузію мікросудин, розширенням периваскулярних і перинейрональних просторів через набряк відростків астроцитів, наявністю ішемічних змін у частині нейронів, а також великої кількості «крохмалоподібних» тілець навколо кортикальних дрібних венул та у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку.

Результати дисертаційного дослідження з позитивним ефектом впроваджені в практичну роботу Дніпропетровського і Чернігівського обласних патологоанатомічних бюро. Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України та Сумського державного університету МОН України.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора, науковим керівником визначені тема і складена програма дослідження. Здобувач особисто виконала патентно-інформаційний пошук і проаналізувала літературу; самостійно виконала гістологічні, імуногістохімічні та морфометричні дослідження секційного матеріалу померлих хворих; провела статистичний аналіз отриманих даних, систематизувала і інтерпретувала отримані результати; написала всі розділи дисертації; сформулювала висновки і рекомендації. Електронномікроскопічні дослідження головного мозку померлих хворих виконані автором з науковим керівником в електронно-мікроскопічній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедр патологічної анатомії і судової медицини; патологічної фізіології; анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України 24.12.2020 р.

Основні положення дисертації були представлені й обговорені на науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної патоморфології», присвяченій 90-річчю з дня заснування кафедри патологічної і топографічної анатомії НМАПО ім. П.Л. Шупика (Київ, 2012), на міжнародних науково-

практичних конференціях «Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах» (Дніпропетровськ, 2015) та «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2015), на міжрегіональній науково-практичній конференції «Итоги и перспективы развития патологоанатомической службы республики Саха (Якутия, 2015), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015» (Запоріжжя, 2015), на XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць: серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України [зокрема 4 з них - у наукових фахових виданнях України, які індексуються міжнародною наукометричною базою Web of Science (з них одна моноавторська стаття)] і 1 стаття у матеріалах науково-практичної конференції та 5 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 238 сторінках машинопису, вона складається з анотацій, вступу, 6 розділів (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз й узагальнення результатів), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 122 рисунками та 21 таблицею. Список літератури містить 222 джерела (72 – кирилицею та 150 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ДЕЯКІ АСПЕКТИ МОРФО- ТА ПАТОГЕНЕЗУ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ МІКРОАНГІОПАТІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Особливості морфології судин головного мозку

Системне кровопостачання головного мозку здійснюється за допомогою магістральних судин артеріального кола, піальних і внутрішньомозкових судин. Кожна група судин має функціональні і морфологічні особливості і відрізняється характером взаємовідносин їх з оточуючими структурними компонентами тканин [15].

Судини розподілу – середні і дрібні артерії м'язового типу, що забезпечують розподіл потоку крові по регіонах і органам [16]. Стінка складається з трьох шарів: інтими, медії та адвентиції, але в інтракраніальних артеріях стінка має меншу товщину і в ній відсутні зовнішня еластична мембрана і vasa vasorum, в зв'язку з чим її живлення здійснюється тільки за рахунок дифузії речовин з кров'яного русла [17]. Основну роль в перерозподілі крові головного мозку грає судинна мережа м'якої мозкової оболонки (ММО), яка у дорослої людини утворена морфологічно відокремленими артеріальним і венозним руслами, не пов'язаними між собою за допомогою капілярної мережі. Піальне артеріальне русло складається з артерій і артеріол, а також міжартеріальних і міжартеріолярних анастомозів [18]. Від піальних артерій і артеріол відходять бічні гілки у вигляді прекортикальних резистивних судин, що продовжуються в так звані радіальні артерії, які пенетрують речовину головного мозку і доставляють нервовій тканині кисень і поживні речовини [18-20]. Морфологічно піальні артерії складаються з 3 концентричних оболонок. Зовнішня оболонка – адвентиція, що складається з колагенових волокон, фібробластів і

периваскулярних нервів. Середня оболонка, медіальна, утворена декількома рядами гладких клітин і невеликою кількістю переважно еластичних волокон. Внутрішня оболонка, інтима – це ендотеліальні клітини і добре розвинена внутрішня еластична мембрана. Особливістю будови піальних артерій є наявність в області розгалуження артерій своєрідних м'язовоеластичних утворень з багатою іннервацією, так званих подушок розгалуження [20-21]. Піальні артерії утворюють анастомози не тільки в системі однієї з великих мозкових артерій, а й між відгалуженням різних артерій, що забезпечує високу надійність в рівномірному надходженні крові до різних відділів головного мозку [19].

Структурні особливості організації мережі зон суміжного кровопостачання дозволяють забезпечувати зміни внутрішньосудинного тиску [16, 20, 22]. Перерозподіл струму крові, визначається в мозку при закритті однієї з основних мозкових артерій, супроводжується різкою дилатацією піальних артерій. Судини м'якої мозкової оболонки звивисті, що не тільки збільшує їх протяжність, а й робить їх природним демпфером, що знижує навантаження на стінку судини. Тому тиск крові в структурах, які формують артеріальне коло, однакове, а градієнт тиску в анастомозах які з'єднують ці артерії відсутній [21]. При наявності патологічно зміненої стінки колатеральні шляхи виявляються найбільш вразливими ділянками судинної мережі мозку, тому що вони є найбільш навантаженими при переміщенні великих мас крові з однієї ділянки мозку в іншу [19].

Резистивні судини, або судини опору – артеріоли і венули, розташовані в пре-і посткапілярних ділянках судинного русла. Опір кровотоку в зазначених судинах здійснюється завдяки їх структурних особливостей, а також здатності м'язових структур стінки перебувати в стані постійного тонусу й активно змінювати величину просвіту під дією додаткових нейрогуморальних впливів [23].

Пенетруючи внутрішньомозкові артерії і артеріоли відходять від піальних артерій під прямим кутом, оточені простором Вірхова-Робіна, який є

продовженням субарахноїдального простору. Пенетруючі артерії стають повністю внутрішньомозковими, коли астроцитарні відростки формують повний контакт з базальною мембраною пенетруючих артеріол [15, 20]. Виділяють 3 типи внутрішньокортикальних артерій, в залежності від глибини проникнення в кору: короткі, середні і довгі артерії. По мірі занурення в глибину речовини мозку артерії стоншуються, від них під гострим кутом відходять артеріоли, які розгалужуються і формують капілярну мережу [15, 24]. Артеріальне кровопостачання кори і білої речовини півкуль мозку не поділене, але за переважаючим мікросудинним басейном виділяються коркові, корково-мозкові, базально-мозкові і базально-медулярно-коркові внутрішньомозкові артерії. Мозкові гілки артерій беруть участь в кровопостачанні сірої і білої речовини [25].

Стінка паренхіматозних артеріол складається з одного шару щільно прилягаючих і пов'язаних один з одним різноманітними контактами ендотеліальних клітин, тонкої еластичної мембрани, одного циркулярно розташованого шару гладком'язових клітин, з'єднаних один з одним численними контактами (плазматичними виростами і нексусами), і тонкого адвентиціального шару або лептоменінговою оболонкою, що містить в своєму складі сполучнотканинні елементи з вбудованими в них грануловмісними клітинами і нервовими волокнами. Гладком'язові пенетруючі артеріоли володіють великим базальним тонусом і не реагують на деякі нейротрансмітери, які можуть здійснювати великий вплив на непаренхіматозні судини (наприклад, серотонін, норадреналін) [20].

Обмінні судини – справжні капіляри, через які відбувається обмін речовинами між кров'ю і тканинною рідиною, стінки цих судин не здатні до скорочення. Капілярне русло головного мозку складається з щільної мережі взаємопов'язаних судин, що мають високоспеціалізовані ендотеліальні клітини, розташовані на суцільній базальній мембрані і періцити (адвентиціальні клітини, відростки яких охоплюють капіляр і, проникаючи крізь базальну мембрану, контактують з ендотеліальними клітинами або відділені від них вузьким

простором), капіляри не містять клітин гладкої мускулатури [15, 20, 26]. Колоядерна частина ендотеліоцита, зазвичай, виступає в просвіт капіляра і дещо звужує його. Перицити зустрічаються значно рідше. Ядро перицита розташовується в розщепленні базальної мембрани і виступає назовні від зовнішньої межі капіляра [23-24]. Було підраховано, що майже у кожного нейрона в мозку є свій власний капіляр, що демонструє критичний зв'язок між нейронами і судинами [27].

Щільність капілярної мережі неоднакова – більш виражена в сірій речовині, ніж в білій. У сірій речовині також спостерігається нерівномірний розподіл капілярів: в IV шарі корі міститься більше капілярів, в III і V – менше, а в I і VI – ще менше. Різниця васкуляризації окремих областей і шарів мозку пов'язане з їх функціональними особливостями і з інтенсивністю обміну речовин [15, 20].

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – напівпроникний бар'єр між кров'ю і нервовою тканиною, що перешкоджає проникненню в мозок великих або полярних молекул, а також клітин крові, в тому числі імунної системи. Анатомічним субстратом гематоенцефалічного бар'єра є ендотелій церебральних мікросудин, який разом з астроцитами, перицитами, нейронами і позаклітинним матриксом є «нейросудинною одиницею», яка необхідна для нормального функціонування ЦНС [28].

Ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єру мають структурно-функціональні особливості: містять більшу кількість мітохондрій, відсутні фенестри, визначається наявність щільних контактів і мінімальна піноцитозна активність. Ендотеліальні клітини поляризовані з чітко різними люмінальною і аблюмінальною мембранами. Щільні контакти представляють собою парацелюлярний дифузний бар'єр між ендотеліальними клітинами [28-29], а також створюють і поділяють люмінальний і аблюмінальний компартмент ендотеліальної мембрани, на якому асиметрично розподілені мембранні білки. На люмінальній (яка контактує з просвітом капіляра) і аблюмінальній (стромальній) поверхні мембрани ендотеліальних клітин розташовані іонні і водні канали, АТФ-

зв'язуючі білки-переносники, транспортери розчинених речовин [29-30]. Цей рух молекул встановлює градієнти [31] і створює мікрооточення, що підтримує виживання і функцію нейронів головного мозку [29, 32]. Регулювання судинної цілісності відбувається переважно за рахунок сигнальної трансдукції на аблюмінальній мембрані ендотелію. Аблюмінальна ендотеліальна мембрана містить безліч рецепторів, ко-рецепторів та інших інтегральних мембранних білків, багато з яких сприяють трансдукції сигналів від перицитів і астроцитарних закінчень в периваскулярному просторі до ендотеліальних клітин [29, 33-34]. Ці периваскулярні сигнали контролюють утворення щільних контактів і регулюють кількість і активність мембранних транспортерів [32].

Ендотеліальні клітини є високометаболічно активними і відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних функціях, включаючи контроль над судинним тонусом, транспортом клітин крові, гемостатичним балансом, проникністю, проліферацією, здатності до виживання, вродженим і набутим імунітетом, тобто надає плеiotропний ефект [35-37]. Вважають, що ендотелій може перебувати в двох станах: спокою або активації. Згідно з цією гіпотезою, неактивні ендотеліальні клітини мають антикоагулянтний, антиадгезивний і судинорозширювальний фенотип, тоді як активовані – прокоагулянтні, проадгезивні і судинозвужувальні ефекти [38].

Кількість перицитів найбільша в центральній нервовій системі, із співвідношенням 1:1-3:1 між ендотеліальними клітинами і перицитами, приблизно 30 % охоплення зовнішньої поверхні кровоносних судин [39]. Перицити прикріплені до зовнішньої поверхні ендотелію через нерівні проміжки. Виділяють 2 підтипи перицитів: гранулярні і філаментні [28]. Фібрилярні перицити містять розвинені структури цитоскелета і здатні до контрактильної активності. Їх скорочення зменшують просвіт капілярів і регулюють місцевий капілярний кровообіг [40]. Ядро перицитів відносно велике, ниркоподібне. Невелика кількість перинуклеарної цитоплазми зазвичай містить мітохондрії, апарат Гольджі, ендоплазматичний ретикулум, рибосоми і лізосоми. У цих

клітинах також спостерігаються скоротливі мікрофіламенти (містять актин, міозин і тропоміозин) і проміжні філаменти. Визначаються численні кавеоли, розташовані головним чином в поверхневих відділах перицитів. Перицити вбудовані в базальну мембрану, яка оточує ендотеліальні клітини [40-42], слугують життєво важливими інтеграторами, координаторами і ефекторами багатьох нейросудинних функцій, включаючи ангиогенез, формування та підтримку гематоенцефалічного бар'єру, підтримують судинну стабільність і ангиоархітектуру, беруть участь в регуляції капілярного кровотоку і виведення токсичних речовин, необхідні для правильного гомеостазу ЦНС і функції нейронів. Нові дослідження показали, що дефіцит перицитів в ЦНС призводить до розпаду гематоенцефалічного бар'єру і гіперперфузії головного мозку, що призводить до вторинних нейродегенеративних змін [43-44].

Перицити і ендотеліальні клітини оточені базальною мембраною, яка стикається з плазматичними мембранами астроцитів. Товщина базальної мембрани 30-40 нм, складається вона з колагену IV типу, протеогліканів гепарину сульфату, ламініну, фібронектину та інших білків позаклітинного матриксу [28]. Структурно судинна базальна мембрана складається з двох принципово різних складових: з ендотеліальної і паренхіматозної базальної мембрани, що має основне значення для підтримки інтеграції церебральних ендотеліальних клітин капілярів з перицитами і астроцитами. Ці три вида клітин прикріплюються до базальної мембрани особливими рецепторами з сімейств інтегрину або дистрогліканів, тим самим підтримуючи клітини в певному положенні і збільшуючи механічну міцність гематоенцефалічного бар'єру [45]. З огляду на динамічну природу нейрональної активності і значну метаболічну потребу нервової тканини, було знайдено анатомічні докази прямої іннервації ендотелію мікросудин і / або пов'язаних з ними астроцитарних відростків норадренергічних, холінергічних, серотонінергічних і ГАМК-ергічних нейронів [15, 28].

У доповненні до астроцитів, перицитів і нейронів, позаклітинний матрикс базальної мембрани також взаємодіє з церебральним ендотелієм мікросудин.

Позаклітинний матрикс, служить в якості якоря для ендотелію за допомогою взаємодії ламініну та інших матричних білків з ендотеліальними рецепторами інтегринів [25].

Саморегуляція мозкового кровообігу здійснюється інтрацеребральними і поза церебральними регуляторними механізмами. До перших відносять міогенний [46], метаболічний, нейрогенний, нейро-гормональний і ендотеліальний механізми [15, 20, 47]. Джерелом еферентної іннервації є шийні паравертебральні ганглії [48]. До інтрацеребральних джерел іннервації внутрішньомозкових судин відносять ядра стовбура мозку, дорзальні ядра шва, таламус і чорну субстанцію [49]. Аксони адренергічних, холінергічних і серотонінергічних нервових клітин утворюють сплетіння в адвенциї артерій, з яких нервові терміналі проникають до їх ендотеліальних і гладком'язових клітин. У пресинаптичних терміналях мозкових судин виявляються синаптичні везикули, що містять медіатори пептидної природи: вазоінтестинальний пептид, Р-пептид, У-нейропептид [15, 46]. Екстрацеребральна регуляція здійснюється симпатичними і парасимпатичними вегетативними волокнами, які, як виявлено, закінчуються в безпосередній близькості від великих і дрібних судинах, рідко в піальних артеріолах (< 50 мкм) і відсутні в пенетруючих артеріолах [15]. На протязі судинного русла мозку виявлено градієнт нервової та інтимальної регуляції: по мірі скорочення діаметра артерій зменшується значення нервових і посилюється роль ендотеліальних механізмів [15, 46]. Цереброваскулярний ендотелій відіграє центральну роль в регуляції мозкового кровотоку. Ендотелій – динамічний орган, який діє як фізіологічний міст між просвітом кровоносних судин і навколишньою гладкою мускулатурою. В даний час вважається, що цей міст включає в себе 4 основні хімічні системи: оксид азоту (NO), ендотеліального гіперполяризаційного фактору (endothelium derived hyperpolarization factor EDHF), ейкозаноїдів і ендотеліну [48].

1.2 Зміни судин головного мозку при цереброваскулярних захворюваннях головного мозку

Зміни судин головного мозку при дисциркуляторній енцефалопатії.

Дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) – це синдром хронічного прогресуючого багатоосередкового або дифузного ураження головного мозку різної етіології, що проявляється різними клінічними неврологічними, нейропсихологічними і / або психічними порушеннями, обумовлений повторними гострими епізодами порушень мозкового кровообігу та / або хронічною недостатністю кровопостачання головного мозку [50].

З урахуванням провідного етіопатогенетичного механізму виділяють п'ять варіантів церебральної ішемії [51]:

1) при ураженні артерій головного мозку великого і середнього калібру (large artery disease), обумовленому, як правило, атеросклерозом. Можливі аномалії будови і відходження судин;

2) при ураженні дрібних артерій і артеріол (small artery brain disease) внаслідок мікроангіопатії – гіпертонічної, діабетичної, амілоїдної, запальної та ін.;

3) при тромбоемболії судин головного мозку кардіогенної (миготлива аритмія, вроджені та набуті вади серця, штучні клапани, інфаркти міокарда) і артеріогенної (аневризма аорти, атеросклеротична бляшка) природи;

4) при гемостазіопатіях і синдромі патологічного згущення крові;

5) при гіпотензії кардіогенного генезу, венозної дисфункції і т.д.

Для першої стадії ДЕ характерні зниження працездатності, підвищена виснаженість, коливання уваги, які серйозно не обмежують життєдіяльність пацієнтів, на другій стадії формуються помірно виражені когнітивні порушення, що ускладнюють виконання складних видів повсякденної активності і знижують якість життя хворих. На третій стадії ДЕ, як правило, розвивається деменція,

порушується соціальна адаптація, пацієнту в побуті хоча б частково потрібна допомога оточуючих [52].

Патогенез ДЕ є складним і багатофакторним процесом. У патогенезі гострих і хронічних форм цереброваскулярної патології велике значення відводиться ішемії і гіпоксії, що формується в результаті ураження магістральних судин або / і судин мікроциркуляторного русла. Одним з механізмів цього є дефіцит кисню, що призводить до обмеження аеробного утворення енергії внаслідок порушення енергосинтезуючої функції дихального ланцюга мітохондрій. В результаті відбуваються накопичення активних форм кисню, виснаження запасів ендогенних антиоксидантів і активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, що може призводити до загибелі клітин мозку [53]. Окислювальні пошкодження тканини мозку мають місце не тільки в період рециркуляції, а й в умовах повної ішемії головного мозку при припиненні доступу кисню [54]. Окислювальний стрес грає важливу роль не тільки в патогенезі різних серцево-судинних захворювань [55-56], а й прискорює процес старіння. ДЕ пов'язана з ураженням дрібних артерій, що викликає дифузне двостороннє ураження білої речовини і множинні лакунарні інфаркти в області базальних гангліїв [57].

Морфологічні зміни при дисциркуляторній енцефалопатії представлені дифузними атрофічними змінами, зонами ішемічних порушень із загибеллю нейронів, формуванням гліальних рубців, або ділянки з розвитком гліозу, зустрічаються масивні осередки некрозу, пошкодження мієліну білої речовини, наявністю лакунарних інфарктів різної давності, поява великої кількості крохмалоподібних тілець в білій речовині [17].

Також морфологічним проявом ДЕ є поява різних видів інфарктів: малі інфаркти, емболічні та ламінарні. Малі глибинні інфаркти, так називають вогнища некрозу, що мають максимальну довжину 5-15 мм і локалізовані в глибинних відділах мозку – підкоркових вузлах, таламусі, внутрішній капсулі, білій речовині півкуль і стовбурі мозку, ядрах і білій речовині півкуль мозочка. У міру

розсмоктування некротизованої речовини на місці практично всіх малих глибинних інфарктів формуються порожнини – лакуни. Їх стінки мають чіткі межі з навколишньою тканиною, причому ширина зони демієлінізації скорочується до 2 – 3 мм [17]. При множинному характері лакун розвивається так званий лакунарний стан і мозок на розрізі має губчастий вид [58-59]. Ембологенний інфаркт поряд з підкорковою локалізацією виявляється і в корі мозку [60]. Корковий ламінарний некроз або псевдоламінарний некроз характеризується втратою нейронів і гліозом в неокортексі внаслідок глобальної гіпотензії або гіпоксії. Тому найбільш часто зустрічається в артеріальних прикордонних зонах [58].

Різко виражені розширення периваскулярних просторів, діаметр яких досягає 2-5 мм, чітко відмежованих від незміненої навколишньої тканини, отримали назву кріблюр. Їх найбільш характерна локалізація – базальні ганглії і біла речовина головного мозку [17].

Характерною ознакою ДЕ є лейкоареоз (від грец. Leuko – білий і areosis – розрідження, зменшення щільності). Лейкоареоз є свого роду епіфеноменом, який може мати різну морфологічну основу і виникати під дією різних факторів [61]. В основі лейкоареоза лежить спектр патоморфологічних змін, таких як демієлінізація і набряк білої речовини головного мозку, які раніше відзначаються в перивентрикулярних відділах, гліоз і дегенерацію аксонів, розширення периваскулярних просторів (з формуванням кріблюр) і утворення кіст (спонгіоз), позаклітинний та внутрішньоклітинний набряк, інфаркти, ангіоектазії [50, 61-62]. Передбачається, що лейкоареоз розвивається в результаті повторних короточасних епізодів скороминущої ішемії, недостатньо вираженої і тривалої для формування «завершеного» інфаркту. Лейкоареоз, тобто ураження білої речовини головного мозку, в свою чергу, веде до вторинних змін і загибелі нейронів кори за механізмом валеровської дегенерації. В результаті формується вторинний атрофічний процес головного мозку, переважно локалізований в передніх відділах великих півкуль [17, 62]. Морфологічне поняття «гліоз»

передбачає значне збільшення клітин глії або їх відростків [17]. Спонгіоз – недостатність астроцитарної глії, що призводить до неповного заміщення нею дефектів загиблих нервових клітин і волокон білої речовини. Для спонгіоза характерна губчаста петляста структура білої і сірої речовини [63].

Найбільш частою причиною виникнення ДЕ є атеросклероз (АС) і артеріальна гіпертензія (АГ), а також їх поєднання. При стенозуючому АС проксимальних відділів магістральних артерій головного мозку в мікросудинах виявляється потовщення їх стінок за рахунок фіброзу, іноді настільки вираженого, що просвіти мікросудин облітеровані. Характерні також конволюти – мікросудинні формації з декількома (3-5) просвітами, які утворюються для компенсації гіпоксії, що виникла, за рахунок подовження мікросудинного русла. М'яка мозкова оболонка служить межею поширення атеросклеротичних змін артерій мозку [63]. При АГ найбільш виражені і різноманітні зміни інтрацеребральних артерій. У цих судинах переважають деструктивні зміни, що виражаються в плазмо- і геморагіях в стінці судин, нерідко з некрозом оболонок судини, а також первинному некрозі міоцитів середньої оболонки [50, 63]. Утворюються лакуни, як наслідок гіалінозу дрібних внутрішньомозкових артерій. Поступове прогресування цих змін призводить до зниження або припинення кровотоку в межах перфоруючої артерії або її гілок, появі лакун, часто множинних, в глибинних відділах великих півкуль і виникненню лейкоареоза [64]. Спостерігається звивистість і перегини інтрацеребральних артерій (інтрацеребральний кінкінг). Зміни судин МЦР, складаються, як і при АС, з процесів спорожніння і фіброзу мікросудин, утворення конволютів, що відображає адаптацію МЦР до гіпоксії [60].

Зміни судин головного мозку при діабетичній енцефалопатії.

За визначенням експертів ВООЗ, цукровий діабет – це стан хронічної гіперглікемії. Гіперглікемія вважається хронічною, якщо рівень глюкози у капілярній крові, визначений не менше 2-х разів натщесерце, перевищує

6,7 Ммоль/л або через 2 години після вживання 75 г глюкози перевищує 11,1 Ммоль/л.

Термін «діабетична енцефалопатія» запропонований R. De Jong в 1950 році [65]. Під діабетичною енцефалопатією розуміють стійку церебральну патологію, що виникає під впливом гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, які клінічно проявляються неврозоподібними і психоподібними дефектами, органічною неврологічною і вегетативною церебральною симптоматикою. Виділення «чистої» дисметаболічної форми енцефалопатії при ЦД проблематичне, оскільки з перебігом захворювання приєднуються прогресуючі церебральні судинні порушення, обумовлені розвитком діабетичної ангіопатії, артеріальної гіпертензії та атеросклерозу, тому слід говорити про змішану форму енцефалопатії (дисметаболічно-дисциркуляторна) [66].

Діагноз діабетичної енцефалопатії встановлюють при наявності основної патології (ЦД) і розсіяних вогнищевих неврологічних симптомів в поєднанні з загально мозковими: головний біль, зниження пам'яті, працездатності. Діабетична енцефалопатія розвивається при тривалому перебігу ЦД з частими гіпо-, гіперглікемічними станами, при резистентній до лікування гіперглікемії, або гіперінсулінемії, також внаслідок ішемічної гіпоксії, метаболічних змін [67]. При проведенні багатофакторного аналізу встановлено, що найбільш значущими патогенетичними факторами формування діабетичної енцефалопатії є: тривалість захворювання, ступінь тяжкості ЦД, глікозильований гемоглобін, діастолічний артеріальний тиск, загальний холестерин [68]. Встановлено, що характерними особливостями клінічного перебігу енцефалопатії у хворих з ЦД 2 типу є більш важкий характер з більш вираженим неврологічним і когнітивним дефіцитом. У хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на тлі ЦД 2 типу частіше виявляються вестибуло-атактичний, лікворно-гіпертензивний, астеничний синдроми, помірні когнітивні порушення [69].

Помірні когнітивні порушення – часті ускладнення ЦД 2-го типу, що пов'язано як з віковим аспектом захворювання, так і з негативним впливом патологічного дисметаболічного каскаду, що лежить в основі розвитку неврологічних ускладнень ЦД. Когнітивне зниження при ЦД 2-го типу є змішаним (судинно-дегенеративним) і характеризується наявністю симптомів лобової дисфункції і активності скронево-тім'яних відділів головного мозку [70].

Розлади метаболізму при ЦД приводять до пошкодження та загибелі безпосередньо клітинних структур, а судинні механізми викликають ішемічно-гіпоксичні тканинні розлади. Обидва ці процеси в значній мірі взаємно потенціюють патофізіологічні ефекти кожного, замикаючи порочне коло ураження організму при ЦД, прискорюючи процеси ураження судинної стінки і тканин з високим метаболізмом, зумовлюючи неминучий і ранній розвиток неврологічних ускладнень [58-59, 71-72]. Певну роль у розвитку когнітивних порушень при ЦД відіграють також інсулінорезистентність, часті гіпоглікемічні епізоди, пов'язані з протидіабетичною терапією, більш висока поширеність емоційних порушень і поєднання ЦД 2-го типу та артеріальної гіпертонії у даній категорії хворих [59, 72-74].

Характерною рисою морфофункціональних змін структур головного мозку у хворих з енцефалопатією на тлі цукрового діабету є множинні лакунарні інфаркти, кортикально-субкортикальна атрофія головного мозку. У більшості інфаркти мозку протікають асимптомно. Локалізація інфарктів частіше зустрічалася в корі, в підкорковій білій речовині головного мозку, підкоркових ядрах [69]. Гіперглікемія активує в ендотеліальних клітинах протеїн С, це викликає збільшення вироблення судинозвужувальних простагландинів, ендотеліну і ангіотензинперетворюючого ферменту, які здійснюють пряму або опосередковану шкідливу дію на судинорухову реактивність. Гіперглікемія порушує продукцію матриксу ендотеліальними клітинами, що викликає потовщення базальної мембрани, стимулює синтез ендотеліальними клітинами колагену IV типу і фібронектину, збільшує активність ферментів, що синтезують

колаген [75-78]. Постійна гіперглікемія токсично діє на ендотеліальні клітини судин, в результаті цього знижується еластичність сполучної тканини стінок артеріол і збільшується пульсовий тиск [56].

У дослідженнях з використанням моделі ЦД 1 типу, індукованого стрептозотоцином (STZ), продемонстровано, потовщення базальної мембрани церебральних мікросудин, за рахунок депонування колагену і утворення аморфних вузликів. Розширення базальної мембрани порушує взаємозв'язок примикаючих гладком'язових клітин, перицитів і відростків астроцитів, які слугують функціональним містком між судинною системою і нейрональними клітинами головного мозку. Спостерігається дифузний набряк астроцитарних відростків, мітохондрій та ендоплазматичної сітки гладких м'язів судин. Також спостерігається дегенеративні зміни ендотелію. Слід зазначити, що ці зміни аналогічні тим, які описані в мікроциркуляторному руслі сітківки при ЦД [79].

За даними А. Ergul et al. (2012), діабетична мікроангіопатія може розвиватися у двох варіантах: гіалінового потовщення стінки артеріол і розширення венул, а також потовщення стінок капілярів. Судинні зміни включають пошкодження базальної мембрани в поєднанні зі зміною ендотелію (його проліферація, надлишок ШИК-позитивних і колоїдних речовин) і перителію, що завершується склерозом і гіалінозом [79]. Ці зміни відзначаються у хворих на ЦД в нирках, сітківці очей, серці, нервах, шкірі, м'язах, причому в 2 рази частіше, ніж у загальній популяції. Залежно від поширеності і вираженості патологічного процесу Б.Б. Салтиков і В.С. Пауков [80] виділяють 4 ступені ураження судин, які можуть прирівнюватися до наступних стадій:

- початкова – характеризується явищами плазматичного просякання, проліферації і дистрофії ендотеліоцитів, перицитів, міоцитів, потовщенням базальних мембран окремих судин;
- незначна – до перерахованих раніше змін приєднується гіаліноз окремих судин сегментарного характеру;

- помірна – характеризується розвитком циркулярного гіалінозу зі звуженням просвіту окремих судин;
- виражена – спостерігається дифузний циркулярний гіаліноз майже всіх судин зі значним звуженням їх просвіту аж до повної облітерації. [81].

В деяких експериментальних дослідженнях виявлено, що при ЦД 2 типу відбувається стимуляція церебральної неоваскуляризації [82-83], стимуляція артеріогенеза, про що свідчили: збільшена кількість колатералей і діаметра просвіту піальних судин [82], а також їх підвищена звивистість. Показники щільності, обсягу і площі судинної мережі на поверхні і в паренхімі головного мозку були вище у тварин з діабетом, проте, цей ангіогенез був пов'язаний з незрілістю судинної стінки, на що вказувало зменшення кількості перицитів і збільшення судин без перфузії і проникності [83]. Натомість в інших експериментальних дослідженнях у діабетичних тваринах відзначалося зниження васкуляризації та щільності капілярної судинної сітки в зубчастій звивині гіпокампу, в ділянці асоційованої з пам'яттю і процесами навчання [84]. Відомо, що фізіологічний ангіогенез є тонким балансом між численними анти- і проангіогенними факторами росту, вважається, що ендотеліальний фактор росту судин-А (VEGF-А) грає центральну роль в регуляції неоваскуляризації. VEGF-А важливий для проліферації, виживання, міграції та утворення ендотеліальних клітин, а також для руйнування матриксу і проникності судин [85]. При ЦД спостерігається порушення балансу анти- і проангіогенних стимулів.

1.3 Особливості перебігу інфаркту головного мозку

Особливості перебігу інфаркту головного мозку на тлі церебрального атеросклерозу

Зниження мозкового кровотоку при ішемічному інфаркті супроводжується зменшенням доставки кисню до тканини мозку, що призводить до запуску реакцій глютамат-кальцієвого каскаду, порушення молекулярної структури клітинних

мембран, посилення процесів вільнорадикального і перекисного окислення. Зміна проникності мембран веде до пошкодження гематоенцефалічного бар'єру і розвитку цитотоксичного набряку [86]. В експерименті у тварин вогнищева церебральна ішемія, викликана фототромбозом або оклюзією середньої мозкової артерії, призводить до негайного і серйозного зниження кровотоку в ядрі інфаркту. У перинфарктній ділянці у піддослідних тварин кровоток знижується на 50% протягом перших кількох годин, який відновлюється протягом декількох днів або тижнів, хоча і не завжди до рівня, який був перед інсультом [87-89].

Найбільш ранні судинні зміни в зоні інфаркту полягають в набуханні ендотелію капілярів та інвагінації ядер ендотелію в просвіт судини. Спостерігаються порушення просвіту капілярів, у вигляді гіалінізації і склерозу артеріол в білій речовині. Вторинно до екстравазації компонентів плазми в області церебрального ішемічного інсульту визначається потовщення стінок, клітинна інфільтрація, розпад і периваскулярний набряк. Вазогенний набряк більш виражений в білій речовині. У зв'язку з виходом плазми в навколишню нервову тканину, спостерігається спонгіоз. Це пошкодження присутнє в більш ніж 90 % гострого ішемічного інсульту протягом першого дня, як в сірій, так і в білій речовині. Спонгіоз нейропіля більш постійний і виражений, а його інтенсивність зменшується зі збільшенням відстані від зони колікваційного некрозу. Одночасно поряд з некротичними ділянками і в зонах півтіні починається нео-васкуляризація. В результаті аномальної проникності нових кровоносних капілярів набряк мозку може прогресувати, а також новостворені судини можуть стати джерелом вторинних геморагічних інсультів [90].

Перинфарктна зона головного мозку отримала назву зони «ішемічної півтіні» або пенумбри [91]. Добре відомо, що перинфарктна область є зоною продукції факторів росту і нервововаскулярної пластичності, вона відіграє важливу роль у відновленні функцій мозку після інсульту. Судини МЦР перинфарктної зони зазнають значних змін у вигляді порушення гемодинаміки, підвищення судинної проникності, деструктивних, запальних і гіперпластичних

процесів. В ішемічну стадію різко виражене повнокров'я венозного відділу мікроциркуляторної системи, що свідчить про посилення кровопостачання нервової тканини навколо ділянок некрозу і носить компенсаторний характер. Відзначаються стази крові в капілярах, спазм і парез судин МЦР, підвищена судинна проникність, помірні деструктивні зміни. Судини МЦР, що зберіглися в перинфарктній зоні, забезпечують активне формування макрофагів, зернистих куль з чіткою стратифікацією зони пенумбри, що забезпечує надалі репарацію нервової тканини [92].

Експериментальні дослідження довели, що пошкодження капілярів головного мозку здатні збільшувати дефіцит перфузії в ішемічній півтіні, що призводить до поширення інфаркту [93]. Ендотеліальні клітини перинфарктної області починають розмножуватися вже через 12-24 години після стискування судини [94-96]. Дослідження мозку людини довели, що активний ангиогенез спостерігається через 3-4 дні після ішемічного інсульту [97] і триває понад 21 день [95].

Починаючи з 2-го тижня після інсульту, у щурів спостерігається збільшення вмісту нейроноспецифічних білків в зоні пенумбри, відбувається посилення розгалуження дендритів у півкулі, протилежній ураженій [98]. Зона навколо ішемічного некрозу, в якому метаболізм збережений на низькому рівні, характеризується переважно оборотними структурними змінами, а область мозку з великим зниженням кровотоку піддається пошкодженню [99]. В пенумбрі більшість нейронів зберігає свою структурну цілісність, але кількість крові, що надходить виявляється недостатньою, щоб забезпечити необхідний рівень енергетичного метаболізму, тому електрогенез клітин різко пригнічується. Для відновлення функціонування нейронів в зоні ішемічної напівтіні, в якій критично знижений рівень кровотоку, але відсутні структурні зміни нейронів, найбільш ефективним методом є реканалізація [100].

Численні дослідження засвідчили, що ангиогенез [61] тісно пов'язаний з нейрорегенерацією. Після інсульту примордіальні клітини, які здатні

диференціюватися в функціональні нейрони, були ідентифіковані в безпосередній близькості від новостворених капілярів [61, 101]. Цей процес розглядають як нейрореставрацію, що сприяє утворенню нових нейронів з власних нервових стовбурових клітин дорослого мозку [102-103].

На молекулярному рівні такі фактори, як бета-катенін, матриксні металопротеїнази-2 (ММР-2), матриксні металопротеїнази-9 (ММР-9), тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 (ТІМР-1), фактор росту гепатоцитів-альфа (HGF-альфа), моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1) і ангіопоеїн-1 / Tie-2, а також c-kit збільшуються після ішемічного інсульту [104]. Бета-катенін є компонентом комплексу кадгерінів і є сигнальним білком в Wnt сигнальному шляху, він пов'язаний з проліферацією нейрональних клітин-попередників при індукованому інсульті нейрогенезі [105]. При інсульті MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) вважається одним з основних факторів, що впливають на інфільтрацію області інфаркту лейкоцитами [106], недолік MCP-1 або його рецептора CCR-2 пов'язаний зі значним зменшенням числа мігруючих нейробластів, що досягають ішемічної області, що негативно впливає на регенерацію нервової системи [107].

Сімейство матриксних металопротеїназ бере участь в руйнації різних білків позаклітинного матриксу і пов'язані з загоєнням ран і ре-моделюванням тканин. При інсульті ММР беруть участь в руйнуванні гематоенцефалічного бар'єру [108-113]. Різні ММР експресуються в різних умовах і в різні часи після інсульту, причому ММР-2 є одним з перших активованих, а потім ММР-9 на більш пізніх стадіях запалення і відновлення [114]. Примітно, що ММР-9 сприяє міграції нейрональних клітин-попередників в напрямку ішемічної області мозку на моделі трансгенних мишей після фототромботичної ішемії [115]. ТІМР є інгібіторами ММР. Моделювання ішемії на щурах продемонструвало, що індукована надекспресія ТІМР сприяє зменшенню розміру інфаркту [116-117].

Відомо, що HGF-альфа індукує ангіогенез і його експресія збільшується після моделювання ішемії на мишах [118-119]. Експериментальні дані свідчать

про те, що ангіопетин 1 (Ang1) і його ендотеліальна кіназа 2 (Tie2) активуються донором оксиду азоту після інсульту і сприяють міграції нейробластних клітин в ішемічну ділянку [120].

Безсумнівно, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є найбільш важливим промотором ангіогенезу, що секретується ендотеліальними клітинами і перицитами [121]. VEGF являє собою фактор виживання ендотеліальних клітин. Збільшення продукції VEGF і його рецептора є фізіологічною відповіддю на ішемію, яка в кінцевому підсумку спрямована на збереження і відновлення пошкодженої нервової тканини. Після ішемічного інсульту VEGF виявляється на клітинах мікроглії і макрофагах, а також на капілярах в периішемічній зоні. Спостерігається збільшення експресії як мРНК VEGF, так і одного з його рецепторів (VEGFR-1) на периферії ішемічної зони через 3 години після інсульту, досягаючи максимуму через 24 години [122]. Експерименти, проведені на тканині людини, показали, що підвищені рівні інсуліноподібного фактору росту I (IGF I) і VEGF пов'язані з неоваскуляризацією, викликаною ішемією сітківки [123]. Інсуліноподібний фактор росту-I (IGF-I) локальний і сироватковий модифікує ангіогенез після травми головного мозку. Низький рівень IGF-1 погіршує ангіогенез, сприяє судинній дисфункції [124-126]. Інші дослідження показали, що високі рівні IGF-1 до інсульту пов'язані з розвитком більш значної ішемічної області [126-127]. Дослідники припускають, що пошкодження, викликане підвищеним IGF-1, може бути обумовлене активацією мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) [128].

Особливості перебігу інфаркту головного мозку на тлі ЦД 2 типу.

Відносний ризик розвитку інсульту вище в осіб з ЦД 2 типу в 1,8-6 разів у порівнянні з особами без ЦД. У дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ризик смерті від інсульту серед пацієнтів з ЦД в 2,8 рази вище в порівнянні з пацієнтами без ЦД, при цьому ризик смерті від ішемічного інсульту

вище в 3,8 рази, від субарахноїдального крововиливу – в 1,1 рази і від внутрішньомозкового крововиливу – в 1,5 рази [129].

У хворих із супутнім цукровим діабетом більш виражені ускладнення, такі як геморагічна трансформація і набряк головного мозку і, відповідно, більша кількість несприятливих наслідків, що визначає більш важкий перебіг інсульту. При цьому важкий перебіг ішемічного інсульту значно корелює зі ступенем компенсації ЦД [130]. Є припущення, що в умовах гострої ішемії комплекс метаболічних порушень, характерних для ЦД, буде визначати розвиток більш вираженого пошкодження тканини головного мозку за рахунок посилення енергетичного дефіциту, посилення окисного стресу і запального процесу [86].

В експерименті на тваринах було доведено, що при діабеті відбувається геморагічна трансформація, особливо виражена навколо ділянки інфаркту при тимчасовій оклюзії середньої мозкової артерії, що в наслідку, призводило до негативного результату в плані функціонального відновлення. В даному дослідженні спостерігали збільшення загальної щільності судин головного мозку і велику кількість новоутворених судин, зменшення кількості перицитів [82]. Ангіогенез в мозку при ЦД може пояснити підвищену кровоточивість і судинну проникність [82-83]. Цукровий діабет пов'язаний з аномальним периінфарктним кровотоком як на гострій, так і на хронічній стадіях відновлення після інсульту, потенційно знижує ефективність доставки кисню і поживних речовин до нейронів, що вижили [131]. При відновленні перфузії в зоні периінфарктного ішемічного пошкодження нервової тканини розлади мікроциркуляції в умовах діабетичної мікроангіопатії набувають незворотного характеру, посилюють ішемічні зміни нейронів, цитоліз нервових клітин і сприяють збільшенню обсягу пенумбри. Виявлені мікроваскулярні і реологічні порушення в перифокальних відділах інфаркту мозку є об'єктивними морфологічними критеріями декомпенсації мікроциркуляції в зоні «ішемічної півтіні», визначають обсяг і тривалість збереження пенумбри в кожному конкретному випадку [92].

Існують різні думки щодо післяінфарктного ангиогенезу в тканині головного мозку. Так одні дослідники в експерименті спостерігали стимулюючий дисфункціональний і неконтрольований ангиогенез судинної мережі головного мозку при діабеті [83], за даними інших дослідників у тварин з індукованим діабетом розвивається значна вазорегресія в обох півкулях у порівнянні з контрольними тваринами, у яких спостерігалася репаративна неоваскуляризація як в ішемічній, так і в неішемічній півкулях [132-134]. Глікемічний контроль під час фази відновлення після інсульту частково запобігав значному зниженню васкуляризації і поліпшував результат. Щільність судин в іпсілатеральній півкулі через 14 днів після інсульту збільшувалася, але ці судини мали незрілий профіль, про що свідчать зменшений діаметр, артеріолярна щільність [133-134]. Механізми, які при діабеті приводять до погіршення процесу відновлення і викликають різке зниження щільності церебральної судинної мережі після інсульту, невідомі і, ймовірно, багатофакторні. Одним з потенційних механізмів може бути зміна окислювально-відновного (редокс) потенціалу мікросередовища. Припускають, що при інсульті на тлі діабету відбувається утворення пероксинітриду, що призводить до вираженого апоптозу ендотелію [83].

Інсулінотерапія відразу після інсульту часто є недостатньою для поліпшення або нормалізації кровотоку і цілісності структур гематоенцефалічного бар'єру мозку при діабеті [131, 135]. Це означає, що гіперглікемія, навіть протягом відносно коротких періодів часу може істотно змінити внутрішньоклітинну сигнальну передачу в ендотелії судин. Ці сигнальні зміни, які, ймовірно, проявляються на епігенетичному рівні, зумовлюють, наскільки добре судинні мережі адаптуються чи ні до ішемічної події. Морфологічні зміни при діабеті призводять до більш виражених порушень гематоенцефалічного бар'єру [135-136]. Втрата цілісності ГЕБ обумовлена, головним чином, збільшенням ендотеліального трансцитозу, що в свою чергу ще більше підсилює ушкодження периінфарктних нейронів. На молекулярному рівні дослідження показали, що аберантна передача сигналів VEGF грає центральну

роль в судинній патології [135-136]. Передача сигналів VEGFR-2 є основним фактором ангіогенезу і сигналом виживання судин [83, 137]. При розвитку інфаркту головного мозку виявлено збільшення експресії розчинних ізоформ VEGF-A і його родинних рецепторів, базові рівні фосфорилування VEGFR-2, а також c-src були вище, що свідчить про те, що ендогенна система VEGF сприяє посиленню ангіогенного потенціалу мікросудинних ендотеліальних клітин мозку при діабеті [82]. Ця надекспресія передачі сигналів VEGF була дещо відстрочені, через 3-7 днів після інсульту, в тому ж регіоні, де спостерігалася підвищена проникність ГЕБ. Інгібування передачі сигналів VEGFR-2 у мишей з діабетом за допомогою клінічно протестованого лікарського засобу проти раку [135] значно знижує проникність ГЕБ. Ці результати підкреслюють важливість тонко збалансованої передачі сигналів клітин після інсульту, коли занадто велика передача сигналів VEGF, як у випадку з діабетичними тваринами, посилює судинну дисфункцію після інсульту [136]. Так само відомо, що попередні судинні захворювання при діабеті впливають на ішемічне ушкодження головного мозку до, під час і після інсульту, змінюючи адаптивні реакції нео-васкуляризації і рестимуляцію постішемічної тканини [138-139]. В стрептозотоцин-індукованій моделі діабету спостерігали дегенерацію ендотеліальних клітин і клітин гладкої мускулатури в кортикальних артеріолах мозку між 14 і 16 тижнями, потовщення базальної мембрани капілярів, дегенерацію перицитів і зниження щільності капілярів кори відбувалися між 4 і 8 місяцями діабету у щурів з індукованим STZ, а різка втрата нейронів неокортексу – після 1 року діабету, що вказує на виснаження мікросудинної нейротрофічної підтримки мозку при діабеті [140].

Висновки. Аналізуючи сучасну світову наукову літературу з питання церебральної мікроангіопатії у хворих на цукровий діабет, виявлено, що майже усі дослідження проведені на експериментальному матеріалі, в якості піддослідних використовувалися щури та миші, в яких моделювали ЦД різними методиками, або використовували інбредні лінії тварин. Досліджень проведених з використанням матеріалу людини дуже мало, хоча це дуже важливо, тому що ЦД

в експериментальних тварин та людей має дуже багато розбіжностей, починаючи з патогенезу і закінчуючи морфологічними проявами. Жодна з моделей ЦД 2 типу повністю не відповідає ЦД 2 типу у людини. Також існує багато розбіжностей в питанні щодо змін в щільності та морфологічному профілі мікросудин головного мозку при ЦД та при розвитку церебрального ішемічного інфаркту на тлі ЦД. Описано багато молекулярних факторів, що впливають на зміни в мікросудинах при хронічній ішемії та гострій ішемії при розвитку інфаркту, але ці данні розрізненні та часом суперечливі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Патоморфологічні, імуногістохімічні і морфометричні дослідження мікросудин м'якої оболонки і кори півкуль головного мозку та ретроспективний аналіз історій хвороб проведені у 150 померлих хворих, розподілених на 5 груп спостережень: 1-а група – 30 померлих хворих на цукровий діабет 2-го типу без клінічно підтвердженою діабетичною енцефалопатією та проявів АГ (20 жінок і 10 чоловіків); 2-а група – 30 померлих хворих на ішемічно-дисциркуляторну енцефалопатію (15 чоловіків і 15 жінок) з наявністю виразного атеросклеротичного стенозу (більше 75 % просвіту) внутрішньочерепних магістральних артерій головного мозку та АГ 3 клінічної стадії; 3-тя група – 30 померлих хворих на цукровий діабет 2-го типу з ішемічним інфарктом в стадії некрозу лівої півкулі головного мозку (16 жінок і 14 чоловіків), хворих на цукровий діабет 2-го типу з атеросклеротичним 50 - 75 % стенозом внутрішньочерепних магістральних артерій ГМ без проявів АГ; 4-а група – 30 померлих хворих на церебральний атеросклероз з ішемічним інфарктом в стадії некрозу лівої півкулі головного мозку (17 чоловіків і 13 жінок) з атеросклеротичним 50 - 75 % стенозом внутрішньочерепних магістральних артерій ГМ та АГ 3 клінічної стадії; 5-а група умовного контролю – 30 померлих хворих від гострого інфаркту міокарда, пневмонії, хронічної виразкової хвороби шлунку, гангрени кишківника, без цукрового діабету і без клініко-морфологічних ознак церебральної судинної патології (16 чоловіків і 14 жінок).

Вік померлих осіб 1-ї групи коливався від 39 до 94 років (середній вік становив 71,47 років). У померлих пацієнтів 1-ї групи клінічний перебіг ЦД визначався як ЦД середньої тяжкості у 83 % (25 осіб), як тяжкий ЦД – у 17 % (5 осіб). У 25 випадках діагностовано декомпенсований ЦД, у 5 випадках –

субкомпенсований ЦД. Безпосередніми причинами смерті хворих на ЦД 2 типу були гострий інфаркт міокарду, декомпенсація серцевої діяльності, пневмонія, гангрена нижніх кінцівок, гостра судинна недостатність кишківника.

Вік померлих хворих на ДІЕП 2-ї групи спостережень коливався від 47 до 93 років (середній вік становив 71,23 років). Безпосередніми причинами смерті хворих на ДІЕП були гострий інфаркт міокарда, вади серця, генералізований стенозуючий атеросклероз, набряк головного мозку при прогресуючій дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії.

Вік померлих хворих на ІЦІ ЦД 3-ї групи спостережень коливався від 58 до 85 років (середній вік становив 71,67 років). Локалізація ішемічного церебрального інфаркту – скронево-тім'яна ділянка лівої півкулі головного мозку, з розміром зони некрозу 5-8 см. Вага головного мозку коливалась від 1250 г до 1600 г, середній показник становив $1425,17 \pm 59,17$ г. Відібрані випадки спостережень характеризувалися наявністю сегментарного стенозуючого церебрального атеросклерозу 50 – 75 % просвіту інтрацеребральних судин.

Вік померлих хворих на ІЦІ ЦА 4-ї групи спостережень коливався від 43 до 91 років (середній вік становив 71,53 років). Відібрані випадки спостережень характеризувалися наявністю сегментарного стенозуючого церебрального атеросклерозу 50 – 75 % просвіту інтрацеребральних судин. Локалізація ішемічного церебрального інфаркту – скронево-тім'яна ділянка лівої півкулі головного мозку, з розміром зони некрозу 5-8 см. Вага головного мозку коливалась від 1200 г до 1650 г, середній показник становив $1485,83 \pm 55,5$ г.

Вік померлих осіб 5-ї групи умовного контролю коливався від 35 до 88 років (середній вік становив 66,1 рік). Серед причин смерті в групі умовного контролю визначалися гострий інфаркт міокарду, пневмонії, хронічна виразка шлунку з кровотечею, гостра судинна недостатність кишківника.

Дизайн дослідження відображений на рисунку 2.1.

Дизайн дослідження

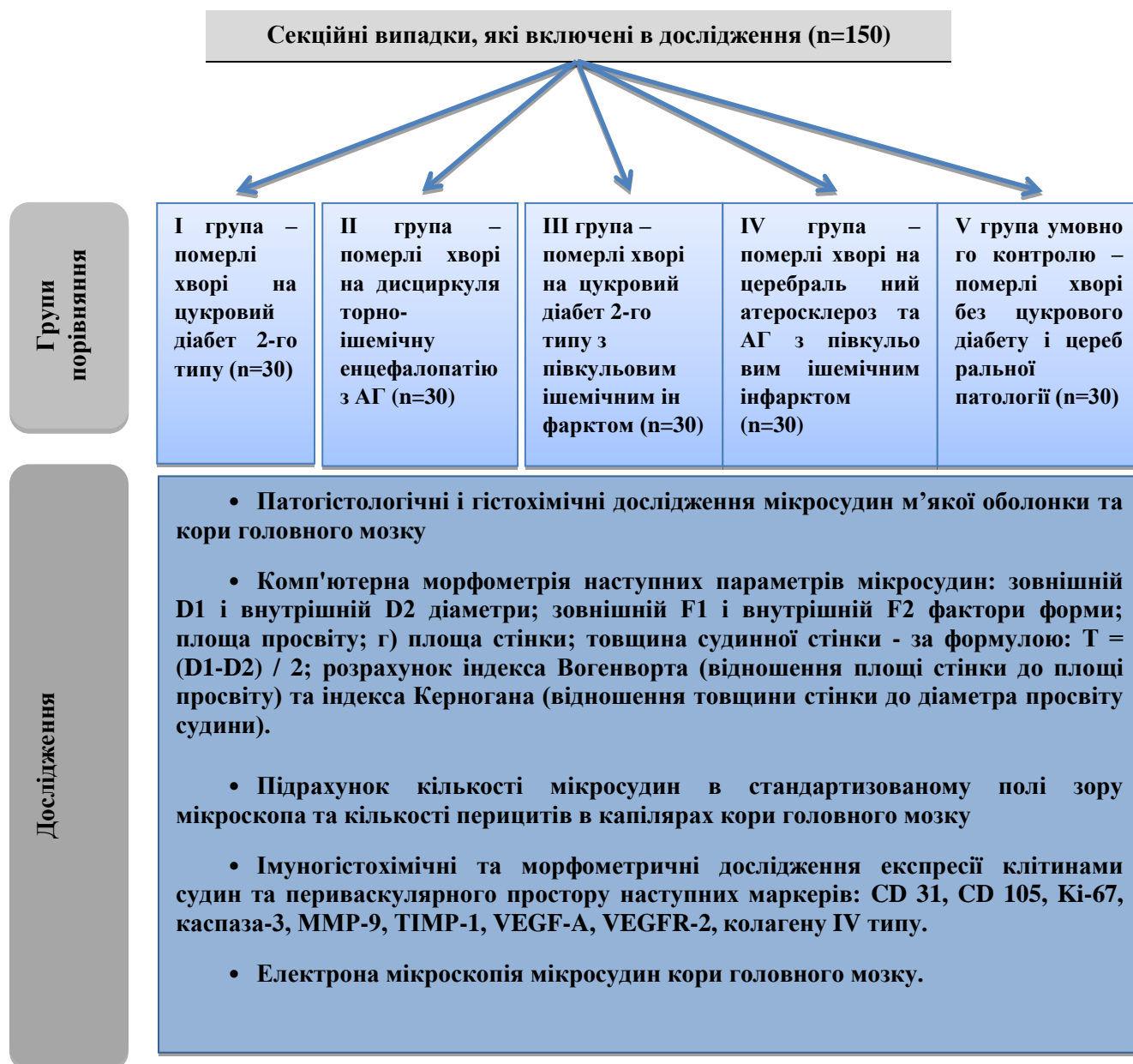


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

2.2 Методи та методики досліджень

Відповідно до мети і задач дослідження використовували комплекс патогістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, морфометричних і електронномікроскопічних методів та методів статистичного аналізу.

У всіх випадках під час розтину померлих дисертантом проводився забір матеріалу головного мозку за стандартною схемою: для дослідження бралися фронтальні смужки товщиною 5 мм кори лівої тім'яної області з м'якими оболонками мозку, які фіксувалися в 10 % забуференому формаліні і заливалися в парафін. Такі ж смужки кори з м'якими оболонками мозку бралися у померлих хворих над ішемічним церебральним півкульовим інфарктом. На прецизійному ротаційному мікротомі HM 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» – Німеччина) виготовляли серійні стандартні зрізи товщиною 4 – 5 мкм, які розміщували на звичайні предметні скельця для гістологічного і гістохімічного забарвлення або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» («DAKO», Данія) – для імуногістохімічних досліджень.

Методики гістологічних і гістохімічних досліджень. Гістологічні особливості змін мікросудин в групах порівняння визначали при мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених гематоксиліном і еозином, за Масон-трихром, за Вейгертом, проводили ШИК-реакцію. Визначали зміни товщини базальної мембрани, внутрішньої еластичної мембрани і стінки мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку; плазматичне просякання стінки судин; гіаліноз стінки артеріол; наявність мікротромбів; набухання, гіперплазію та десквамацію ендотеліоцитів.

Комп'ютерна морфометрія проводилася в мікроскопі Scope. A1 «Carl Zeiss» (Німеччина) з камерою Progres Gryphax Jenoptik 60N-C1"1,0x426114 (Німеччина), з'єднаною з персональним комп'ютером, оснащеним програмою цифрового аналізу Progres Gryphax 1.1.4.2 (Jenoptik Optical System, Німеччина). Вимірювали наступні параметри: а) зовнішній D1 і внутрішній D2 діаметри; б) зовнішній F1 і внутрішній F2 фактори форми; в) площа просвіту; г) площа стінки. Для визначення товщини судинної стінки використовували формулу [141]:

$$T = (D1 - D2) / 2, \quad (2.1)$$

де D1 – зовнішній діаметр, мкм;

D2 – внутрішній діаметр, мкм.

Для оцінки функціонального стану судин обчислювали індекс Вогенворта (відношення площі стінки до площі просвіту $\times 100$ %) [142], а також індекс Керногана (відношення товщини стінки до діаметра просвіту судини $\times 100$ %) [143]. Морфометричні вимірювання параметрів мікросудин виконували у 20 померлих хворих з кожної групи спостереження, в кожному випадку вимірювання проводили в 5-ти полях зору мікроскопа при збільшенні: окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$, окремо – в м'яких оболонках головного мозку і в корі головного мозку. Таким чином, в кожній групі спостережень вимірювалися параметри мікросудин в 100 полях зору м'яких оболонок головного мозку і в 100 полях зору кори лівої півкулі головного мозку.

Імуногістохімічні дослідження проводили в серійних парафінових зрізах тканини головного мозку з м'якими мозковими оболонками (по 10 зразків з кожної групи та 5 зразків – з групи умовного контролю) з використанням моноклональних та поліклональних антитіл. Після депарафінізації і регідратації зрізів виконували високотемпературне демаскування антигенів способом нагрівання на водяній бані в Трис-ЕДТА (pH = 9,0) буфері, пригнічували активність ендогенної пероксидази 3 % розчином перекису водню та наносили блокуючу сироватку. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision+System з діамінобензидином («ДАКО», США). Зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам.

Імуногістохімічне дослідження ендотелію судин проводилося з використанням моноклональних антитіл Mo a-Hu CD31 Endothelial Cell Marker Ab-1, *Clone JC/70A* («ДАКО», Данія), а також моноклональних антитіл Mo a-Hu CD105 Endoglin, *Clone SN6h¹* («ДАКО», Данія), який є компонентом трансформуючого фактора росту рецепторного комплексу TGF- β і проявляється в активованих ендотеліальних клітинах.

Ангіогенез комплексно оцінювали шляхом визначення експресії васкуло-ендотеліального фактору росту – сигнального білка, що синтезується периваскулярними клітинами для стимулювання мітозу ендотеліальних клітин і їх міграції, та експресії рецептора трансдукції проангіогенного сигналу – кіназного мембранного рецептора до судинного ендотеліального фактору росту. Використовували моноклональні антитіла Мо а-Нu VEGF, *Clone VG1* («ДАКО», Данія) та поліклональні антитіла Rb а-Нu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США).

Для визначення процесів деградації екстрацелюлярного матриксу використовували поліклональні антитіла до матриксної металопротеїнази-9: Rb а-Нu MMP-9 (92kDa Collagenase IV) («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) та моноклональні антитіла до її тканинного інгібітора-1 Мо TIMP-1 Ab-2, *Clone 102D1* («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Для визначення дисбалансу і ремоделювання позаклітинного матриксу використовували співвідношення MMP-9 / TIMP-1.

Для визначення площі експресії колагену IV типу – головного компоненту lamina densa базальних мембран судин використовували моноклональні антитіла Мо а-Нu Collagen IV, *Clone CIV 22* («ДАКО», Данія).

Наявність апоптозу клітин в мікросудинах визначали з використанням моноклональних антитіл Мо а-Нu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, *Clone 3CSP03* («ThermoScientific», США).

Проліферацію клітин мікросудин оцінювали за ядерною експресією Ki-67 з використанням моноклональних антитіл Мо а-Нu Ki-67, *Clone SP6* («ThermoScientific», США).

Оцінку результатів усіх проведених у дослідженні ІГХ-реакцій проводили в мікроскопі Score. A1 (Carl Zeiss, Німеччина) в програмі Progres Gryphax 1.1.4.2 (Jenoptik Optical System, Німеччина) в мікрофотографіях згідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення.

Результати імуногістохімічних реакцій з використанням маркерів CD31, CD105, VEGF, VEGFR-2, MMP-9, TIMP-1, Collagen IV у кожному випадку оцінювали в 5 стандартизованих полях зору мікроскопа Score. A1 «Carl Zeiss» (Німеччина) з камерою Progres Gryphax Jenoptik 60N-C1"1,0x426114 (Німеччина) при збільшенні $\times 200$ (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$): отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів, та площу експресії маркерів оцінювали в μm^2 за допомогою програми ВідеоТест – Морфологія 5.2.0.158 (ООО ВідеоТест, Росія). Далі обчислювали відносну площу експресії маркера шляхом поділу площі імунопозитивного забарвлення на загальну площу мікрофотографії, отриманий результат множили на 100 % і отримували $S_{\text{відн. експресії}}$, %.

Кількісну оцінку рівня експресії Ki-67 та Caspase-3 у клітинах мікросудин м'якої мозкової оболонки і кори головного мозку, визначали шляхом обчислення відношення числа Ki-67+ та Caspase-3+ імунопозитивних клітин судин до загальної кількості підрахованих клітин в судинах в стандартизованому полі зору, підрахунок проводили в 5 полях зору при збільшенні $\times 200$ (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$).

Визначення кількості мікросудин кори головного мозку проводили в імуногістохімічних мікропрепаратах тканини головного мозку груп порівняння, з використанням антитіл до CD31, у кожному випадку в 5 стандартизованих полях зору при збільшенні $\times 200$ (окуляр $\times 10$, об'єктив $\times 20$), підраховували кількість мікросудин за методом S. Bosari et al. [144].

Підрахунок кількості перицитів в капілярах проводили у імуногістохімічних мікропрепаратах тканини головного мозку груп порівняння, 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 $\times 20$)].

Електронномікроскопічне дослідження проведене на аутопсійному матеріалі 3-х померлих хворих на ЦД 2 типу і 2-х померлих хворих на

дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Час взяття матеріалу для електронномікроскопічного дослідження складав від 4 до 6 годин після констатації смерті хворих.

Після короткочасного зрошування глютаральдегідним фіксатором поверхні тім'яної області правої півкулі головного мозку з неї лезом вирізалася смужка товщиною 1 мм кори мозку з м'якими оболонками. Після подрібнення смужки в краплі 2,5 % глютаральдегіду на 0,1М фосфатному буфері при рН 7,4 дрібні шматочки головного мозку фіксували в аналогічному розчині 2 години при $t = +4$ °С. Після відмивання фіксатора у фосфатному буфері матеріал контрастували при $+4$ °С впродовж 2 годин в 1 % розчині OsO₄ на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,3), зневоднювали в спиртах висхідної концентрації і контрастувалися 2 години в 2 % розчині уранілацетату на 70 % спирті. Далі матеріал зневоднювали у 80, 95, 100 % спирті і в ацетоні та після поступового просочування сумішшю пропіленоксида з епоном (3 : 1; 1 : 1; 1 : 3) заливали в епон. Ультратонкі зрізи (45 – 60 нм) виготовляли на ультрамікротомі Reichert Om43 (Австрія), контрастували спиртним розчином уранілацетату (10 хвилин при 56 °С) і цитратом свинцю за E.Reynolds (30 хвилин при кімнатній температурі). Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ.

Статистична обробка результатів дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера, для аналізу даних використаний статистичний пакет Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія №JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Отриманні дані представляли у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q1; Q3), порівняння отриманих даних у 2 групах проводили за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для порівняння даних в 3 і більше групах спостереження використовувався непараметричний одно факторний дисперсійний аналіз

Краскела-Уоліса. Для оцінки зв'язків між імуногістохімічними маркерами використовували непараметричний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції r-Спірмена. Значення коефіцієнта r від 0,1 до 0,29 свідчило про слабкий зв'язок ознак; значення від 0,30 до 0,69 підтверджувало середній ступінь зв'язку ознак; значення від 0,70 і вище свідчило про наявність сильного зв'язку між ознаками, що вивчалися.

Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА І МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНИХ МІКРОСУДИН У ПОМЕРЛИХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНО-ІШЕМІЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

Згідно результатів патологоанатомічного дослідження у всіх померлих хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та у 2-х (6,7 %) хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) реєструвалася наявність сегментарного атеросклеротичного стенозу (до 50 % просвіту) магістральних внутрішньочерепних церебральних судин, в той час як у 93,3 % (28) померлих хворих на ДІЕП без ішемічного півкульового інфаркту мозку визначався сегментарний атеросклеротичний стеноз до 50 – 75 % просвіту магістральних внутрішньочерепних церебральних судин, а також гіпертонічна хвороба 3 клінічної стадії. Маса головного мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу коливалась від 1100 г до 1500 г (середня маса склала $1298,86 \pm 88,16$ г), а у померлих хворих на ДІЕП – від 1200 г до 1600 г (середня маса дорівнювала $1428,676 \pm 103,97$ г). Тверда мозкова оболонка не мала патологічних змін, у м'якій мозковій оболонці визначалися повнокровні судини, а у померлих хворих на ЦД 2 типу мав місце помірний набряк м'якої оболонки. У субарахноїдальному просторі та у шлуночках мозку визначалася помірна кількість ліквору. Півкулі були симетричними, мали чіткий рельєф борозен та звивин.

3.1 Морфологічна і гістохімічна характеристика мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу

Досліджені церебральні мікросудини різного функціонального призначення: артеріоли м'якої оболонки головного мозку (судини розподілу крові для мозку),

артеріоли кори головного мозку (резистивні судини) та капіляри кори головного мозку (судини обміну газами та метаболітами).

У померлих хворих на ЦД 2 типу м'яка оболонка головного мозку при мікроскопії характеризувалася помірним набряком, повнокров'ям артеріальних судин та ектазією венозних судин, у деяких випадках – також вогнищевим периваскулярним накопиченням невеликої кількості гемосидерину.

Гістологічними і гістохімічними методами у померлих хворих на ЦД 2 типу в артеріолах м'якої оболонки головного мозку визначалися вогнищеві потовщення базальної мембрани (рис. 3.1), а також циркулярне нерівномірне потовщення внутрішньої еластичної мембрани з накопиченням в ній ШИК-позитивного матеріалу (рис. 3.2). Судинна стінка артеріол була циркулярно потовщена і мала гомогенну структуру через плазматичне просякання або через вогнищевий гіаліноз (рис. 3.3), а середня оболонка артеріол при гіалінозі не мала м'язових клітин.



Рисунок 3.1 – Вогнищеві потовщення базальної і еластичної мембрани артеріол м'якої оболонки головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення за Вейгертом. Зб.: × 200.



Рисунок 3.2 – Потовщення внутрішньої еластичної мембрани артеріол і артерії (праворуч) м'якої оболонки головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. ШИК-реакція. Зб.: $\times 400$.

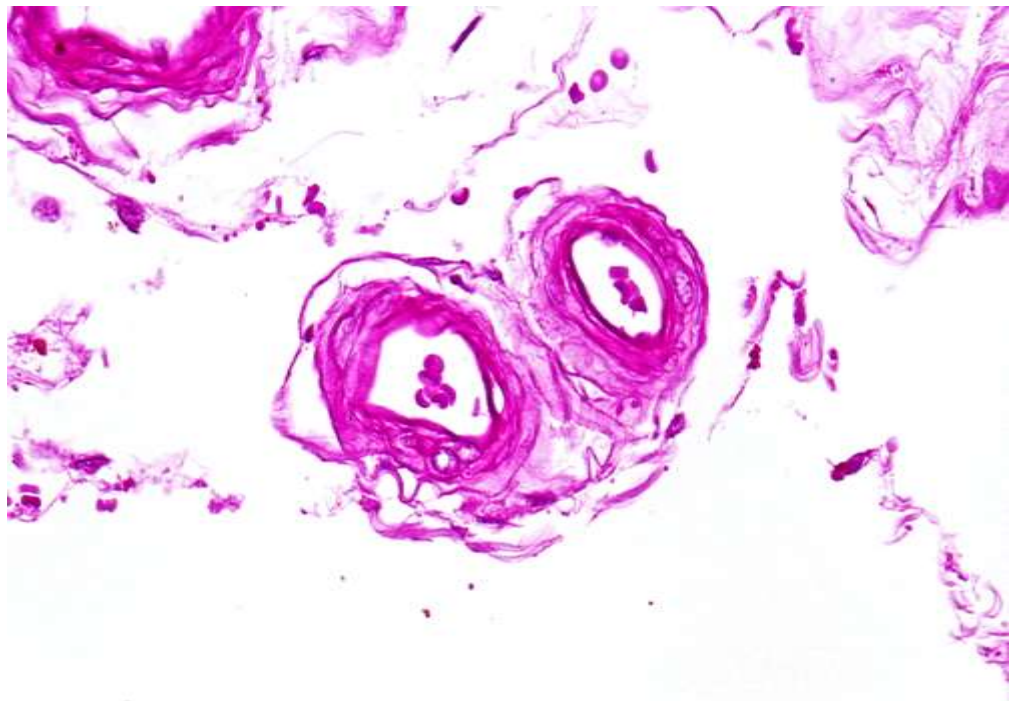


Рисунок 3.3 – Потовщення і гіаліноз стінки артеріол в м'якій оболонці головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 400$.

Зовнішній діаметр більшості артеріол був збільшеним з причин потовщення їх стінки через просякання білками плазми крові або через гіаліноз, а інколи – через розширення внутрішнього просвіту судин. У деяких випадках у м'якій оболонці головного мозку визначалася вогнищева гіперплазія ендотеліоцитів артеріол у вигляді щільних ендотеліальних скупчень.

За даними мікроскопічних і гістохімічних досліджень артеріоли кори головного мозку мали потовщені базальні мембрани з вогнищами просякання ШИК-позитивними глікопротеїдами плазми крові, а також нерівномірно потовщені внутрішні еластичні мембрани, які візуалізувалися при забарвленні за Вейгертом та ШИК-реакцією (рис. 3.4). При забарвленні за Вейгертом та при ШИК-реакції в багатьох артеріолах визначався феномен розшарування судинної стінки при утворенні подвійних контурів базальної та внутрішньої еластичної мембрани (рис. 3.5).

Взагалі артеріоли і дрібні артерії кори головного мозку мали нерівномірно потовщену стінку гомогенної структури через вогнищеве або тотальне просякання плазмою крові (рис. 3.6, 3.7), або через їх гіаліноз з втратою гладком'язових клітин (рис. 3.8). Через ці патологічні зміни при світловій мікроскопії зовнішній діаметр артеріол був збільшений, а просвіт зменшений, за рахунок нерівномірного потовщення стінки. В поодиноких артеріолах визначалися тонкостінні аневризмоподібні випинання судинної стінки різної форми з наявністю в них складжованих еритроцитів або дрібних пристінкових тромбів. В артеріолах кори головного мозку часто спостерігалися вогнища гіперплазії ендотеліальних клітин, які інколи формували бруньки росту (рис. 3.9). Рідко в поодиноких артеріолах визначалися так звані судинні паростки – відшарування від артеріоли мікросудин капілярного типу, не заповнених кров'ю (рис. 3.10).

У померлих хворих групи ЦД 2 типу в корі головного мозку визначалося різного ступеню розширення периваскулярних та перинейрональних просторів (набряк відростків астроцитів), а також ішемічні зміни нервових клітин.

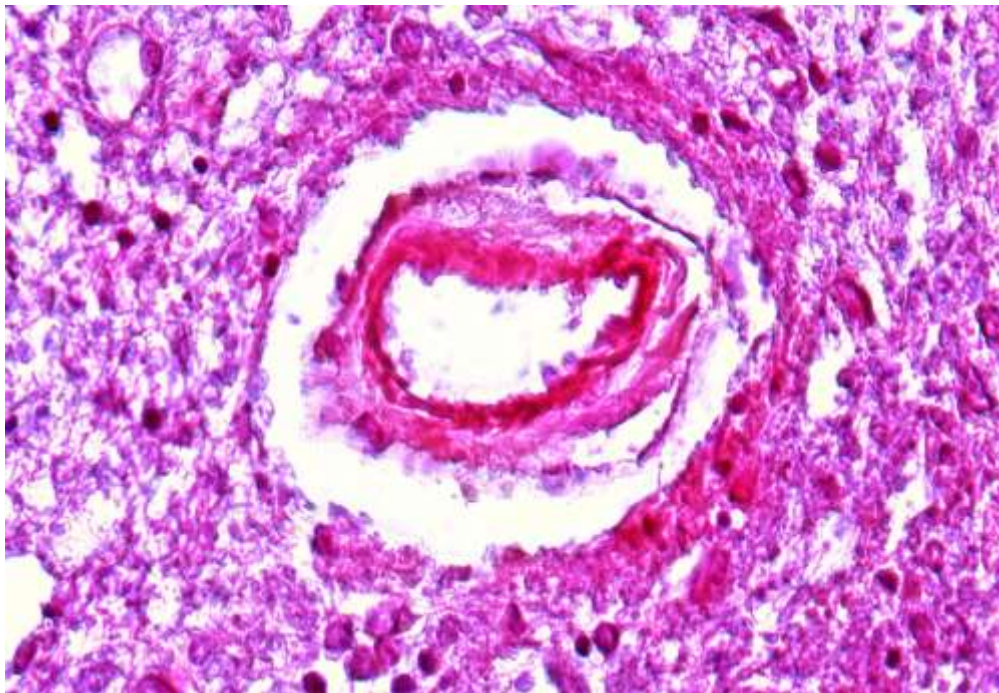


Рисунок 3.4 – Нерівномірно потовщена внутрішня еластична мембрана артеріоли кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. ШИК-реакція. Зб.: $\times 1000$.

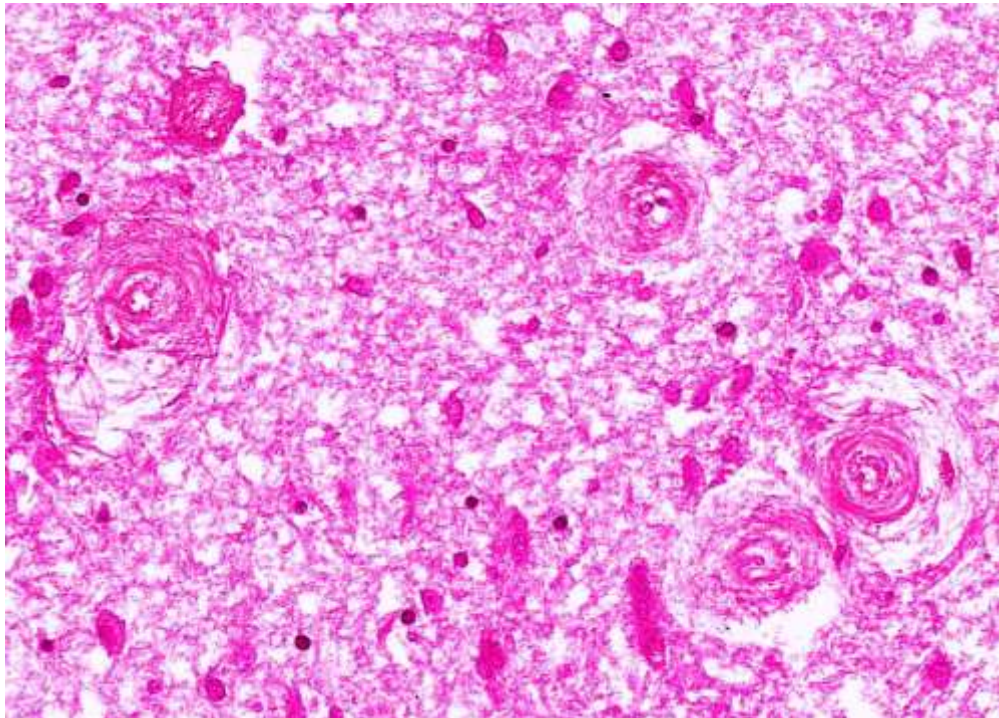


Рисунок 3.5 – Розшарування стінок артеріол кори головного мозку у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. ШИК-реакція. Зб.: $\times 600$.

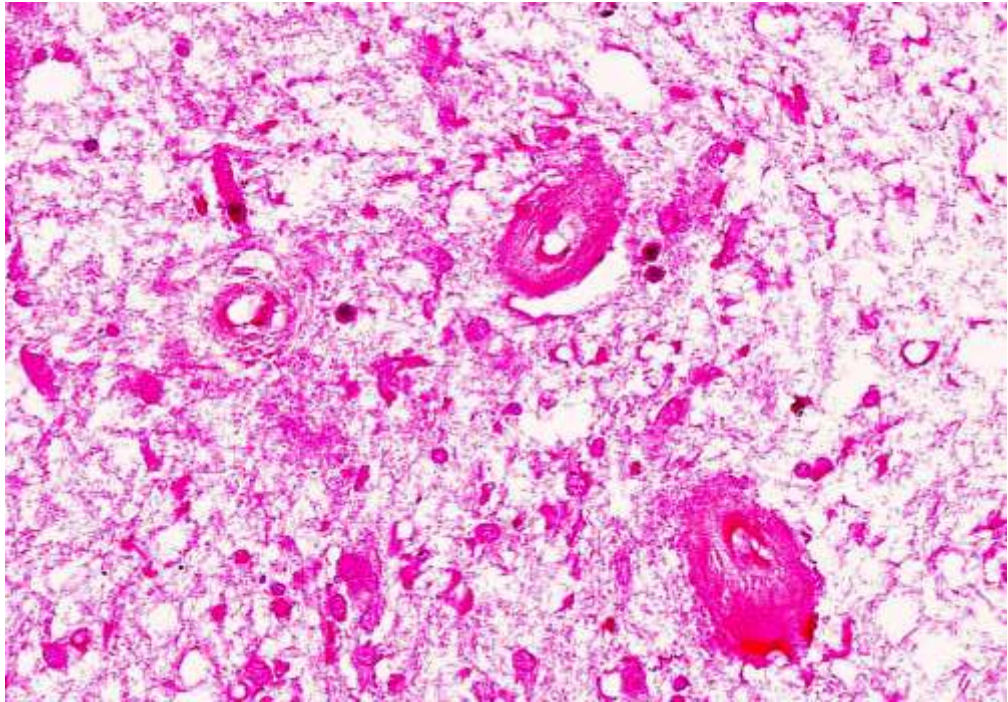


Рисунок 3.6 – Нерівномірно потовщена стінка артеріол кори головного мозку через просякання ШИК-позитивними компонентами плазми крові у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. ШИК-реакція. Зб.: $\times 600$.

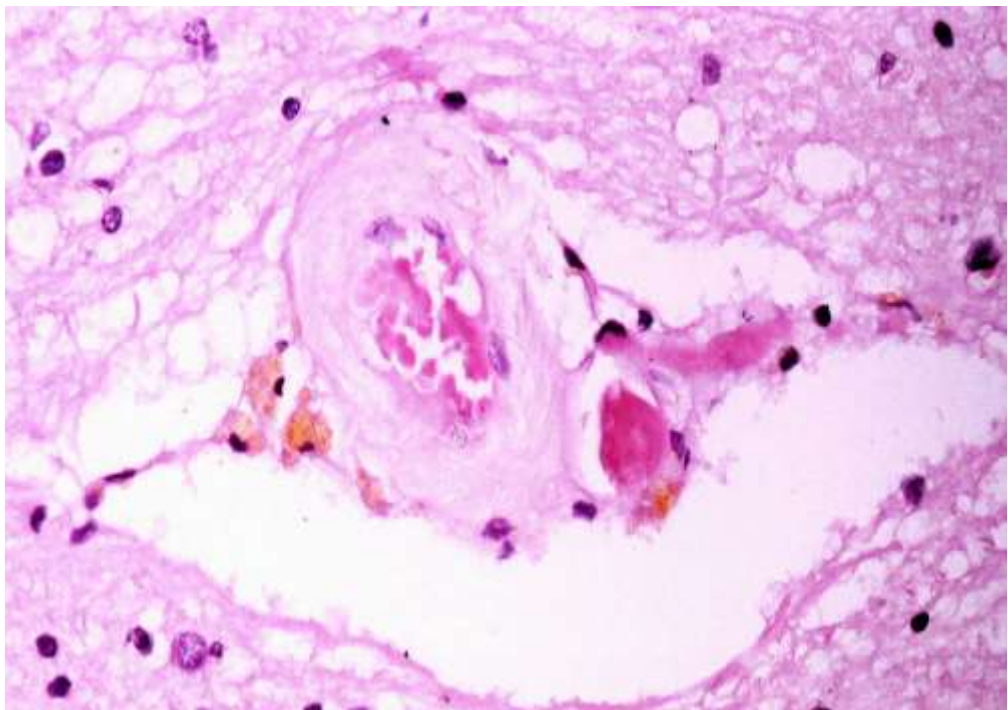


Рисунок 3.7 – Артеріола кори головного мозку з гомогенною стінкою через плазматичне просякання у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 1000$.

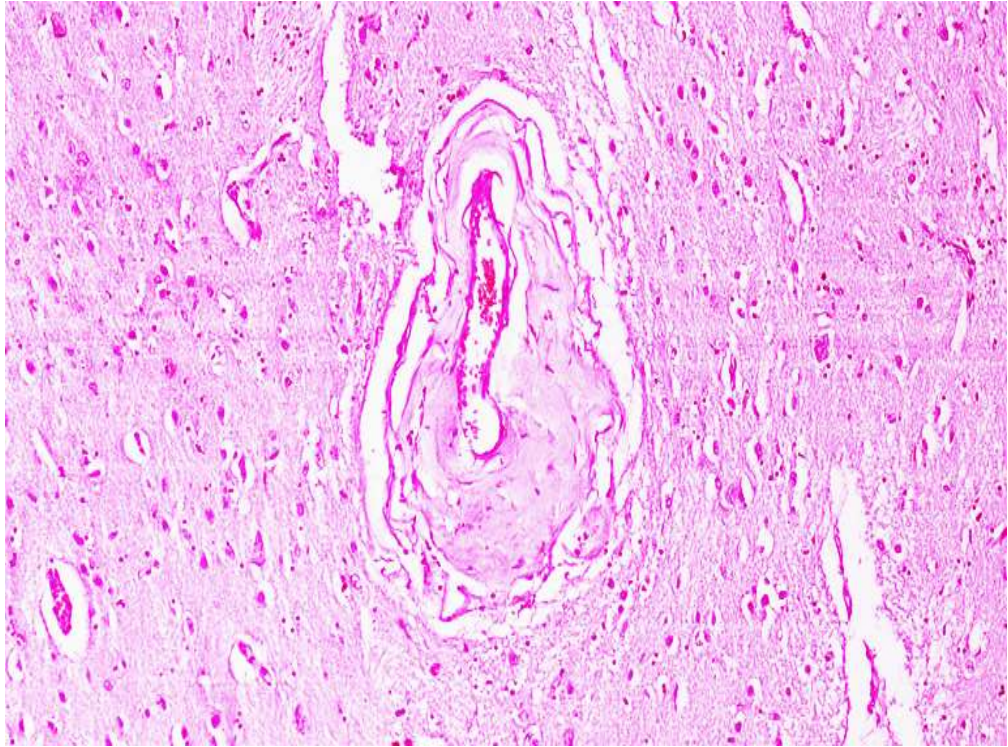


Рисунок 3.8 – Дрібна артерія кори головного мозку з нерівномірним потовщенням судинної стінки через гіаліноз у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 100$.

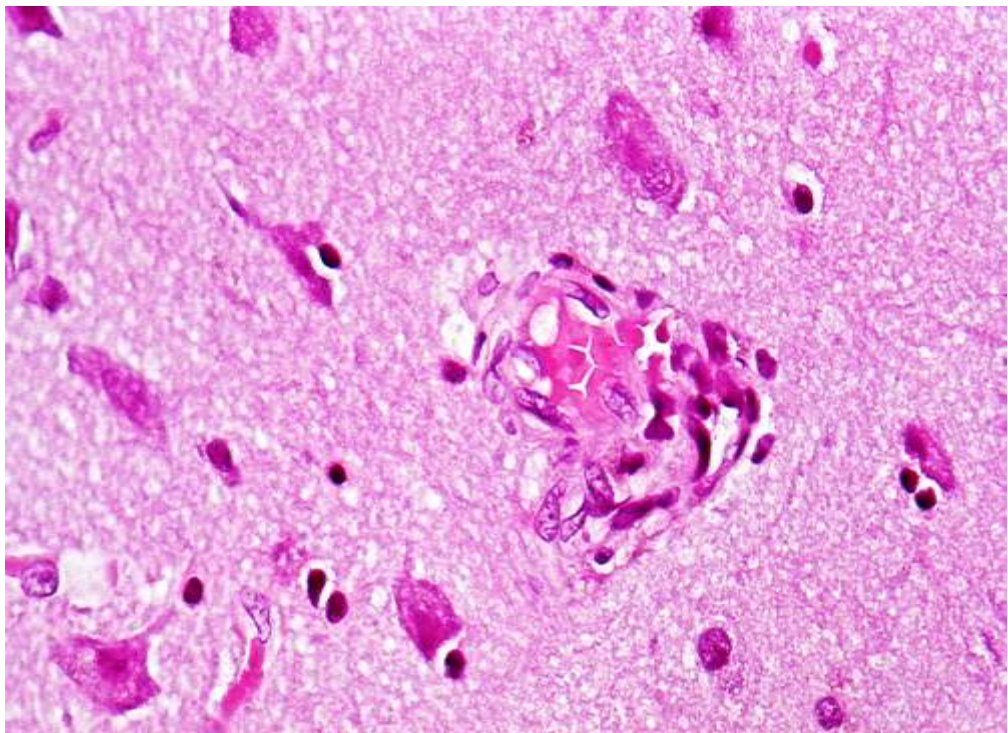


Рисунок 3.9 – Вогнище гіперплазії ендотеліоцитів артеріоли з утворенням бруньки росту в корі головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 400$.

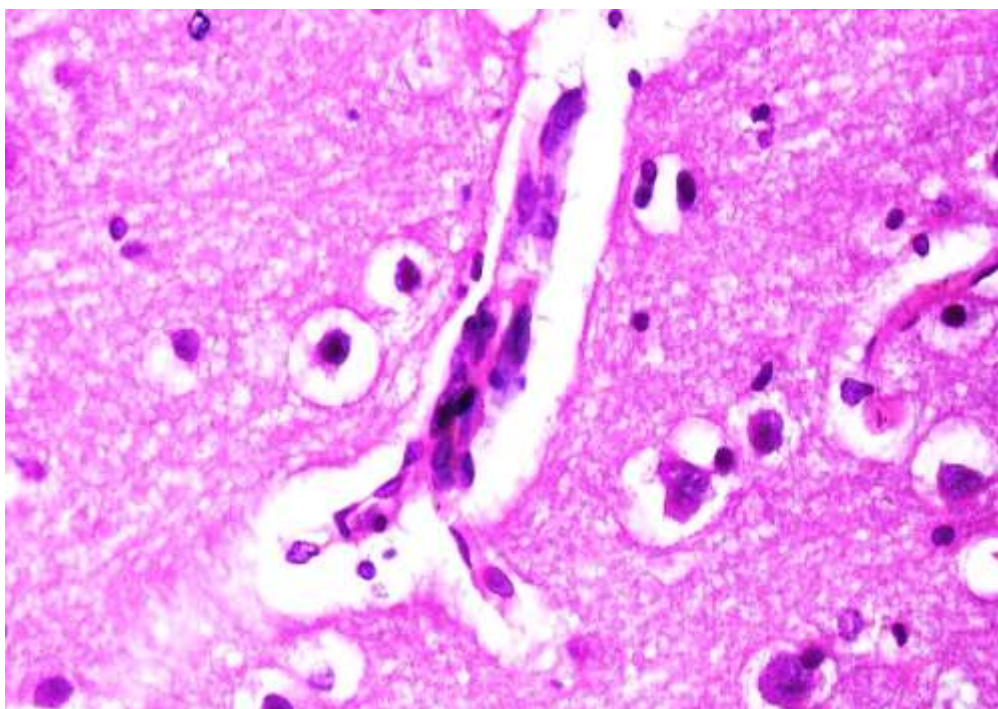


Рисунок 3.10 – Судинні нащадки в артеріолі в корі головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: × 400.

Майже в усіх випадках в групі ЦД 2 типу в корі головного мозку спостерігалися так звані судинні конволюти (мікросудини з декількома просвітами внаслідок перекалібровки судин при їх недостатній гемоперфузії) (рис. 3.11). У більшості випадків у молекулярному шарі кори головного мозку, а також навколо кортикальних дрібних венул спостерігалася велика кількість так званих крохмалоподібних тілець (согога аmylasea – сферичних базофільних або амфіфільних утворень), які є ознакою хронічної церебро-васкулярної недостатності (рис. 3.12).

Капіляри кори головного мозку характеризувалися значно потовщеними стінками та зменшеним внутрішнім діаметром (рис. 3.13). У потовщеній стінці капілярів визначалося нерівномірне накопичення ШИК-позитивних речовин плазми крові (рис. 3.14), а також зменшена кількість перицитів. Ендотелій капілярів мав крупні ядра з розрідженим, світлим хроматином. В просвіті деяких капілярів визначалися «гіалінові тромби» та феномен «монетних стовпчиків». В деяких капілярах визначалися бруньки росту.

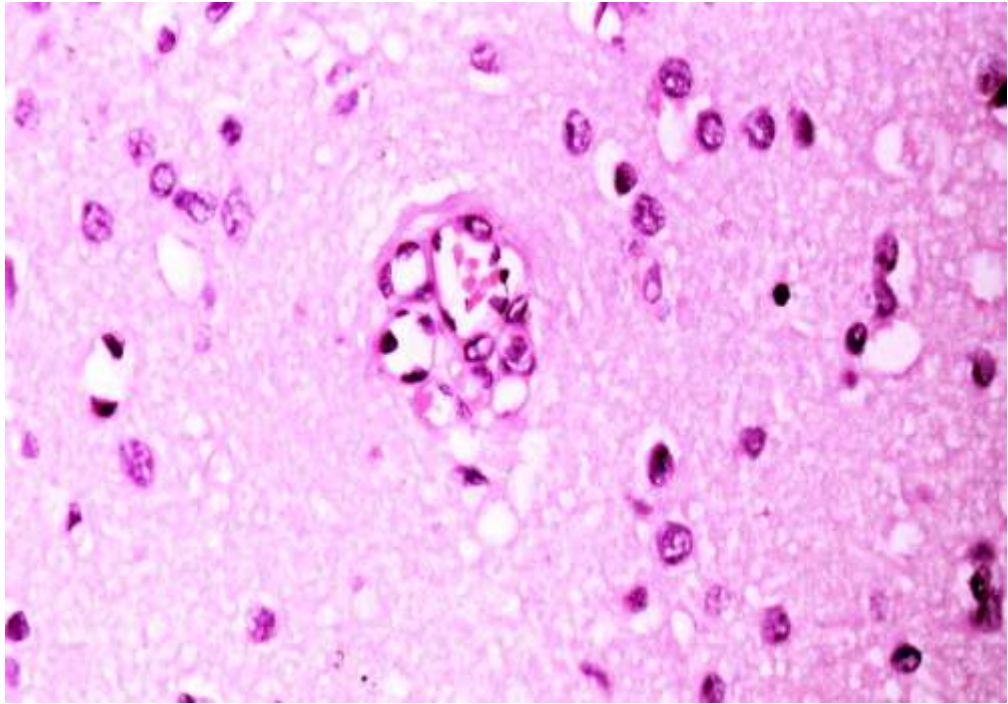


Рисунок 3.11 – Конволюта з дрібних судин в корі головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 400$.

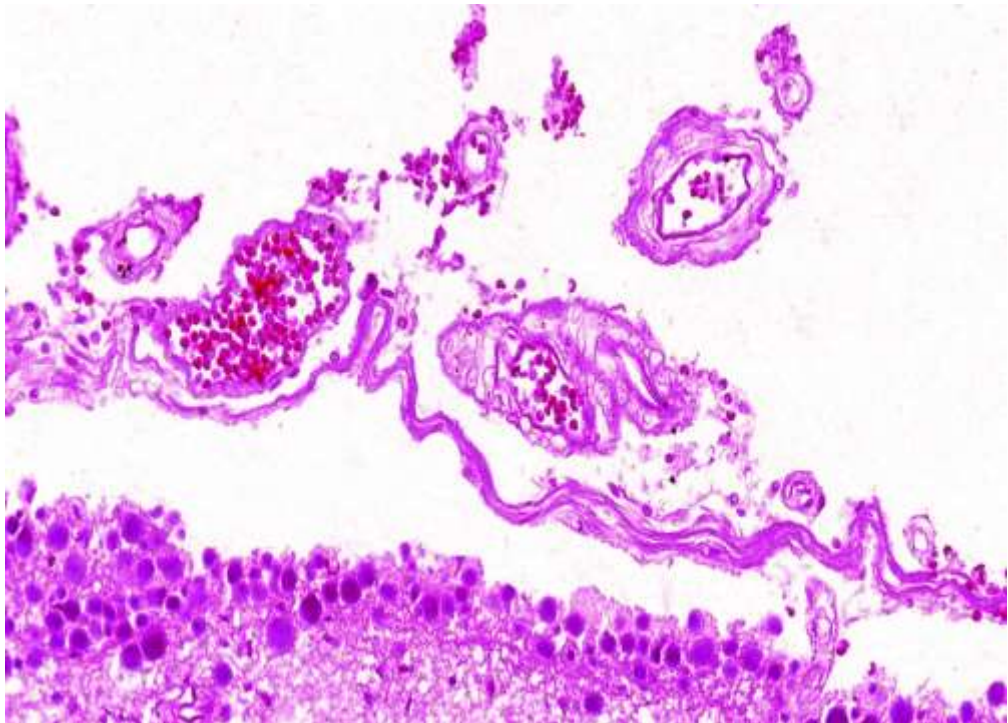


Рисунок 3.12 – Численні крохмалоподібні тільця у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$.

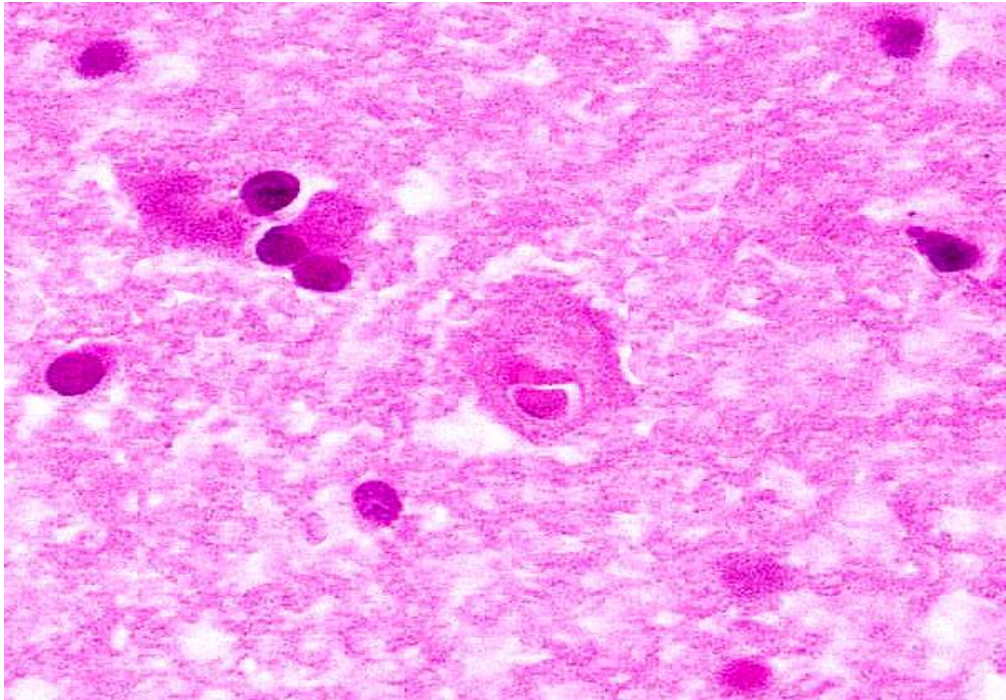


Рисунок 3.13 – Значне потовщення стінки та звуження просвіту капіляра кори головного мозку у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 1000$.

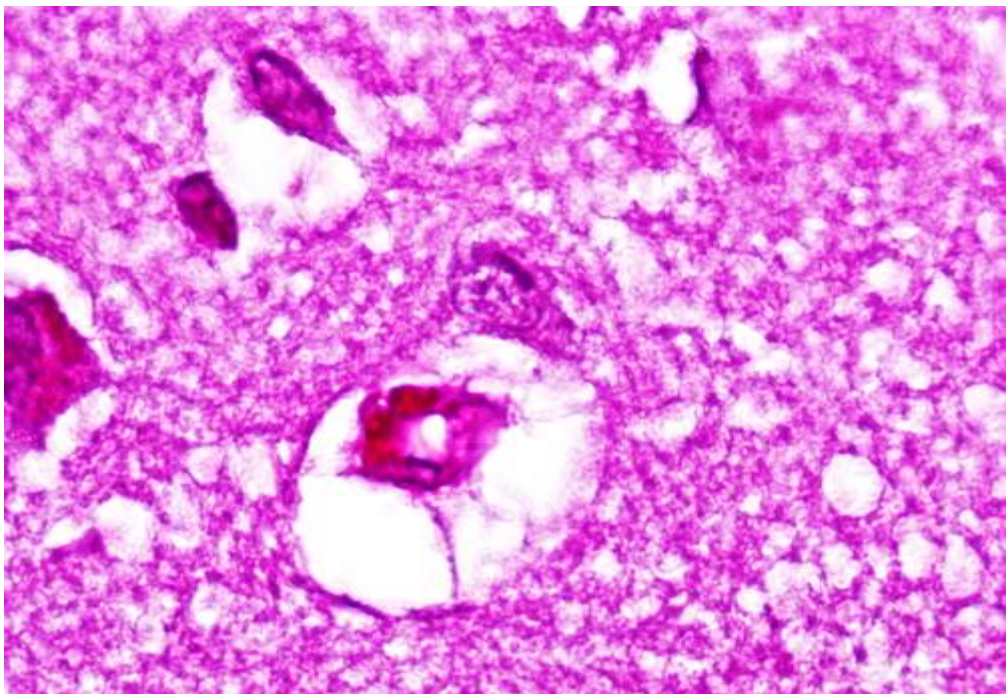


Рисунок 3.14 – Накопичення ШИК-позитивних компонентів плазми крові у потовщеній стінці капіляра кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. ШИК-реакція. Зб.: $\times 800$.

3.2 Морфологічна і гістохімічна характеристика мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

М'яка мозкова оболонка головного мозку померлих хворих на ДІЕП характеризувалася набряком (рис. 3.15) та вогнищевим периваскулярним гемосидерозом. У померлих хворих на ДІЕП в артеріолах м'якої оболонки головного мозку патогістологічними і гістохімічними методами визначалося потовщення базальної мембрани з накопиченням в ній ШИК-позитивного матеріалу плазми крові, а також циркулярне потовщення внутрішньої еластичної мембрани. Стінка артеріол була циркулярно потовщена через вогнищеве плазматичне просякання або через циркулярний гіаліноз (рис. 3.16), відмічалось значне стоншення гладком'язової оболонки, збільшення зовнішнього діаметру та зменшення просвіту артеріол.

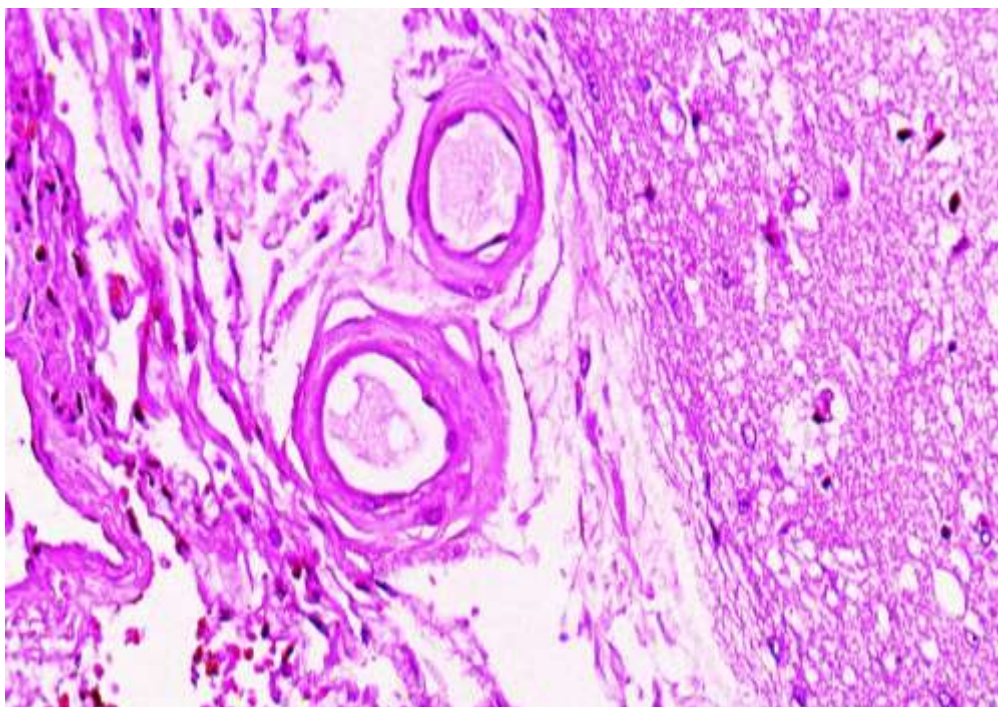


Рисунок 3.15 – Циркулярний гіаліноз артеріол і набряк м'якої оболонки головного мозку у померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Збарвлення: гематоксиліном і еозином. Зб.: × 200.

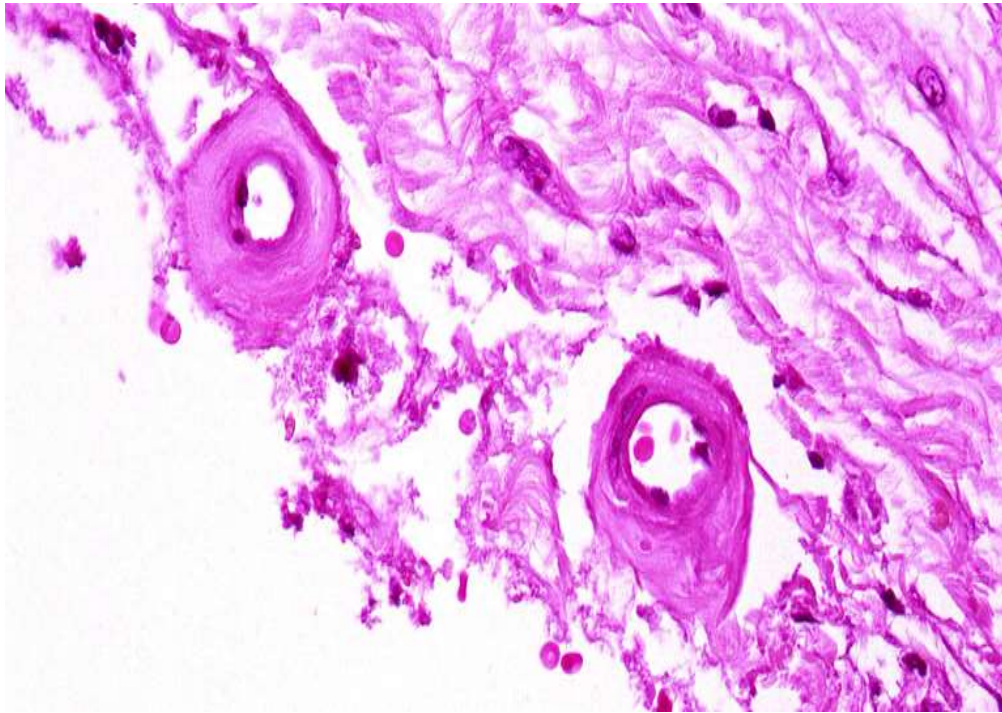


Рисунок 3.16 – Циркулярний гіаліноз, потовщення стінки та звуження просвіту артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 400$.

Артеріоли кори головного мозку характеризувалися збільшеним зовнішнім діаметром та більш товстою стінкою за рахунок потовщеної, структурно гомогенної середньої оболонки. Артеріоли мали потовщені базальні мембрани та потовщені внутрішні еластичні мембрани, які візуалізувалися при забарвленні за Вейгертом та ШИК-реакцією. При забарвленні за Масон-трихром визначалися фібротичні зміни зовнішньої оболонки та частково – середньої оболонки деяких артеріол (рис. 3.17). Артеріоли кори головного мозку в групі ДІЕП мали циркулярно потовщену стінку гомогенної структури або з причини її просякання ШИК-позитивними компонентами плазми крові, або через циркулярний гіаліноз судинної стінки з втратою гладком'язових клітин (рис. 3.18). Ендотеліальні клітини артеріол мали звичайну структуру.

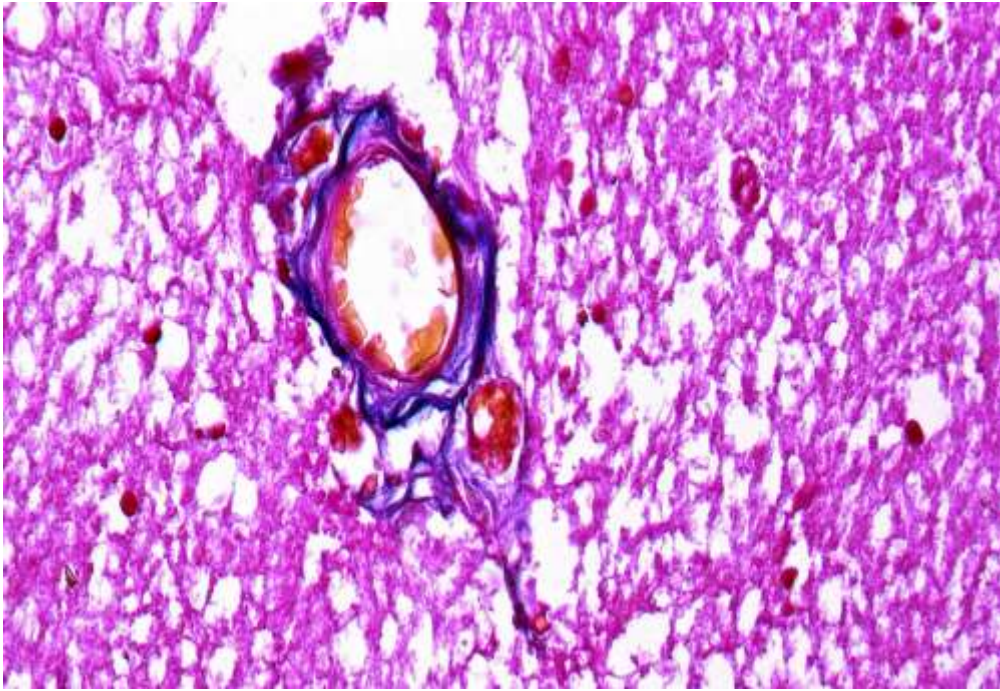


Рисунок 3.17 – Фіброз середньої та зовнішньої оболонок артеріоли кори головного мозку у померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Збарвлення: Масон-трихром. Зб.: $\times 400$.

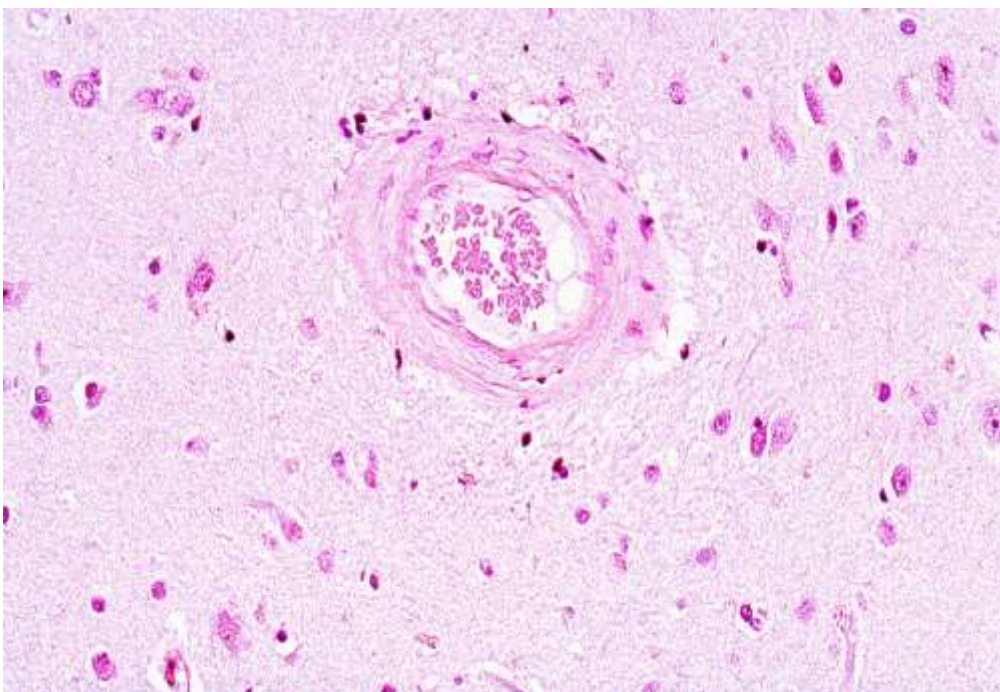


Рисунок 3.18 – Циркулярне потовщення через гіаліноз стінки артеріоли кори головного мозку у померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Збарвлення: гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$.

В артеріолах кори головного мозку померлих хворих на ДІЕП інколи спостерігалися вогнища гіперплазії ендотеліальних клітин, які дуже рідко формували бруньки росту. В поодиноких артеріолах рідко визначалися судинні паростки – відшарування від артеріоли мікросудин капілярного типу, не заповнених кров'ю.

Капіляри кори головного мозку у померлих хворих на ДІЕП мали дещо збільшений зовнішній діаметр та зменшений просвіт, у порівнянні з групою померлих хворих умовного контролю. При забарвленні за Вейгертом та при ШИК-реакції в деяких капілярах з потовщеними стінками визначалося розшарування судинної стінки за рахунок утворенні подвійних контурів базальних мембран (рис. 3.19). В деяких капілярах мала місце рівномірно потовщена стінка за рахунок її фібротичних змін, які визначалися при забарвленні за Масон-трихром (рис. 3.20). Як і в групі умовного контролю, у померлих хворих на ДІЕП в стінці капілярів спостерігалися 1-2-3 ядра перицитів. Ендотелій мав крупні ядра з просвітленим хроматином. Вогнища гіперплазії ендотеліальних клітин в капілярах та бруньки росту визначалися рідко, в капілярах практично не спостерігалися судинні паростки.

У померлих хворих групи ДІЕП в головному мозку визначалися різного ступеню розширення периваскулярних та перинейрональних просторів через набряк периваскулярних і перинейрональних відростків астроцитів. У всіх померлих хворих на ДІЕП спостерігалися мікроскопічні ознаки хронічної церебро-васкулярної недостатності: ішемічні зміни певної частини нервових клітин, так звані судинні конволюти (мікросудини з декількома просвітами внаслідок перекалібровки судин при їх недостатній гемоперфузії) (рис. 3.21), а також велика кількість крохмалоподібних тілець (сферичних базофільних або амфіфільних утворень) навколо дрібних венул кори головного мозку та у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку (рис. 3.22).

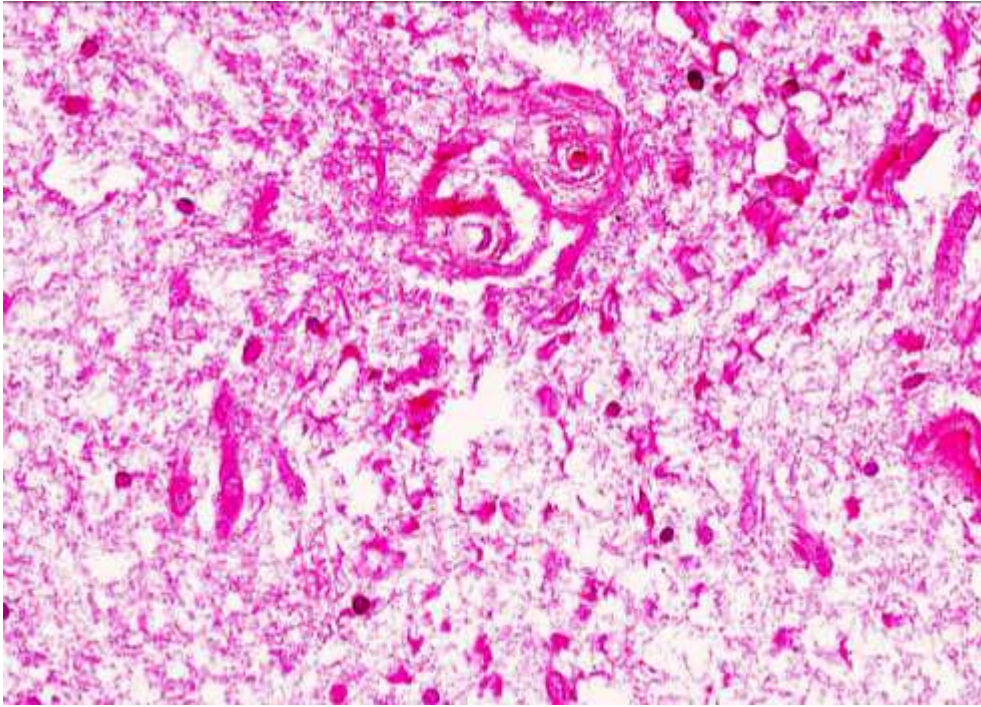


Рисунок 3.19 – Розшарування стінок капілярів кори головного мозку у померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. ШИК-реакція. Зб.: $\times 600$.

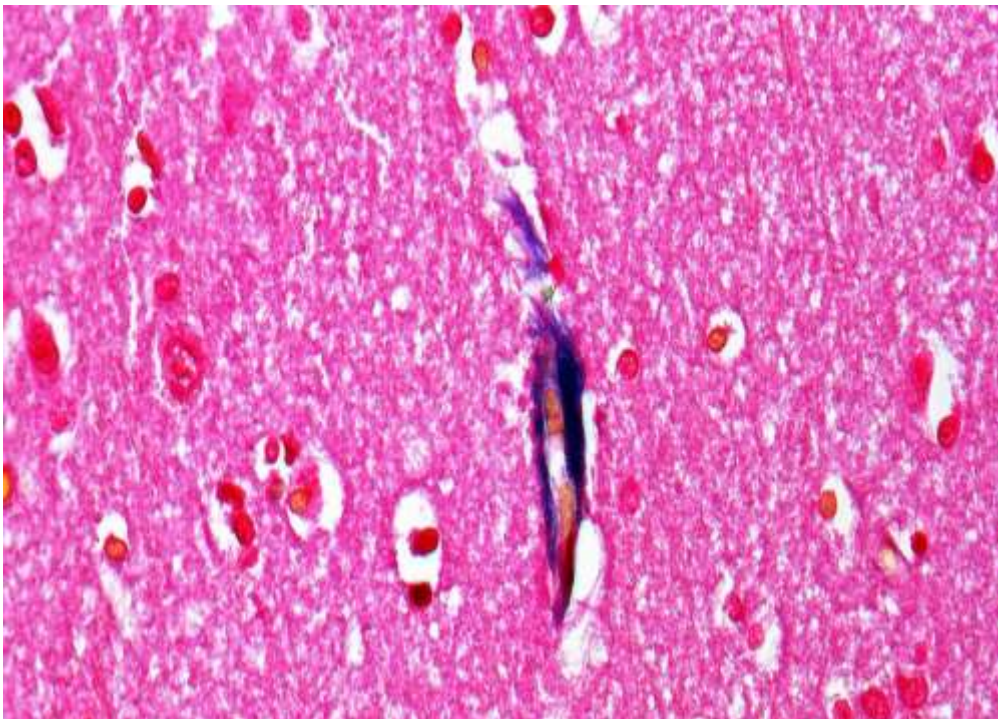


Рисунок 3.20 – Фіброз стінки капіляра кори головного мозку при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії. Збарвлення: за Масон. Зб.: $\times 400$.

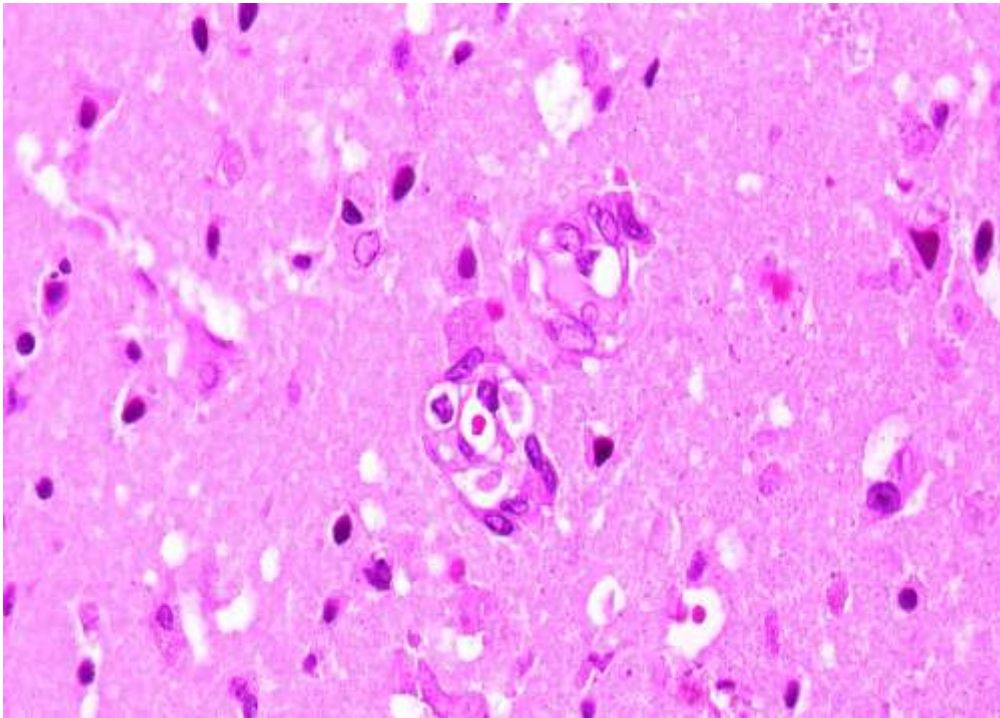


Рисунок 3.21 – Конволюти дрібних судин кори головного мозку померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зabarвлення: гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 400$.

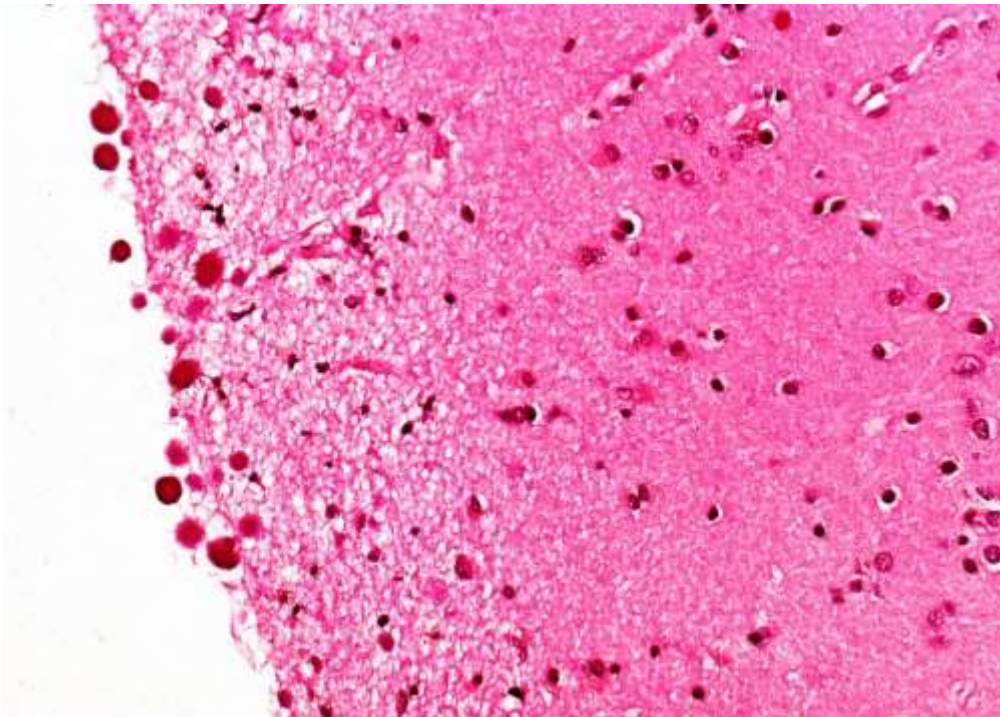


Рисунок 3.22 – Численні крахмалоподібні тільця у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зabarвлення: гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$.

3.3 Електронномікроскопічні особливості артеріол і капілярів кори головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

За даними електронної мікроскопії у померлих хворих на ЦД 2 типу артеріоли кори головного мозку мали такі ультраструктурні особливості. Ендотеліальні клітини мали овальне ядро і подовжену цитоплазму з стандартним набором органел та з безліччю філаментів. Субендотеліальна базальна мембрана була розширена і містила нитчасті еластичні волокна та аморфний матеріал середньої електронної щільності. В м'язовій (середній) оболонці визначалися 1 – 2 шари гладком'язових клітин з паличкоподібними ядрами, орієнтованими перпендикулярно довгій осі мікросудин. Цитоплазма м'язових клітин містила безліч філаментів, а також мітохондрії, гладкий і гранулярний ендоплазматичний ретикулум, лізосоми, піноцитозні везікули, гранули глікогену та мієліноподібні утворення. У адвентиції артеріол визначалися перицити з овальними ядрами та наявністю в цитоплазмі гранулярного і гладкого ретикулуму, мітохондрій, рибосом, фібрил і піноцитозних везікул. Звертала увагу збільшена кількість колагенових волокон в розширених базальних мембранах адвентиції артеріол як при ЦД 2 типу, так і при ДІЕП (рис. 3.23).

Капіляри кори головного мозку вистелені ендотеліальними клітинами без пор і фенестр. Між ендотеліальними клітинами є щільні контакти (tight junction), через які в тканину мозку не проникають білки плазми крові, а також є спеціалізовані щілинні з'єднання (zonulae adhaerens) і зони замикання (zonula occludens). У цитоплазмі ендотеліальних клітин багато мітохондрій і вільних рибосом, є цистерни гранулярного і агранулярного ретикулуму, мультивезикулярні тільця, філаменти і мікротубули. У померлих хворих на ДІЕП та більш виражено - у померлих хворих з ЦД 2 типу спостерігався апоптоз окремих ендотеліальних клітин (рис. 3.24, 3.25).

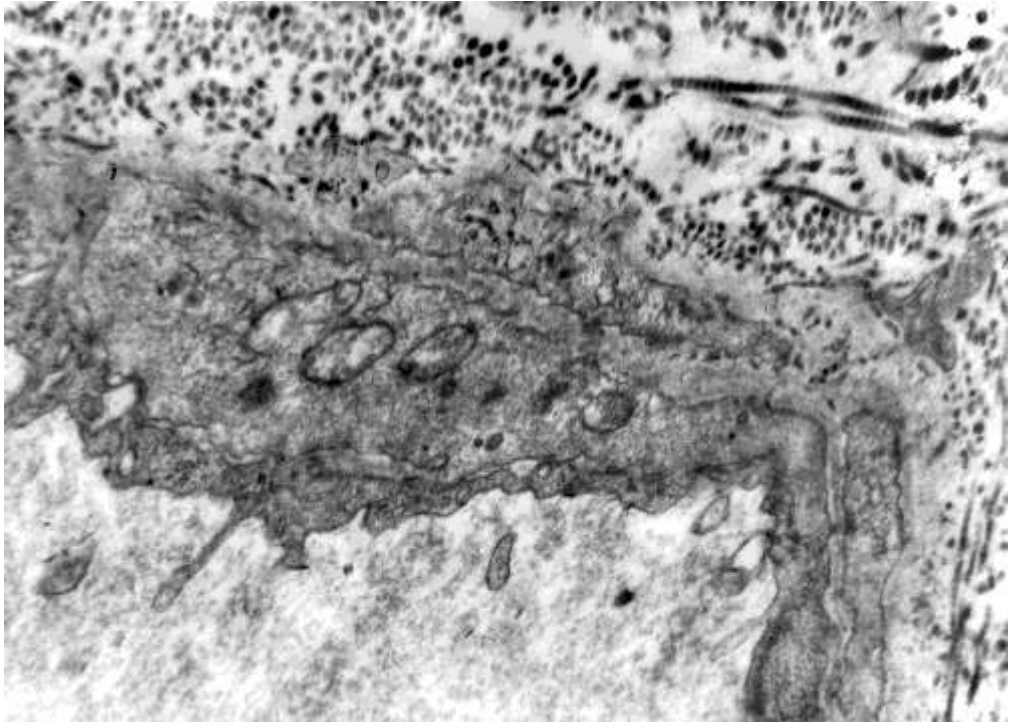


Рисунок 3.23 – Колагенові волокна в розширених базальних мембранах артеріоли кори головного мозку померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зб.: $\times 8000$.

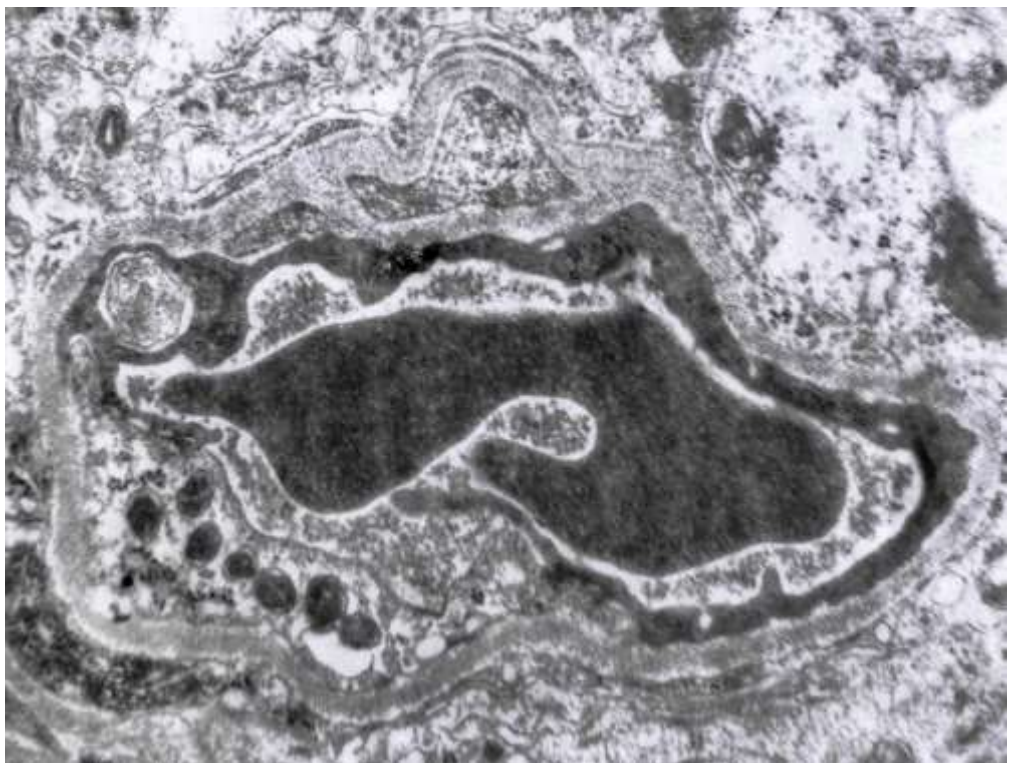


Рисунок 3.24 – Апоптоз ендотеліальної клітини капіляра кори головного мозку померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зб.: $\times 6000$.

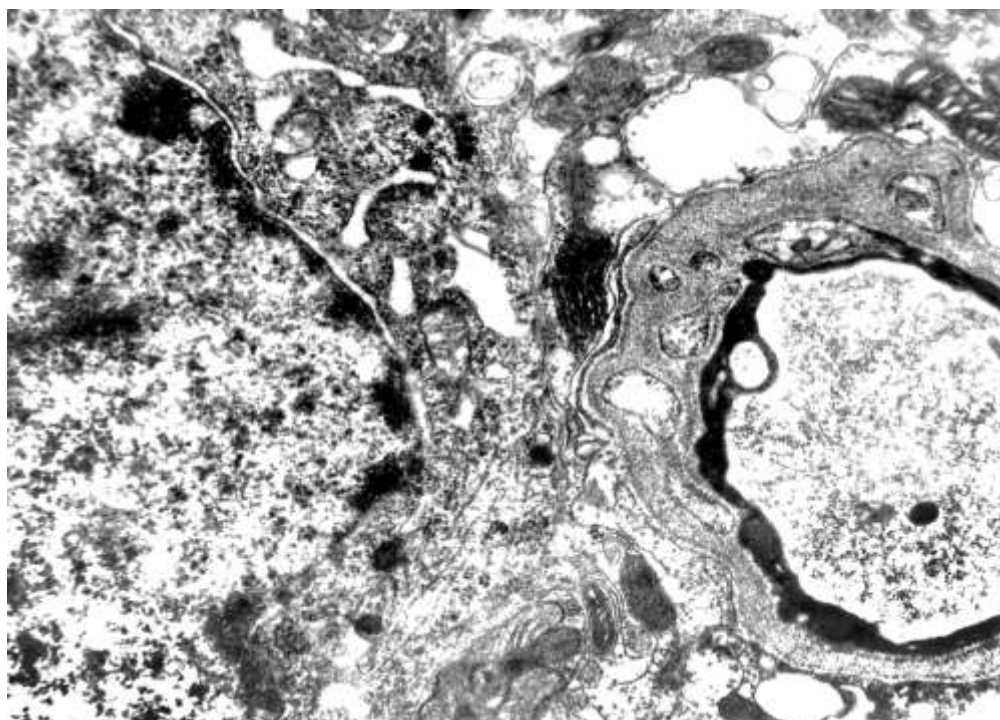


Рисунок 3.25 – Апоптоз ендотеліальної клітини (праворуч) капіляра кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

В нормі неклітинний компонент базального шару капілярів (базальна мембрана) шириною 30-50 нм складається з аморфного матеріалу помірної електронної щільності і колагену IV і V типів. У капілярах кори головного мозку померлих хворих на ДІЕП виявлялися множинні ділянки локального двократного розширення (потовщення) базальної мембрани (рис. 3.26). У померлих хворих на ЦД 2 типу в капілярах кори головного мозку постійно спостерігалися значні локальні три-шестикратні розширення базальної мембрани з наявністю множинних колагенових волокон (рис. 3.27, 3.28, 3.29) та включень гомогенного електроннощільного матеріалу (рис. 3.30). Розгалудження базальної мембрани оточували перицити, які склали клітинний компонент базального шару капілярів. У цитоплазмі перицитів містилися гранулярний і гладкий ретикулум, мітохондрії, рибосоми, фібрили і піноцитозні везікули. Довгі відростки перицитів з фібрилами, орієнтовані уздовж поздовжньої осі капіляра, контактували з декількома ендотеліальними клітинами через щілинні з'єднання, фокальні електроннощільні адгезії і інвагінації мембрани однієї клітини в іншу. При ЦД 2 типу визначався апоптоз перицитів капілярів кори головного мозку (рис. 3.31)

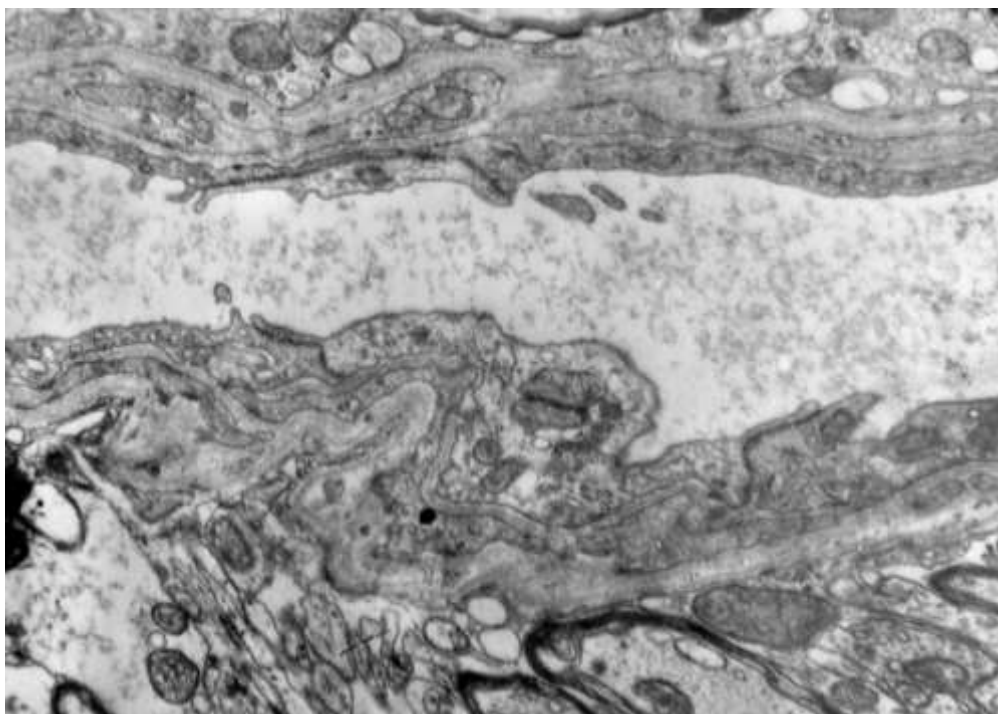


Рисунок 3.26 – Множинні ділянки локального двохкратного розширення базальної мембрани капіляра кори головного мозку померлого хворого на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію. Зб.: $\times 6000$.

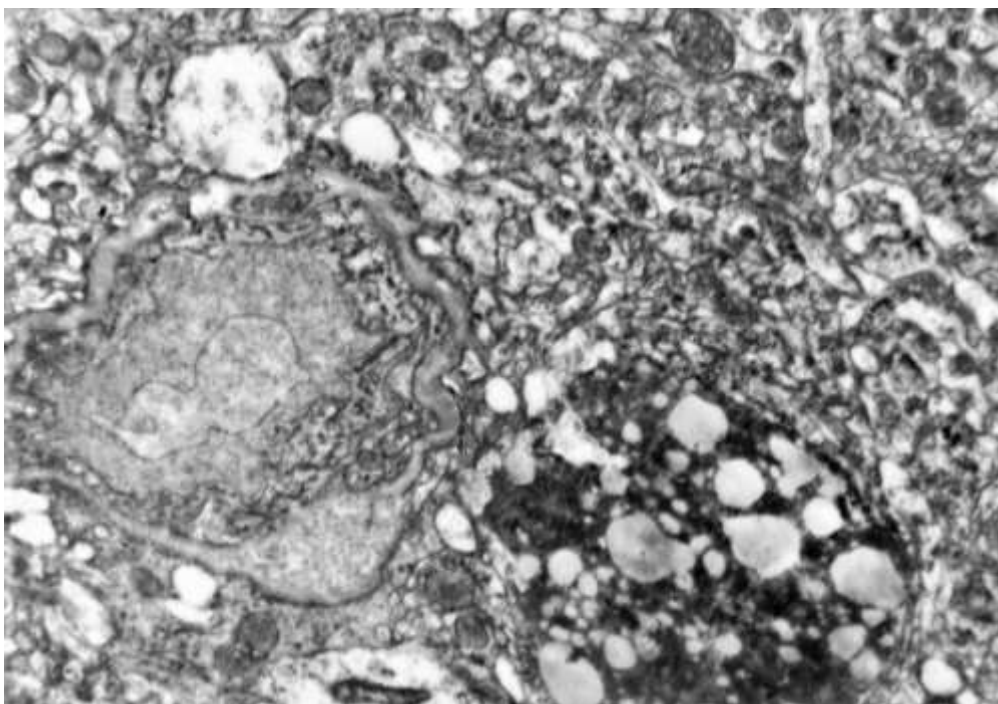


Рисунок 3.27 – Значне локальне розширення базальної мембрани капіляра (ліворуч) кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

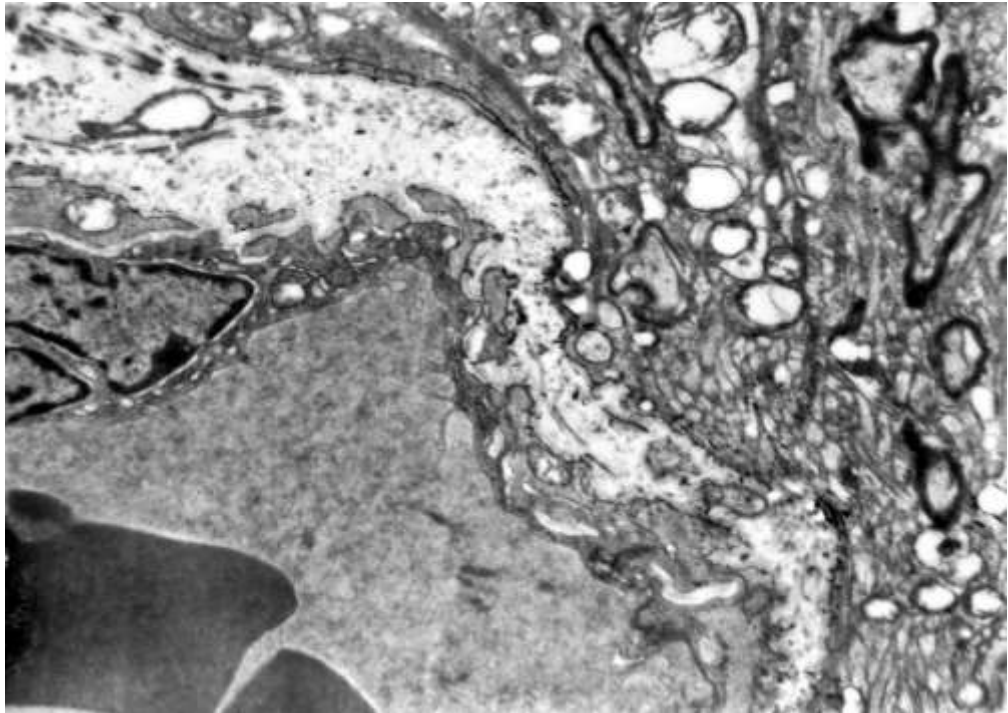


Рисунок 3.28 – Значне поширене розширення базальної мембрани з наявністю колагенових волокон у капілярі кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

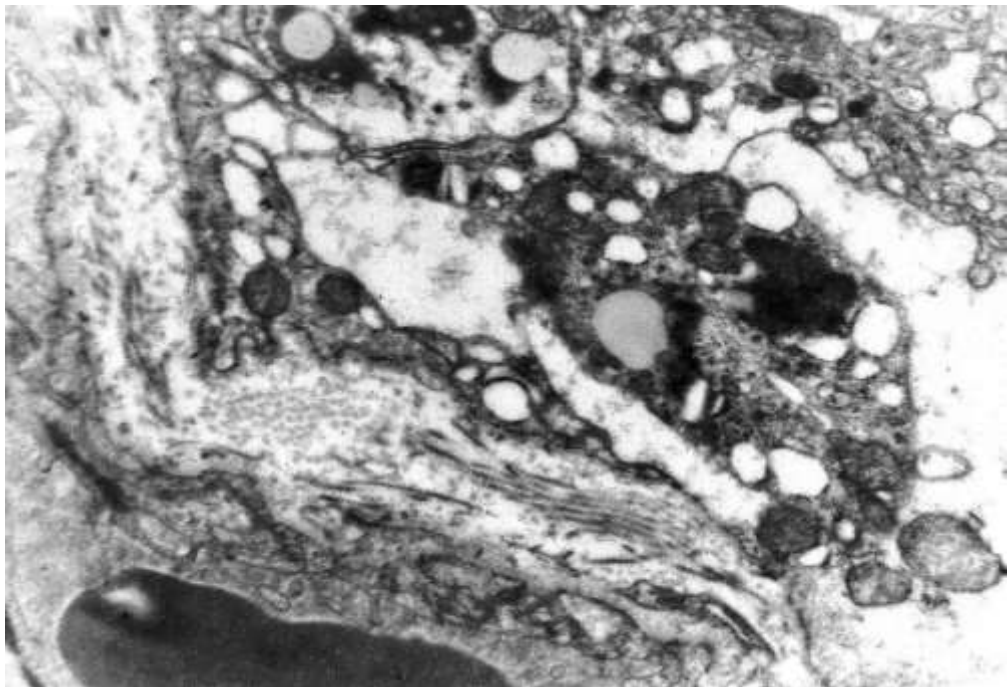


Рисунок 3.29 – Значне розширення базальної мембрани з наявністю множинних колагенових волокон у капілярі кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.



Рисунок 3.30 – Локальні включення гомогенного електроннощільного матеріалу в розширену базальну мембрану капіляра кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

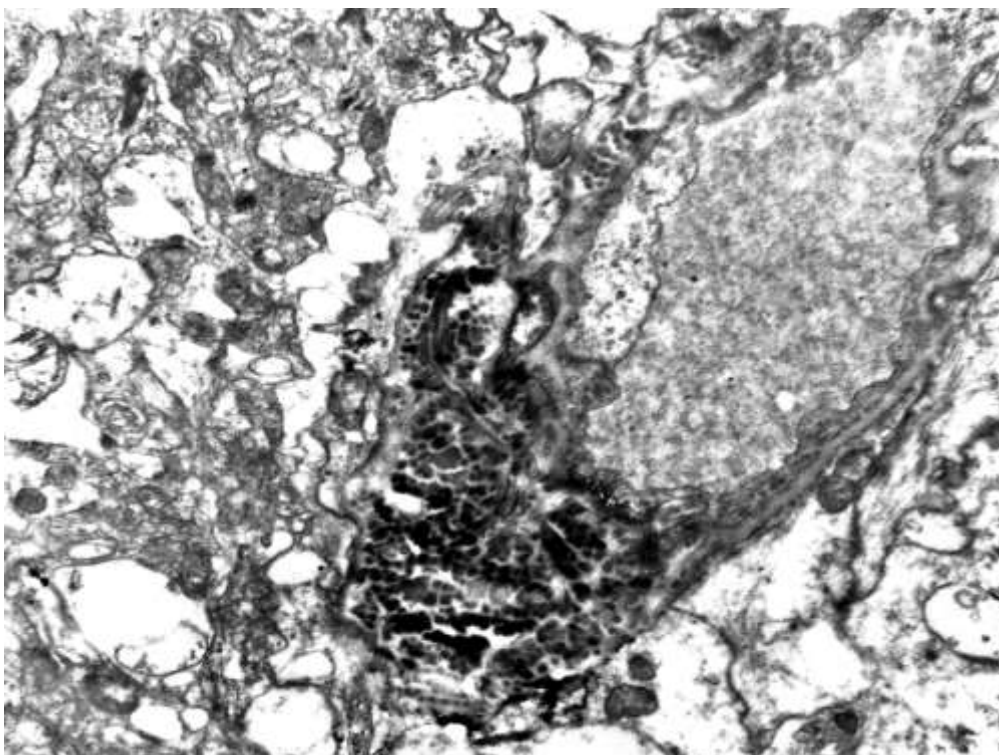


Рисунок 3.31 – Апоптоз перицита капіляра кори головного мозку померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зб.: $\times 6000$.

3.4 Порівняльні морфометричні параметри церебральних мікросудин у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

Дослідження морфометричних параметрів артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих групи ЦД 2 типу, групи ДІЕП та групи умовного контролю виявило певні їх відмінності. Артеріоли м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу характеризувалися достовірно ($p < 0,05$) більшим зовнішнім діаметром на 32 % більшим, порівняно з групою умовного контролю, та на 9,15 % більшим, порівняно з групою ДІЕП. Зовнішній діаметр артеріол в групі ЦД 2 типу становив 89,71 (69,19;106,86) мкм, в групі ДІЕП – 73,02 (61,53; 87,99) мкм, в групі умовного контролю – 67,96 (50,49; 84,36) мкм (табл. 3.1). Зонішний діаметр артеріол м'якої мозкової оболонки в групі ДІЕП був достовірно більше на 7,45 % від групи померлих умовного контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 – Морфометричні параметри артеріол м'якої оболонки головного мозку в групах померлих осіб умовного контролю, померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) та на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), Me (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	Група ЦД 2 типу (n = 20)	Група умовного контролю (n = 20)	Група ДІЕП (n = 20)
Зовнішній діаметр D1 (мкм)	89,71*● (69,19; 106,86)	67,96 (50,49; 84,36)	73,02* (61,53; 87,99)
Внутрішній діаметр D2 (мкм)	61,01*● (44,20; 69,87)	50,65 (38,14; 65,87)	51,03 (39,31; 59,57)
Товщина стінки Tw (мкм)	13,70*● (11,60; 18,84)	7,43 (5,73; 9,81)	11,77* (9,86; 14,37)
Зовнішній фактор форми F1	0,27 (0,25; 0,29)	0,28 (0,26; 0,30)	0,27 (0,26; 0,29)
Внутрішній фактор форми F2	0,26* (0,23; 0,28)	0,28 (0,25; 0,30)	0,27 (0,24; 0,29)
Індекс Вогенворта iW (%) (мкм)	118,92*● (90,02; 174,95)	74,00 (56,38; 85,52)	98,95* (82,94; 128,44)
Індекс Керногана iK (%)	25,94* (20,37; 35,54)	15,79 (12,56; 20,00)	23,40* (19,26; 27,78)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. ● – статистично достовірні відмінності від групи ДІЕП типу ($p < 0,05$).

Внутрішній діаметр артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу статистично достовірно ($p < 0,05$) більший на 20,46 % аналогічного показника групи померлих умовного контролю та на 19,64 % більший, ніж в групі ДІЕП. Показник внутрішнього діаметру в групі ЦД 2 типу становив 61,01 (44,20; 69,87) мкм, в групі умовного контролю дорівнював 50,65 (38,14; 65,87) мкм (табл. 3.1). Внутрішній діаметр артеріол м'якої мозкової оболонки в групі померлих хворих на ДІЕП достовірно не відрізняється від групи померлих умовного контролю ($p > 0,05$), лише мав не достовірну тенденцію до збільшення (цей показник становив 51,03 (39,31; 59,57) мкм).

Товщина стінки артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих групи умовного контролю складала 7,43 (5,73; 9,81) мкм, в групі ЦД 2 типу – 13,70 (11,60; 18,84) мкм, в групі ДІЕП – 11,77 (9,86; 14,37) мкм (табл. 3.1). Товщина стінки артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу достовірно ($p < 0,05$) більша на 84,53 %, в порівнянні з групою умовного контролю, та 20,1 % більша в порівнянні з групою ДІЕП. Цей показник артеріол м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих на ДІЕП статистично достовірно більший на 58,43 % в порівнянні з групою померлих хворих умовного контролю ($p < 0,05$).

Зовнішній фактор форми артеріол м'якої оболонки головного мозку мав тенденцію до зниження, як у групі померлих хворих на ЦД 2 типу, так і у групі померлих хворих на ДІЕП. Цей показник в групі ЦД 2 типу дорівнював 0,27 (0,25; 0,29), в групі ДІЕП – 0,27 (0,26; 0,29) та 0,28 (0,26; 0,30) – в групі умовного контролю, але ця різниця між групами порівняння статистично не достовірна ($p > 0,05$).

Внутрішній фактор форми артеріол м'якої оболонки головного мозку був статистично достовірно на 7,14 % нижчим ($p < 0,05$) в групі померлих хворих на ЦД 2 типу, в порівнянні з групою померлих умовного контролю (в групі ЦД 2 типу дорівнював 0,26 (0,23; 0,28), в групі умовного контролю – 0,28 (0,25; 0,30)). При порівнянні показника внутрішнього фактору форми артеріол м'якої оболонки

головного мозку в групі померлих хворих на ЦД 2 типу та в групі померлих хворих на ДІЕП встановлена статистично не достовірна тенденція до його зниження при ЦД 2 типу. Цей показник у групі померлих хворих на ДІЕП складав 0,27 (0,24; 0,29) і статистично достовірно не відрізнявся від аналогічного показника групи померлих умовного контролю.

Індекс Вогенворта артеріол м'якої оболонки головного мозку в групі померлих хворих на ЦД 2 типу становив 118,92 (90,02; 174,95) %, що статистично достовірно більше ($p < 0,05$) на 60,71 % та 20,18 % в порівнянні з групою умовного контролю, в якій іW дорівнював 74,00 (56,38; 85,52) % та групою ДІЕП, в якій іW складав 98,95 (82,94; 128,44) %, відповідно. Індекс Вогенворта в групі ДІЕП був статистично достовірно ($p < 0,05$) більшим на 33,72 % в ніж в групі умовного контролю.

Індекс Керногана артеріол м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу складав 25,94 (20,37; 35,54) %, що статистично достовірно більше ($p < 0,05$) на 64,34 % в порівнянні з групою умовного контролю, де показник іК дорівнював 15,79 (12,56; 20,00) %. Індекс Керногана артеріол м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу в порівнянні з аналогічним параметром групи ДІЕП мав тенденцію до збільшення, але різниця була статистично не достовірною ($p > 0,05$). іК в групі ДІЕП складав 23,40 (19,26; 27,78) і був на 48,23 % статистично достовірно ($p < 0,05$) більшим ніж в групі умовного контролю.

Артеріоли кори головного мозку в групі померлих хворих на ЦД 2 типу, в порівнянні з аналогічними параметрами церебральних артеріол померлих групи умовного контролю та групи ДІЕП, відрізняли наступні морфометричні параметри (табл. 3.2). Зовнішній діаметр коркових артеріол в групі ЦД 2 типу був статистично достовірно ($p < 0,05$) на 8,9 % більшим, ніж у групі умовного контролю, та на 10,77 % більшим, ніж у групі ДІЕП (цей показник в групі ЦД 2 типу дорівнював 68,79 (60,20; 78,65) мкм, в групі умовного контролю – 63,16 (50,86; 75,42) мкм та в групі ДІЕП – 62,10 (50,56; 75,65) мкм) (табл. 3.2). Зовнішній діаметр артеріол кори головного мозку в групі ДІЕП статистично

достовірно не відрізнявся від аналогічного параметру артеріол групи умовного контролю (мав статистично не достовірну тенденцію до зменшення, $p > 0,05$).

Внутрішній діаметр коркових артеріол в групі померлих хворих на ЦД 2 типу, в групі умовного контролю та в групі ДІЕП статистично достовірно не відрізнявся, показник внутрішнього діаметру складав 44,70 (36,95; 53,94) мкм в групі ЦД 2 типу; 45,32 (36,72; 55,91) мкм в групі умовного контролю та 41,91 (30,94; 54,87) мкм в групі ДІЕП ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Товщина стінки коркових артеріол в групі ЦД 2 типу дорівнювала 11,36 (9,85; 13,43) мкм, в групі ДІЕП – 10,02 (8,62; 11,6) мкм, в групі умовного контролю – 8,08 (6,165; 9,38) мкм (табл. 3.2). За результатами порівняльного аналізу відмічено, що цей показник в групі ЦД 2 типу був статистично достовірно ($p < 0,05$) на 40,65 % більшим, ніж у групі умовного контролю, та на 5,95 % більшим, в порівнянні з групою ДІЕП. В групі ДІЕП цей показник був на 24,01% статистично достовірно ($p < 0,05$) більшим ніж в групі умовного контролю.

Таблиця 3.2 – Морфометричні параметри артеріол кори головного мозку в групах померлих осіб умовного контролю, померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) та на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), Me (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	Група ЦД 2 типу (n = 20)	Група умовного контролю (n = 20)	Група ДІЕП (n = 20)
Зовнішній діаметр D1 (мкм)	68,79*● (60,20; 78,65)	63,16 (50,86; 75,42)	62,10 (50,56; 75,65)
Внутрішній діаметр D2 (мкм)	44,70 (36,95; 53,94)	45,32 (36,72; 55,91)	41,91 (30,94; 54,87)
Товщина стінки Tw (мкм)	11,36*● (9,833; 13,43)	8,08 (6,17; 9,38)	10,02* (8,62; 11,06)
Зовнішній фактор форми F1	0,28* (0,25; 0,29)	0,29 (0,27; 0,31)	0,28* (0,26; 0,30)
Внутрішній фактор форми F2	0,27* (0,24; 0,28)	0,28 (0,26; 0,30)	0,27 (0,25; 0,29)
Індекс Вогенворта iW (%) (мкм)	133,08*● (99,14; 173,15)	76,87 (63,24; 87,89)	103,38* (86,52; 139,87)
Індекс Керногана iK (%)	26,42*● (22,28; 32,94)	17,70 (14,69; 21,12)	23,76* (18,73; 32,58)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);
Примітка 2. ● – статистично достовірні відмінності від групи ДІЕП типу ($p < 0,05$).

Зовнішній та внутрішній фактори форми артеріол кори головного мозку в групі ЦД 2 типу статистично достовірно на 3,45 % та 3,57 %, відповідно, нижчі ($p < 0,05$), ніж в групі умовного контролю (цей показник дорівнював відповідно 0,28 (0,25; 0,29) і 0,27 (0,24; 0,28) в групі ЦД 2 типу, та 0,29 (0,27; 0,31) і 0,28 (0,26; 0,30) – в групі умовного контролю) (табл. 3.2). В групі ДІЕП зовнішній фактор форми мікросудин дорівнював 0,28 (0,26; 0,295) мкм, внутрішній фактор форми судин становив 0,27 (0,25; 0,29) (табл. 3.2). Між групами ЦД 2 типу та ДІЕП не встановлено різниці між показниками зовнішнього та внутрішнього факторів форми артеріол кори головного мозку. При порівнянні цих показників групи ДІЕП з аналогічними показниками групи умовного контролю встановлено, що при ДІЕП мав місце статистично ($p < 0,05$) достовірно на 3,45 % нижчий показник зовнішнього фактора форми, а внутрішній фактор форми в цих групах статистично достовірно не відрізнявся.

Індекси Вогенворта та Керногана церебральних внутрішньокоркових артеріол в групі умовного контролю дорівнювали 76,87 (63,24; 87,89) % та 17,70 (14,69; 21,12) % відповідно, в групі ЦД 2 типу ці показники були статистично достовірно ($p < 0,05$) вищими на 73,12 % та 49,26 % (в групі ЦД 2 типу іW складав 133,08 (99,14; 173,15) % та іК – 26,42 (22,28; 32,94) % відповідно) (табл. 3.2). Порівнюючи показники індексів Вогенворта та Керногана коркових артеріол в групі ЦД 2 типу та в групі ДІЕП, встановлено, що в групі ЦД 2 типу ці показники на 22,32 % та 11,18 % відповідно були статистично достовірно більшими, ніж в групі ДІЕП ($p > 0,05$). В групі ДІЕП іW складав 103,38 (86,52; 139,87) %, іК – 23,76 (18,73; 32,58) %, що на 34,48 % та 34,25 % статистично достовірно більше ніж в групі умовного контролю ($p > 0,05$).

В порівняльному аналізі морфометричних параметрів капілярів кори головного мозку групи померлих осіб умовного контролю, групи ДІЕП та групи ЦД 2 типу з'ясовано, що зовнішній діаметр капілярів кори головного мозку в групі ЦД 2 типу становив 7,72 (6,86; 9,05) мкм, був статистично достовірно ($p <$

0,05) більшим на 4,9 %, в порівнянні з групою умовного контролю (в якій зовнішній діаметр капілярів кори головного мозку складав 7,35 (6,81; 8,84) мкм) та достовірно не відрізнявся від зовнішнього діаметру капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП (табл. 3.3). Зовнішній діаметр капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП дорівнював 7,88 (6,79; 9,80) мкм і був на 7,21 % статистично достовірно більшим ($p < 0,05$) за аналогічний параметр групи умовного контролю.

В групі ЦД 2 типу показник внутрішнього діаметру капілярів кори головного мозку дорівнював 5,44 (4,55; 6,59) мкм, в групі ДІЕП – 5,98 (4,83; 7,72) мкм, в групі умовного контролю – 6,03 (5,26; 7,20) мкм (табл. 3.3). Таким чином, внутрішній діаметр капілярів кори головного мозку в групі ЦД 2 типу статистично достовірно ($p < 0,05$) на 9,78 % менший, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 9,03 % менше, в порівнянні групою ДІЕП. Статистично достовірної різниці між внутрішнім діаметром капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП і в групі умовного контролю не встановлено, відмічається лише тенденція до зменшення внутрішнього діаметра капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП.

Таблиця 3.3 – Морфометричні параметри капілярів кори головного мозку в групі померлих осіб умовного контролю, в групі померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) та в групі померлих хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), Me (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)
Зовнішній фактор форми F1	0,89* (0,85; 0,94)	0,91 (0,89; 0,95)	0,89* (0,87; 0,92)
Внутрішній фактор форми F2	0,90 (0,85; 0,92)	0,90 (0,88; 0,93)	0,89* (0,84; 0,91)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);
Примітка 2. • – статистично достовірні відмінності від групи ДІЕП типу ($p < 0,05$).

Товщина стінки капілярів кори головного мозку складала 1,11 (0,95; 1,36) кмк в групі ЦД 2 типу, – 0,97 (0,84; 1,13) кмк – в групі ДІЕП та 0,67 (0,55; 0,85) кмк – в групі умовного контролю (табл. 3.3). В групі ЦД 2 типу товщина стінки капілярів кори головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) на 66,62 % більша, порівняно з групою умовного контролю, та на 20,31 % більша, в порівнянні з групою ДІЕП. Товщина стінки капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП на 46,31 % більша, відносно групи умовного контролю.

Зовнішній фактор форми F1 капілярів кори головного мозку в групі ЦД 2 типу складав 0,89 (0,85; 0,94) і був статистично достовірно ($p < 0,05$) меншим на 2,2 % за цей показник в групі умовного контролю (в якій він дорівнював 0,91 (0,89; 0,95)). Показник внутрішнього фактору форми F2 капілярів в групі ЦД 2 типу не мав статистично достовірної різниці в порівнянні з аналогічним показником групи умовного контролю (F2 дорівнював 0,90 (0,85; 0,92) та 0,90 (0,88; 0,93) відповідно) (табл. 3.3), але відмічалася тенденція до зниження внутрішнього фактору форми в групі ЦД 2 типу. Зовнішній та внутрішній фактори форми капілярів кори головного мозку між групою ЦД 2 типу та в групі ДІЕП не мали статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Показник цих морфометричних параметрів кортикальних капілярів в групі ДІЕП дорівнював 0,89 (0,87; 0,92) та 0,89 (0,84; 0,91) відповідно (табл. 3.3). Зовнішній та внутрішній фактори форми капілярів кори головного мозку в групі ДІЕП були статистично достовірно нижчими, ніж в групі умовного контролю ($p < 0,05$).

Резюме. Результати виконаних досліджень показали, що морфологічні зміни в артеріолах м'якої оболонки ГМ у хворих на ЦД 2 типу та у хворих на ДІЕП характеризувалися однотипною спрямованістю. За даними МФМ вимірювань в групі ЦД 2 артеріоли м'якої оболонки ГМ мали достовірно більший зовнішній та внутрішній діаметри на 32 % та на 20,46 % в порівнянні з групою умовного контролю і на 9,15 % та 19,64 % при порівнянні з групою ДІЕП, а також потовщену судинну стінку на 84,53 % в порівнянні з умовним контролем і на 20,1 % в порівнянні з ДІЕП. Потовщення і гомогенізація структур судинної стінки

артеріол обумовлене плазматичним просоченням ШИК+ компонентами плазми крові, а циркулярне потовщення стінки артеріол – їх гіалінозом, при якому середня оболонка артеріол втрачала м'язові клітини. Зовнішній фактор форми артеріол м'якої мозкової оболонки статистично достовірно не змінювалися в групі ЦД 2 типу і в групі ДІЕП та мав майже однаковий показник, натомість внутрішній фактор форми при ЦД 2 типу був статистично достовірно нижчим на 7,14 % в порівнянні з групою умовного контролю та не відрізнявся від групи ДІЕП. Функціональні індекси Вогенворта та Керногана були достовірно збільшеними в групі ЦД 2 типу і в групі ДІЕП, та були на 60,71 % і на 64,34 % більше ніж в групі умовного контролю. При порівнянні з групою ДІЕП індекс Вогенворта на 20,18 % більше при ЦД 2 типу, натомість індекс Керногана не мав достовірної відмінності у групах порівняння. В групі ЦД 2 типу в артеріолах м'якої оболонки ГМ визначалася вогнищева гіперплазія ендотелію, яка асоціювалася з самооновленням пошкоджених ендотеліальних клітин.

Патоморфологічні зміни в артеріолах кори ГМ у хворих на ЦД 2 типу та у хворих на ДІЕП були майже подібними до змін артеріол м'якої оболонки ГМ. В групі ЦД 2 типу артеріоли кори ГМ мали потовщені базальні мембрани, нерівномірно потовщену стінку через вогнища просочування плазми крові, або через гіаліноз з втратою гладком'язових клітин. При забарвленні за Вейгертом визначалося нерівномірне потовщення внутрішньої еластичної мембрани. За даними МФМ вимірювань в групі ЦД 2 артеріоли кори ГМ мали достовірно більший зовнішній діаметр на 8,9 % та на 10,77 % в порівнянні з групою умовного контролю і групою ДІЕП. Внутрішній діаметр достовірно не відрізнявся у групах порівняння. Товщина стінки кортикальних артеріол в групі ЦД 2 типу була статистично достовірно ($p < 0,05$) на 40,65 % більшою, ніж у групі умовного контролю, та на 5,95 % більшою, в порівнянні з групою ДІЕП. За даними електронної мікроскопії у померлих хворих на ЦД 2 типу в артеріолах спостерігався апоптоз поодиноких ендотеліальних клітин і перицитів та значне накопичення колагенових волокон в розширених базальних мембранах. В групі

ЦД встановлено достовірне зниження показників зовнішнього та внутрішнього факторів форми на 3,45 % та 3,57 %, відповідно, в порівнянні з умовним контролем. Функціональні індекси Вогенворта та Керногана значно збільшувалися в групі ЦД 2 типу на 73,12 % та 49,26 % в порівнянні з групою умовного контролю та на 22,32 % та 11,18 % в порівнянні з групою ДІЕП ($p < 0,05$).

За результатами МФМ дослідження встановлено, що капіляри кори в групі ЦД 2 типу та в групі ДІЕП мали достовірно збільшений зовнішній діаметр на 4,9 % та 7,21 % в порівнянні з аналогічними параметрами капілярів групи умовного контролю. Внутрішній діаметр коркових капілярів в групі ЦД 2 типу статистично достовірно менше на 9,78 % в порівнянні з групою умовного контролю і на 9,03 % менше ніж в групі ДІЕП. Зовнішній фактор форми капілярів в групах ЦД 2 типу і ДІЕП, достовірно знижений на 2,2 %, в порівнянні з групою умовного контролю. В порівнянні з групою умовного контролю та групою ДІЕП капіляри кори ГМ в групі ЦД 2 типу характеризувалися на 66,62 % і 20,31 % відповідно, більш потовщеними стінками. У стінці капілярів визначалося нерівномірне накопичення ШИК+ компонентів плазми крові. За даними електронної мікроскопії у померлих хворих на ЦД 2 типу в капілярах кори ГМ відмічався апоптоз перицитів та поодиноких ендотеліальних клітин, а також значні розширення базальних мембран з накопиченням в них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. Визначалися бруньки росту капілярів.

У померлих хворих груп ЦД 2 та ДІЕП в ГМ спостерігалися мікроскопічні ознаки хронічної церебро-васкулярної недостатності: ішемічні зміни певної частини нервових клітин, так звані судинні конволюти (мікросудини з декількома просвітами внаслідок перекалібровки судин при їх недостатній гемоперфузії), а також велика кількість так званих крохмалоподібних тілець (согора амуласеа – сферичних базофільних або амфіфільних утворень) навколо кортикальних дрібних венул та у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку.

Матеріали розділу відображені у 3 статтях [146-148] і 4 наукових тезах [152-155].

РОЗДІЛ 4

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ФАКТОРІВ ООНОВЛЕННЯ ТА РОСТУ МІКРОСУДИН В М'ЯКІЙ ОБОЛОНЦІ І В КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПОМЕРЛИХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНО-ІШЕМІЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

Враховуючи аналіз літературних даних, до факторів, які характеризують стан оновлення мікросудин, відносяться рівні експресії в мікросудинах CD31, CD105, каспази-3, Ki-67 і колагену 4 типу, а факторами сприяння росту мікросудин є рівні експресії VEGF, VEGFR-2, MMP-9 і TIMP-1 в м'якій оболонці і в корі головного мозку хворих.

4.1 Імуногістохімічна характеристика експресії CD31, CD105, каспази-3, Ki-67, колагену 4 типу в церебральних мікросудинах у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

Проведенні дослідження показали, що інтенсивна мембрано-цитоплазматична експресія CD31 відмічалася в ендотеліоцитах судин м'якої мозкової оболонки (рис. 4.1) та кори головного мозку (рис. 4.2) у померлих хворих груп умовного контролю, ДІЕП та ЦД 2 типу.

Відносна площа експресії CD31 в судинах м'якої мозкової оболонки в групі умовного контролю дорівнювала 0,70 (0,41; 1,09) %, в групі ЦД 2 типу складала 0,91 (0,47; 1,36) %, в групі ДІЕП – 0,85 (0,44; 1,53) % (табл. 4.1). Цей показник при цукровому діабеті 2 типу вищий в порівнянні з групою умовного контролю та з групою ДІЕП, але ця різниця статистично не достовірна ($p > 0,05$). При ДІЕП площа експресії CD31 також не є статистично достовірно вищою, в порівнянні з групою умовного контролю ($p > 0,05$) (рис. 4.3).

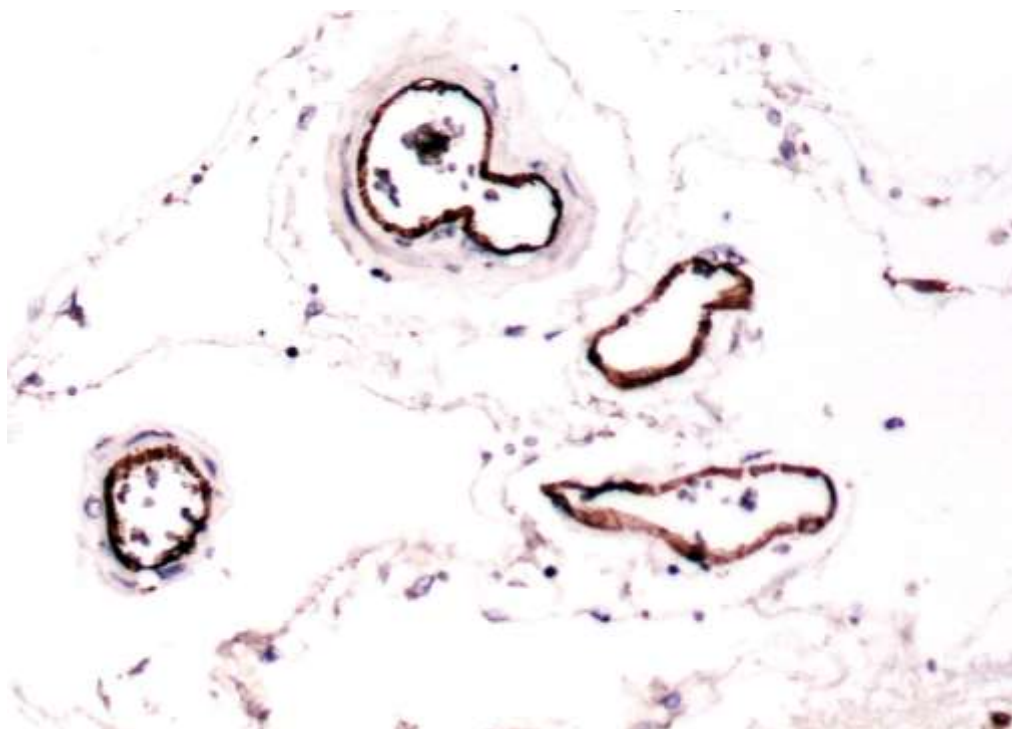


Рисунок 4.1 – Експресія CD31 у судинах м'якої оболонки головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Ну CD31 Ab-1 *Clone JC/70A*. Зб.: $\times 200$.

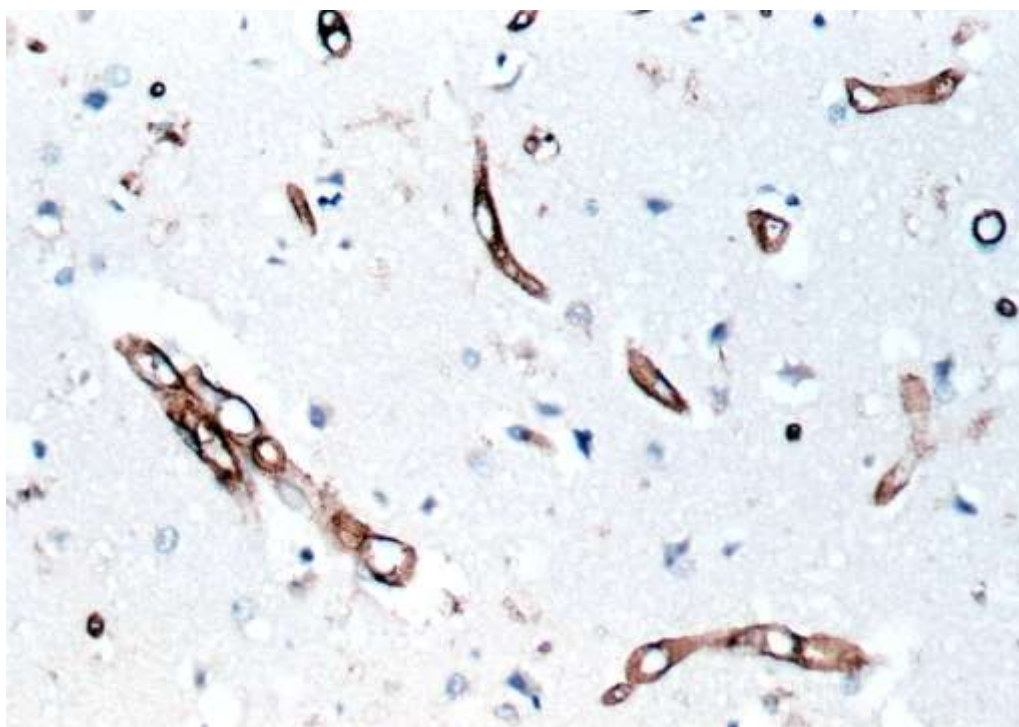


Рисунок 4.2 – Експресія CD31 у мікросудинах кори головного мозку померлих хворих на ЦД 2 типу. Мо а-Ну CD31 Ab-1 *Clone JC/70A*. Зб.: $\times 200$.

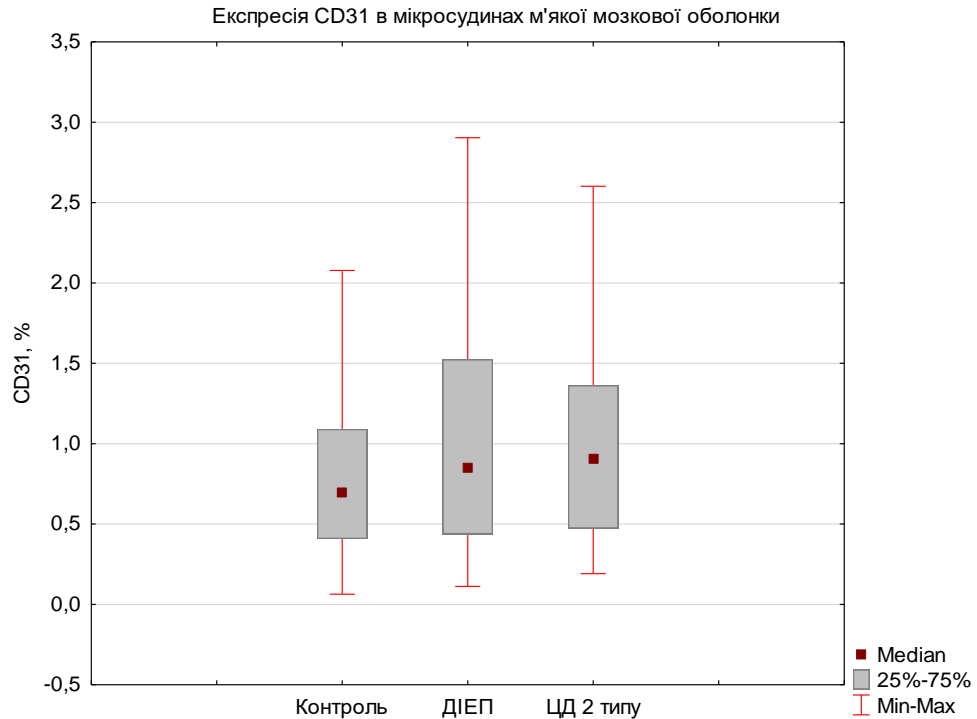


Рисунок 4.3 – Порівняння відносної площі експресії CD31 в судинах м'якої оболонки головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

Відносна площа експресії CD31 в мікросудинах кори головного мозку в групі умовного контролю дорівнювала 0,71 (0,43; 0,87) %, в групі ЦД 2 типу – 1,09 (0,75; 1,38) %, в групі ДІЕП складала 0,89 (0,67; 1,21) % (табл. 4.1). Цей показник в групі ЦД 2 типу був достовірно ($p < 0,05$) на 52,83 % більшим, ніж у групі умовного контролю, та не мав достовірної різниці ($p > 0,05$) в порівнянні з групою ДІЕП. В групі ДІЕП відносна площа експресії CD31 в судинах кори головного мозку на 24,09 % достовірно ($p < 0,05$) більша, в порівнянні з групою умовного контролю (рис. 4.4). В групі умовного контролю показник щільності капілярів кори головного мозку (за експресією CD31) складав 22,00 (19,00; 24,00), в групі ЦД 2 типу дорівнював 28,00 (24,00; 31,00), що достовірно ($p < 0,05$) більше на 27,27 %, ніж в групі умовного контролю. При ЦД 2 типу показник щільності капілярів також достовірно ($p < 0,05$) вищий на 21,74 %, ніж в групі ДІЕП, в якій він становив 23,00 (19,00; 27,00). В групі ДІЕП не виявлено статистично достовірного збільшення щільності капілярів кори головного мозку (рис. 4.5).

Таблиця 4.1 – Порівняльна характеристика показників експресії CD31, CD105, каспази-3, колагену 4, Ki-67 типу в м'якій мозковій оболонці (ММО), в корі головного мозку (кора) в групах померлих осіб умовного контролю, померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) та на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), Me (Q1; Q3), %

Параметри ІГХ маркерів	Локалізація	Показник експресії ІГХ маркерів в групах дослідження		
		Група ЦД 2 типу (n = 10)	Група умовного контролю (n = 5)	Група ДІЕП (n = 10)
Відносна площа експресії CD 31	кора	1,09* (0,75; 1,38)	0,71 (0,43; 0,87)	0,89* (0,67; 1,21)
	ММО	0,91 (0,47; 1,36)	0,70 (0,41; 1,09)	0,85 (0,44; 1,53)
Відносна площа експресії CD 105	кора	0,43* (0,27; 0,74)	0,35 (0,26; 0,46)	0,35 (0,17; 0,71)
	ММО	0,49* (0,32; 0,73)	0,33 (0,25; 0,44)	0,35 (0,28; 0,51)
Рівень експресії Caspase-3	кора	7,57*• (5,10; 9,33)	2,29 (2,00; 2,78)	4,17* (3,18; 5,88)
	ММО	11,15*• (6,67; 18,37)	4,19 (2,78; 8,70)	3,65* (2,86; 6,67)
Відносна площа експресії Collagen-IV	кора	1,86*• (1,51; 2,60)	1,52 (1,36; 2,03)	1,91* (1,47; 2,48)
	ММО	3,22*• (2,56; 4,29)	2,62 (1,55; 3,23)	3,99* (2,41; 5,42)
Рівень експресії Ki-67	кора	5,47*• (3,64; 6,85)	1,91 (0,00; 3,33)	3,25* (2,00; 4,69)
	ММО	12,06*• (7,50; 16,13)	2,82 (1,09; 3,48)	5,27* (4,05; 6,98)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. • – статистично достовірні відмінності від групи ДІЕП типу ($p < 0,05$).

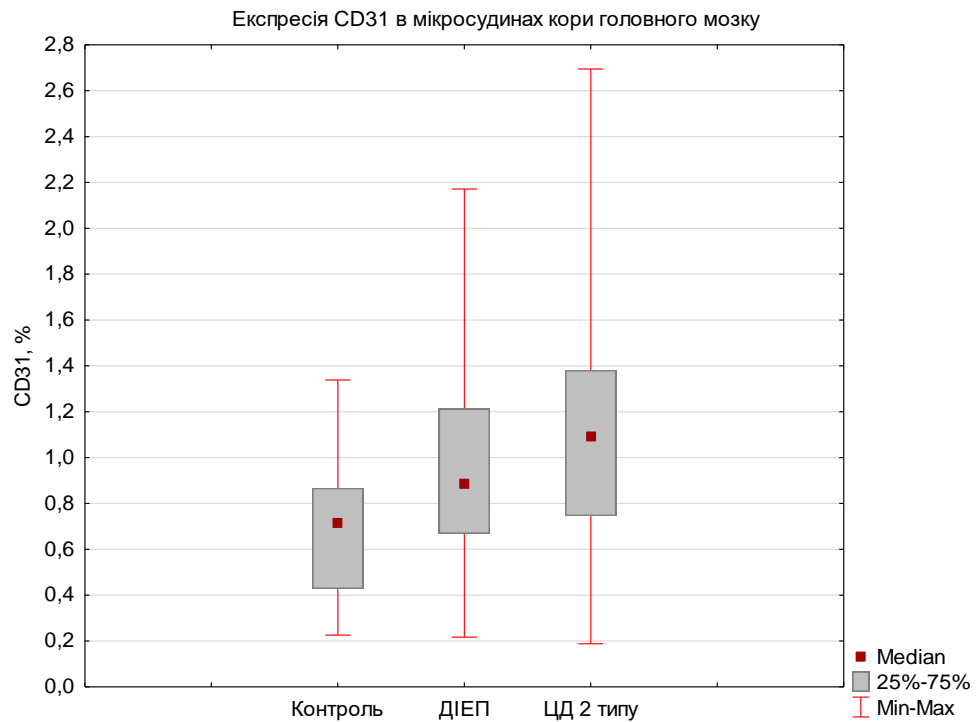


Рисунок 4.4 – Порівняння відносної площі експресії CD31 в судинах кори головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

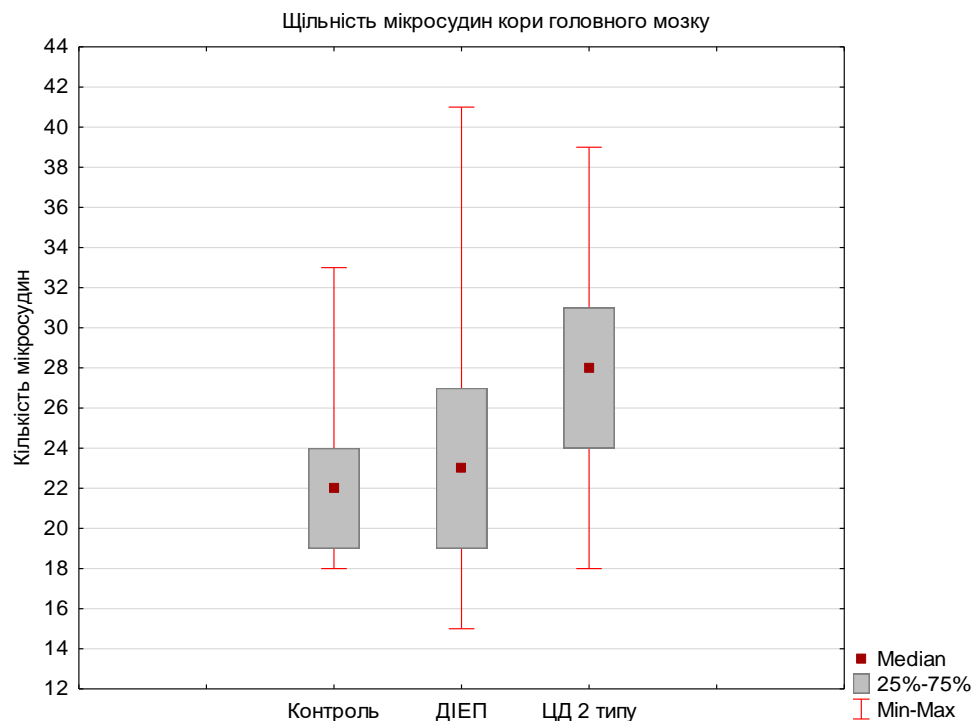


Рисунок 4.5 – Порівняння показників щільності капілярів кори головного мозку (за площею експресії CD31) в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

Встановлено, що мембранна експресія CD105 визначалася на люмінальній поверхні ендотелію судин м'якої оболонки (рис. 4.6) та кори головного мозку (рис. 4.7) у померлих хворих груп умовного контролю, ДІЕП та групи ЦД 2 типу.

В групі померлих хворих з ЦД 2 типу відносна площа експресії CD105 у судинах м'якої оболонки головного мозку дорівнювала 0,49 (0,32; 0,73) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 50,92 %, ніж в групі умовного контролю, де цей показник складав 0,33 (0,25; 0,44) %. В групі ДІЕП відносна площа експресії CD105 у судинах м'якої мозкової оболонки становила 0,35 (0,28; 0,51) %, що не значно більше ніж в групі умовного контролю (табл. 4.1). Порівнюючи цей показник між групою ЦД 2 типу та ДІЕП встановлено, що при ЦД 2 типу він вищий, ніж в групі ДІЕП, але ця різниця статистично не значуща ($p > 0,05$), (рис. 4.8).

За результатами морфометричного аналізу встановлено, що в групі ЦД 2 типу відносна площа експресії CD105 в мікросудинах кори головного мозку становила 0,43 (0,27; 0,74) %, в групі ДІЕП дорівнювала 0,35 (0,17; 0,71) %, а в групі умовного контролю вона складала 0,35 (0,26; 0,46) % (табл. 4.1). В порівняльному аналізі визначено, що в групі ЦД 2 типу відносна площа експресії CD105 в мікросудинах кори головного мозку була статистично достовірно ($p < 0,05$) більшою на 22,86 %, в порівнянні з групою умовного контролю та групою ДІЕП (рис. 4.9). В той же час, площа експресії CD105 в мікросудинах кори головного мозку в групі ДІЕП статистично достовірно не відрізнялася ($p < 0,05$) від відносної площі експресії CD105 в коркових мікросудинах групи умовного контролю (рис. 4.9).

В ІГХ дослідженнях у померлих хворих групи умовного контролю, групи ДІЕП та групи ЦД 2 типу ядерна експресія Ki-67 визначалася в клітинах м'якої мозкової оболонки, а також в ендотелії судин і в нейроглії кори головного мозку. При морфометричному аналізі враховувалася лише ядерна експресія в клітинах ендотелію мікросудин м'якої оболонки та в клітинах ендотелію мікросудин кори головного мозку (рис. 4.10, 4.11).

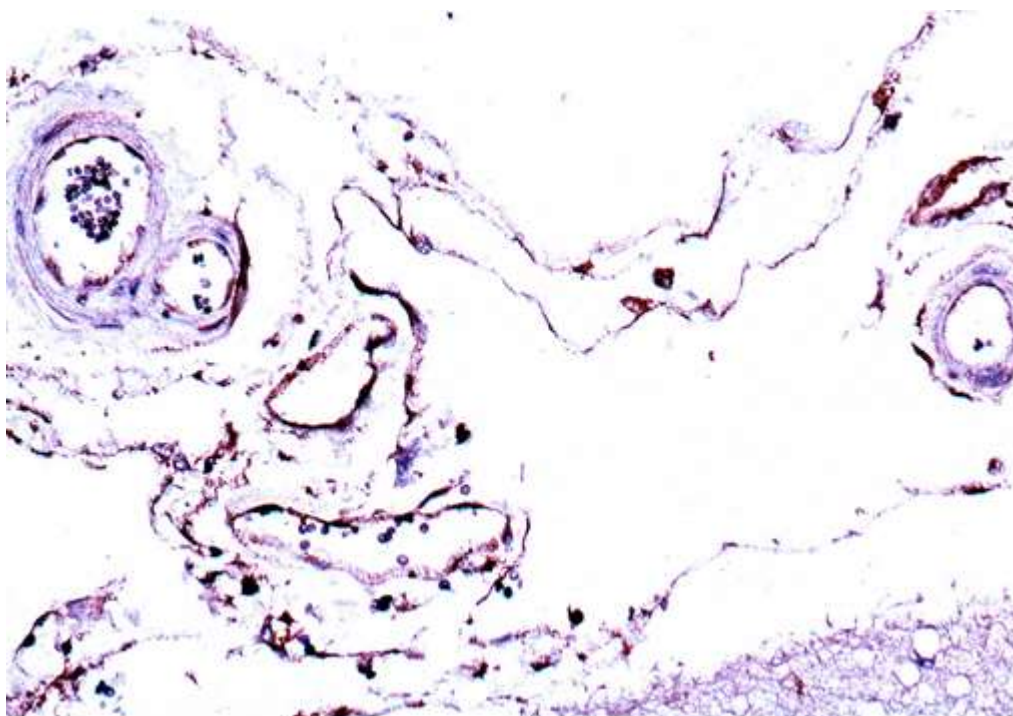


Рисунок 4.6 – Експресія CD105 в судинах м'якої оболонки головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Ну CD105 Endoglin, *Clone SN6h1*. Зб.: $\times 200$.

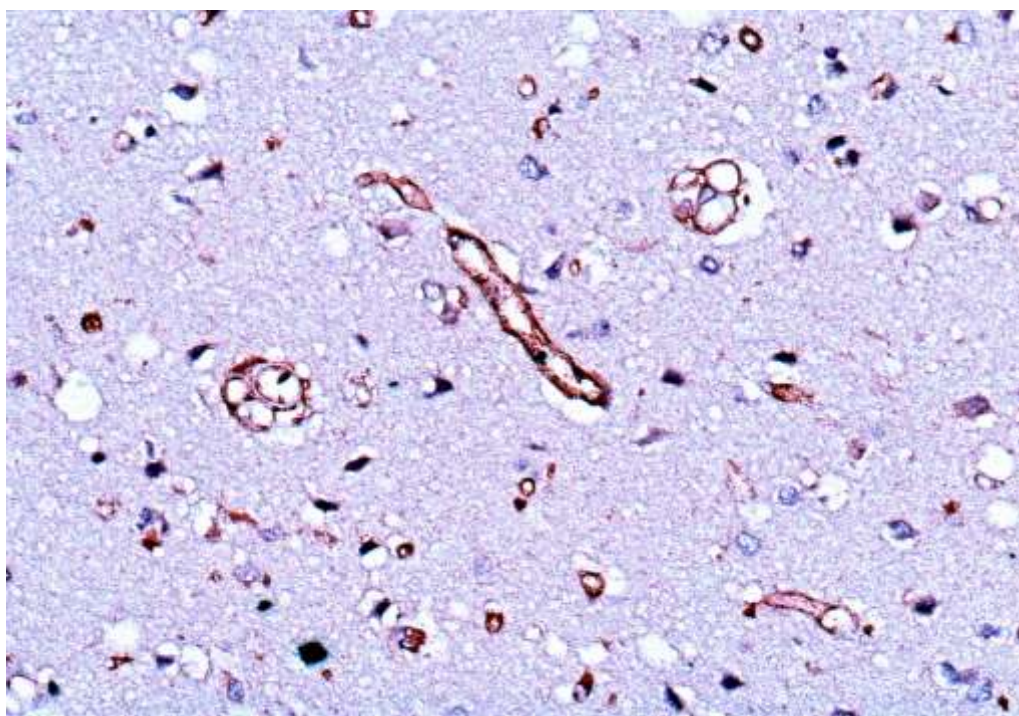


Рисунок 4.7 – Експресія CD105 в судинах кори головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Ну CD105 Endoglin, *Clone SN6h1*. Зб.: $\times 200$.

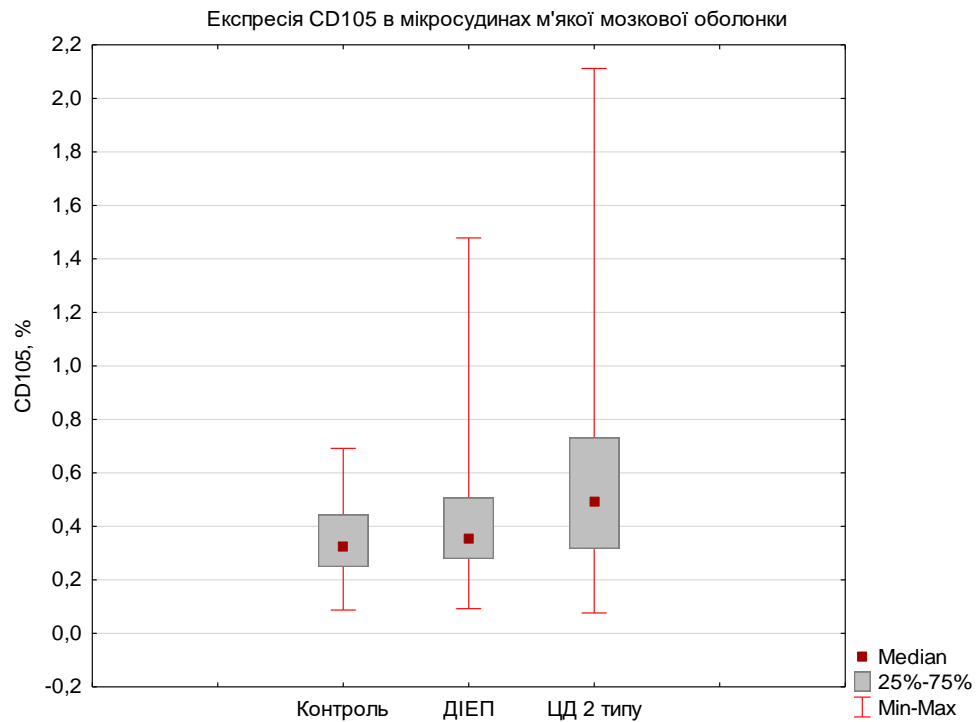


Рисунок 4.8 – Порівняння відносної площі експресії CD105 в судинах м'якої мозкової оболонки в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

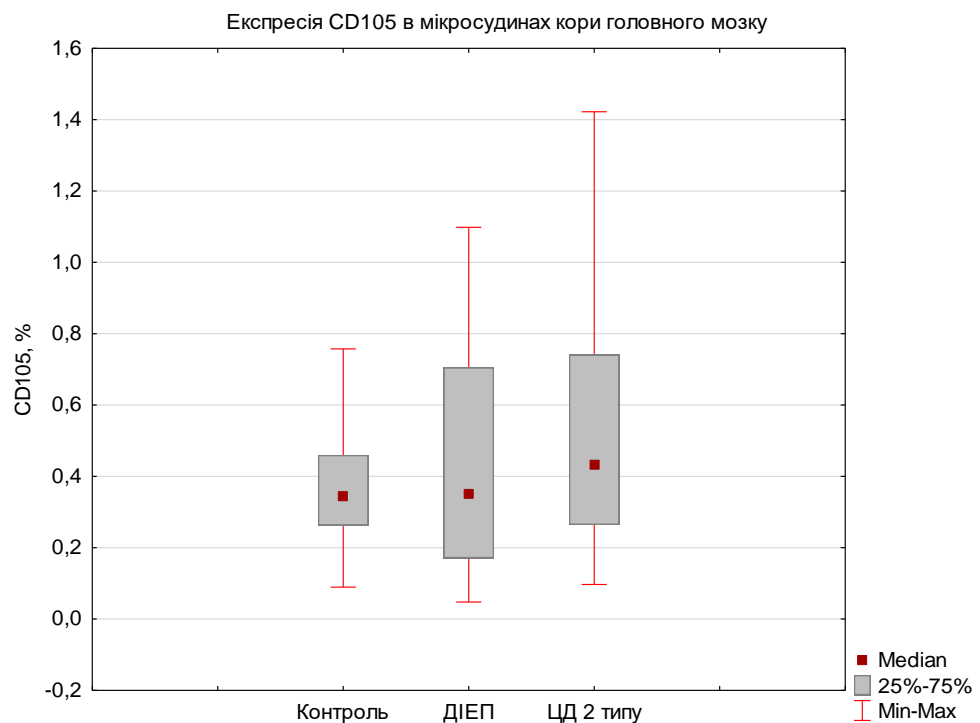


Рисунок 4.9 – Порівняння відносної площі експресії CD105 в судинах кори головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

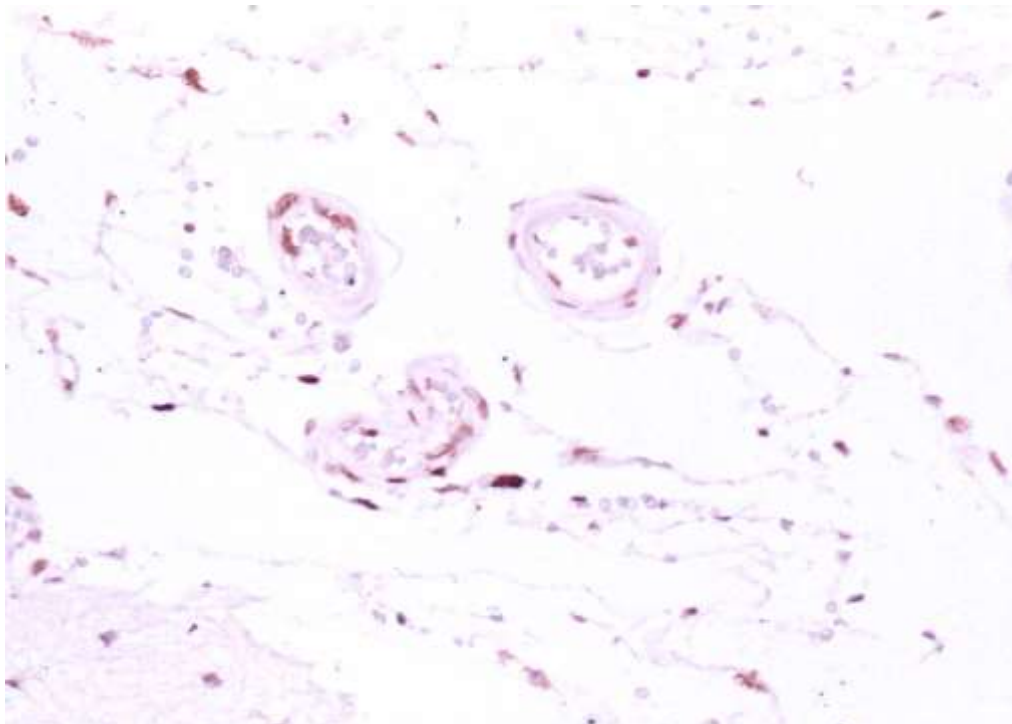


Рисунок 4.10 – Експресія Ki-67 в мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 тпу. Мо а-Ну Ki-67, *Clone SP6*. Зб.: $\times 200$.

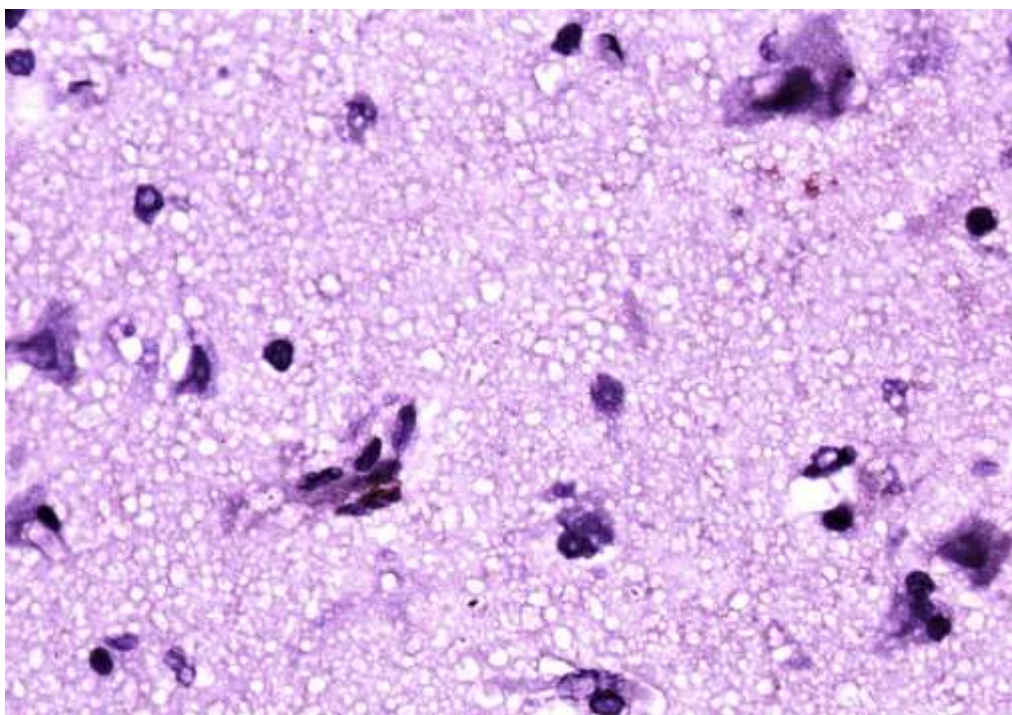


Рисунок 4.11 – Експресія Ki-67 в ендотелії новоутвореної мікросудини без просвіту в корі головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Ну Ki-67, *Clone SP6*. Зб.: $\times 400$.

Рівень експресії Ki-67 у мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу становила 12,06 (7,50; 16,13) %, в групі умовного контролю складала 2,82 (1,09; 3,48) %, в групі ДІЕП дорівнювала 5,27 (4,05; 6,98) % (див. табл. 4.1). В порівняльному аналізі встановлено, що в групі ЦД 2 типу площа експресії Ki-67 у мікросудинах значно вища на 328,15 %, ніж в групі умовного контролю та на 129,08 % вища, ніж в групі ДІЕП ($p < 0,05$). Виявлено, що в групі ДІЕП експресія Ki-67 у мікросудинах м'якої мозкової оболонки статистично достовірно ($p < 0,05$) вища на 86,90 % в порівнянні з групою умовного контролю (рис. 4.12).

Рівень експресії Ki-67 в судинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу дорівнював 5,47 (3,64; 6,85) %, в групі умовного контролю – 1,91 (0,00; 3,33) %, в групі ДІЕП становив 3,25 (2,00; 4,69) %. В порівняльному аналізі визначено, що в групі ЦД 2 типу експресія Ki-67 в судинах кори головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) на 186,38 % вища, ніж в групі умовного контролю, та на 68,42 % вища, ніж в групі ДІЕП. В групі ДІЕП рівень експресії Ki-67 в корі головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) на 70,04 % вище, ніж в групі умовного контролю (рис. 4.13).

За результатами ІГХ дослідження у померлих хворих групи умовного контролю, групи ДІЕП та групи ЦД 2 типу цитоплазматично-ядерна експресія Caspase-3 виявлена в клітинах м'якої мозкової оболонки та ендотелії судин і в нейроглії кори головного мозку. До уваги бралась лише експресія в клітинах мікросудин м'якої мозкової оболонки та кори головного мозку (рис. 4.14, 4.15).

Рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу складав 11,15 (6,67; 18,37) %, що достовірно ($p < 0,05$) на 165,95 % більше, в порівнянні з групою умовного контролю, де цей показник складав 4,19 (2,78; 8,70) % (див. табл. 4.1). В групі ДІЕП рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонки головного мозку дорівнювала 3,65 (2,86; 6,67) % (див. табл. 4.1). Встановлено, що в групі ЦД 2 типу рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонки був достовірно ($p < 0,05$) на 205,84 % вищим, ніж

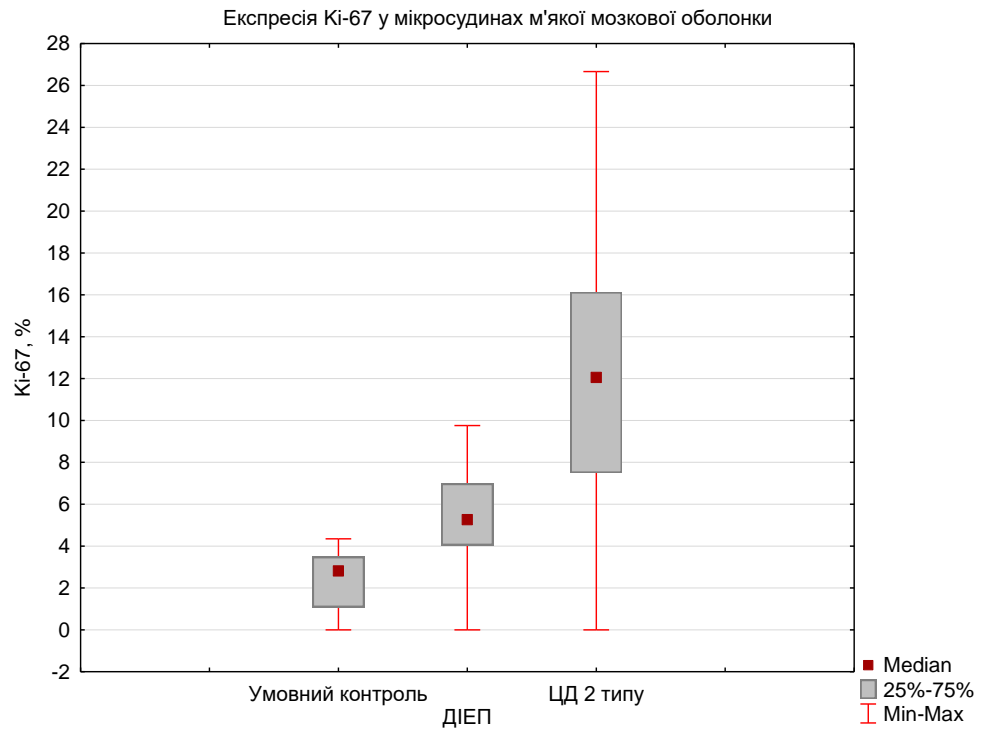


Рисунок 4.12 – Порівняння рівня експресії Ki-67 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

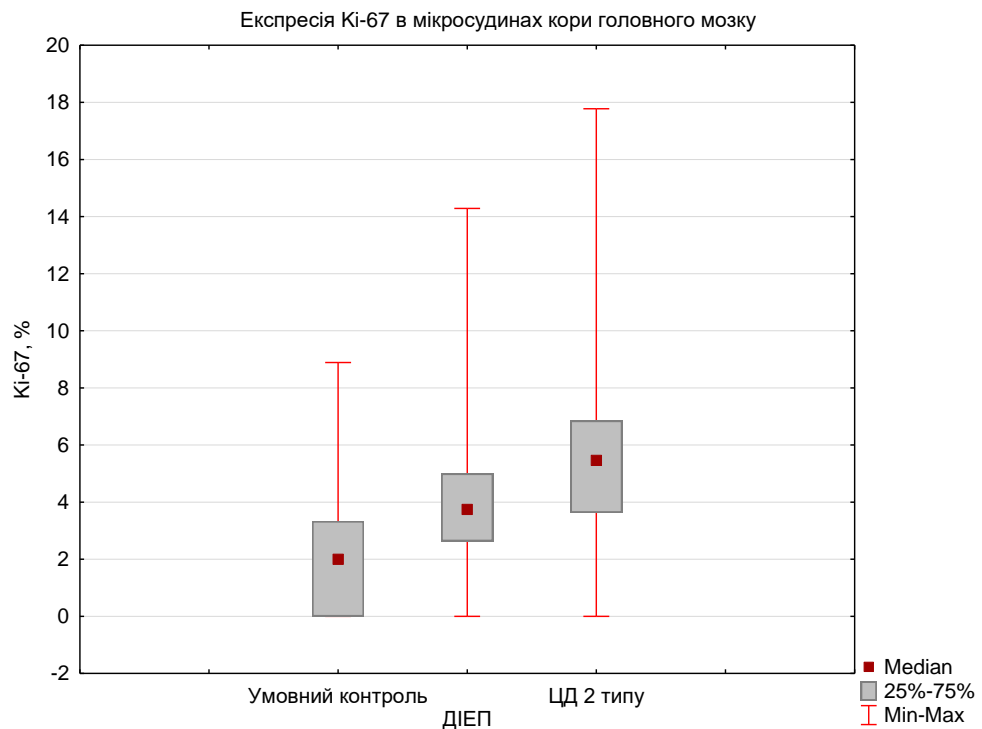


Рисунок 4.13 – Порівняння рівня експресії Ki-67 у мікросудинах кори головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

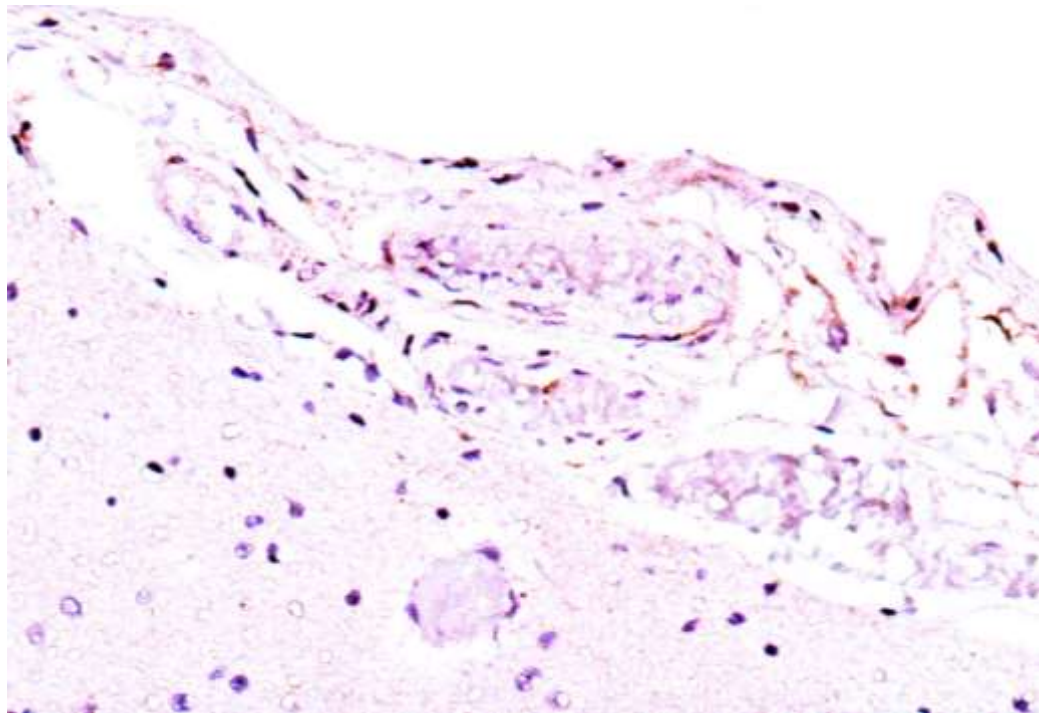


Рисунок 4.14 – Експресія Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонці головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Нu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, *Clone 3CSP03*. Зб.: $\times 200$.

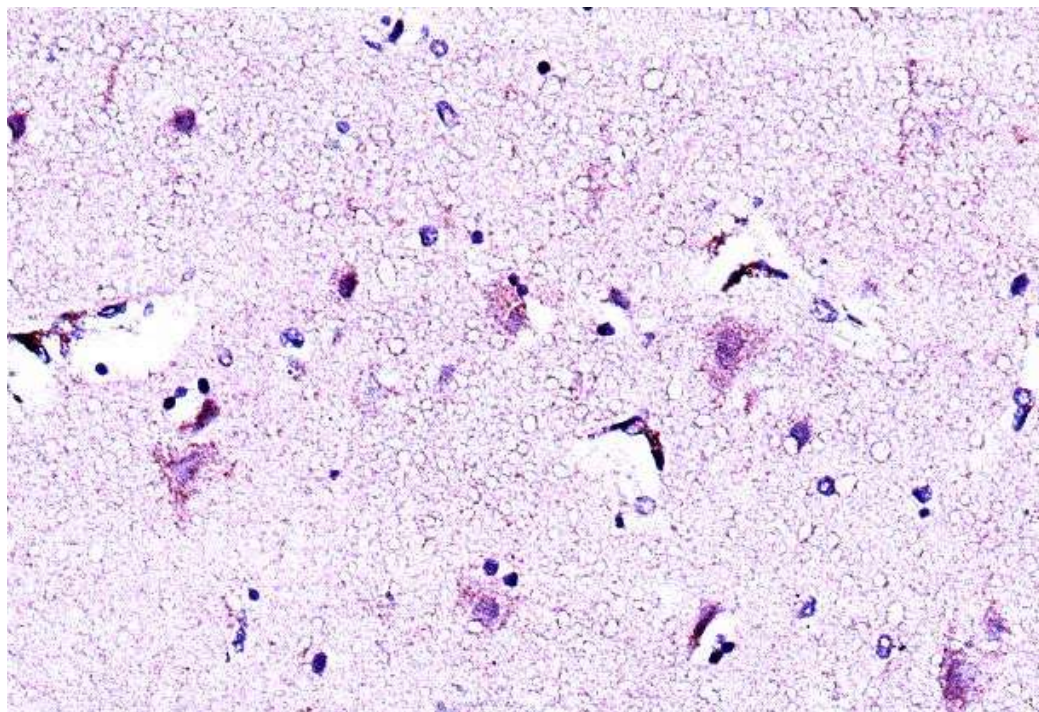


Рисунок 4.15 – Експресія Caspase-3 в мікросудинах кори головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Нu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, *Clone 3CSP03*. Зб.: $\times 200$.

в групі ДІЕП. Між рівнями експресії Caspase-3 в судинах оболонки мозку в групах умовного контролю та ДІЕП достовірної різниці не встановлено (рис. 4.16).

Рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу дорівнював 7,57 (5,10; 9,33) % (див. табл. 4.1), що достовірно ($p < 0,05$) на 230,85 % більше, в порівнянні з групою умовного контролю, в якій цей показник складав 2,29 (2,00; 2,78) %. В групі ДІЕП рівень експресії Caspase-3 в судинах кори головного мозку становив 4,17 (3,18; 5,88) % (див. табл. 4.1). За результатами статистичного аналізу встановлено, що рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу статистично достовірно на 81,67 % вищий, в порівнянні з групою ДІЕП (рис. 4.17). Також визначено, що в групі ДІЕП рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах кори головного мозку достовірно на 82,12 % вищий, ніж в групі умовного контролю (рис. 4.17).

У померлих хворих груп умовного контролю, ДІЕП та ЦД 2 типу експресія Collagen IV виявлялася в м'якій мозковій оболонці та в базальних мембранах її судин (рис.4.18), і в базальних мембранах судин кори головного мозку (рис.4.19). Площа експресії Collagen IV в м'якій мозковій оболонці головного мозку в групі ЦД 2 типу дорівнювала 3,22 (2,56; 4,29) %, що достовірно ($p < 0,05$) на 23,02% більше, в порівнянні з групою умовного контролю, де цей показник складав 2,62 (1,55; 3,23) % (див. табл. 4.1). Рівень експресії Collagen IV в м'якій мозковій оболонці головного мозку в групі ДІЕП дорівнював 3,99 (2,41; 5,42) % (див. табл. 4.1), що статистично достовірно ($p < 0,05$) на 52,21 % вище, ніж в групі контролю (рис. 4.20). За результатами порівняльного аналізу встановлено, що площа експресії Collagen IV в м'якій оболонці головного мозку в групі ЦД 2 типу нижча, ніж в групі ДІЕП, але ця різниця статистично не значуща (рис. 4.20).

Площа експресії Collagen IV в мікросудинах кори головного мозку в групі умовного контролю складала 1,52 (1,36; 2,03) %, в групі ЦД 2 типу становила 1,86 (1,51; 2,60) % (див. табл. 4.1). Площа експресії Collagen IV в мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу була достовірно ($p < 0,05$) на 22,96 % більшою, в порівнянні з групою умовного контролю (рис. 4.21).

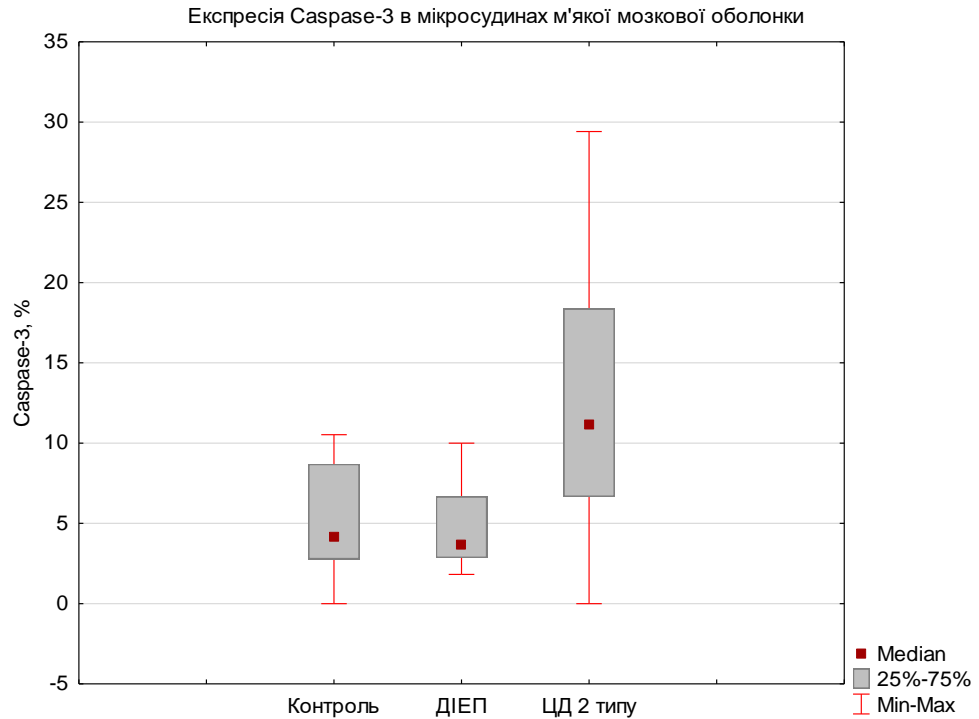


Рисунок 4.16 – Порівняння рівня експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

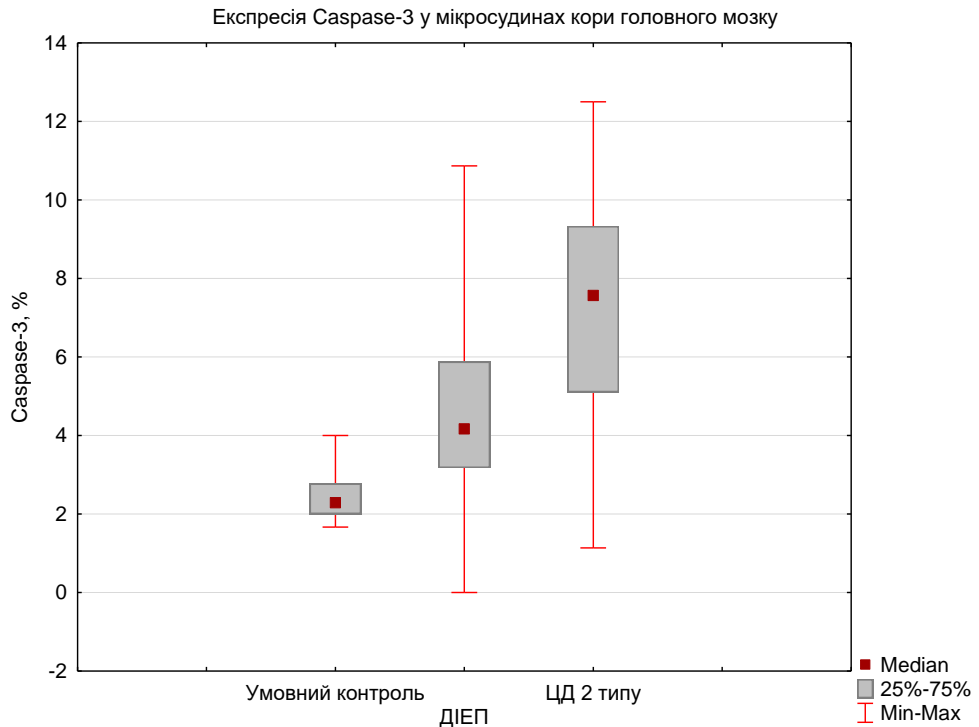


Рисунок 4.17 – Порівняння рівня експресії Caspase-3 в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

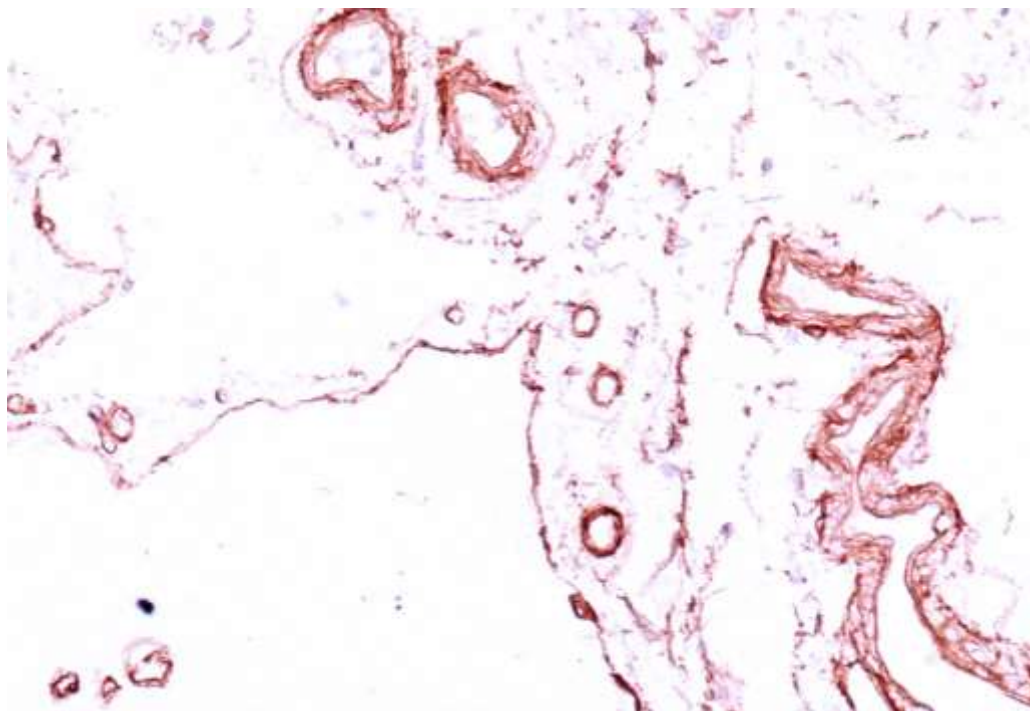


Рисунок 4.18 – Експресія Collagen IV в м'якій оболонці головного мозку в групі ЦД 2 типу. Мо a-Hu Collagen IV, *Clone CIV 22. 3б.*: × 200.

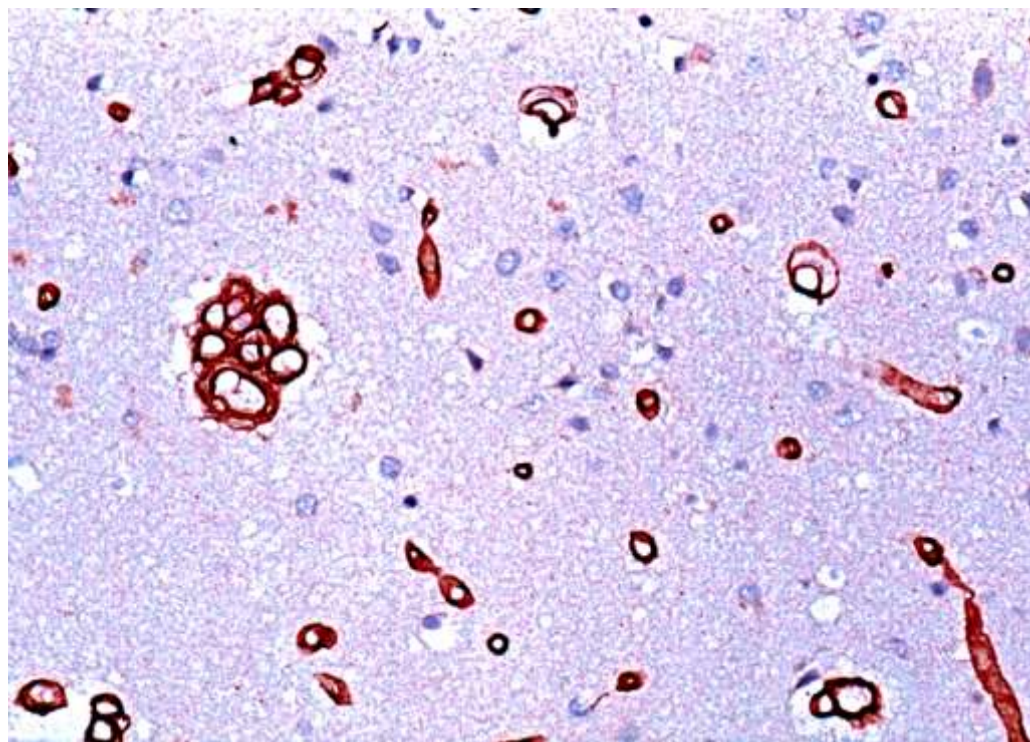


Рисунок 4.19 – Експресія Collagen IV в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу. Мо a-Hu Collagen IV, *Clone CIV 22. 3б.*: × 200.

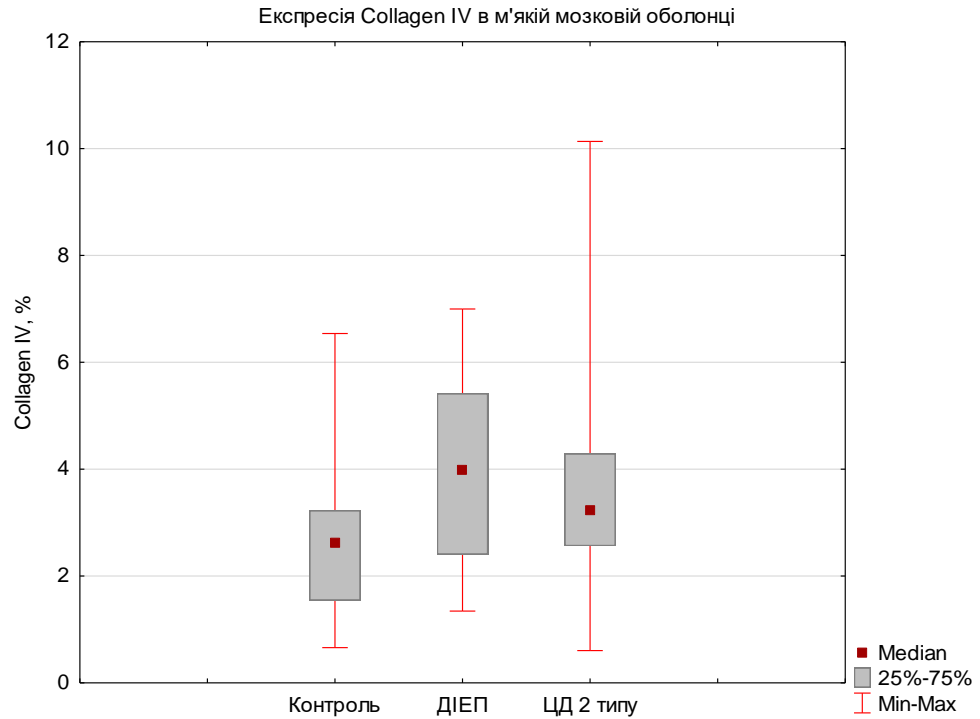


Рисунок 4.20 – Порівняння відносної площі експресії Collagen IV в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

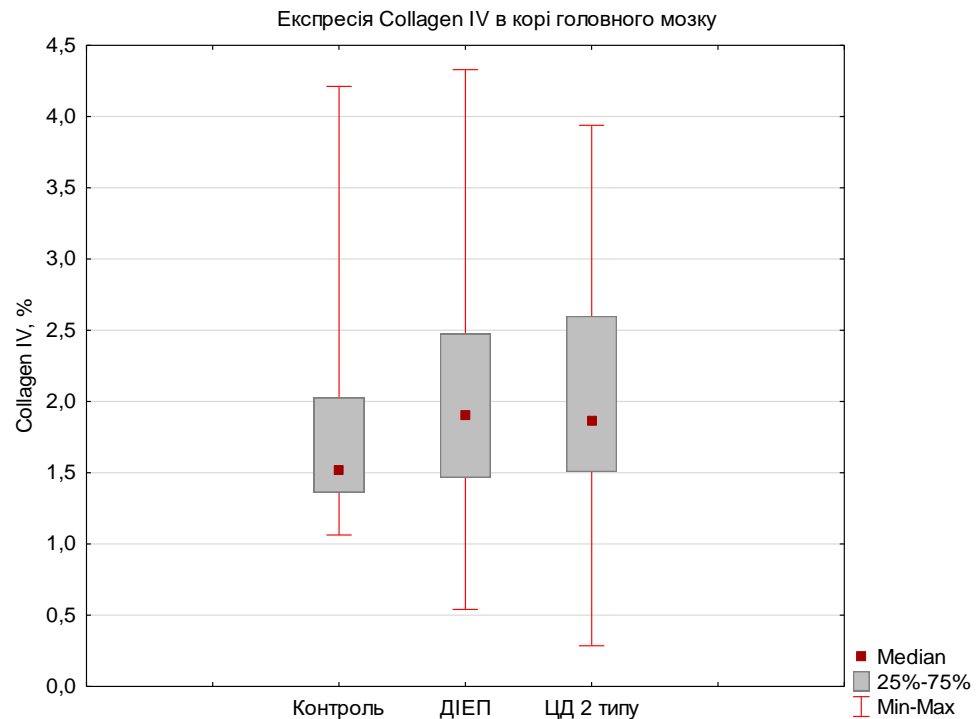


Рисунок 4.21 – Порівняння відносної площі експресії Collagen IV в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

Площа експресії Collagen IV в корі головного мозку в групі ДІЕП становила 1,91 (1,47; 2,48) % (див. табл. 4.1) і статистично достовірно не відрізнялася від цього показника в групі ЦД 2 типу (див. рис. 4.21). В той же час площа експресії Collagen IV в корі головного мозку в групі ДІЕП була достовірно ($p < 0,05$) на 25,66 % більшою, в порівнянні з групою умовного контролю (див. рис. 4.21).

При морфометричних підрахунках встановлено, що в групі ЦД 2 типу абсолютна кількість перицитів в капілярах кори головного мозку визначалася на рівні 3,00 (2,00; 4,00), в групі умовного контролю кількість перицитів в капілярах становила 7,00 (6,00; 9,00), а в групі ДІЕП цей показник складав 6,00 (4,00; 7,00). Визначено статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення на 57,14 % кількості перицитів в капілярах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу, в порівнянні з групою умовного контролю, та зменшення їх кількості на 50 %, в порівнянні з групою ДІЕП (рис. 4.22). Кількість перицитів в капілярах кори головного мозку в групі ДІЕП також статистично достовірно ($p < 0,05$) нижча на 14,29 % цього показника, порівняно з групою умовного контролю (рис. 4.22).

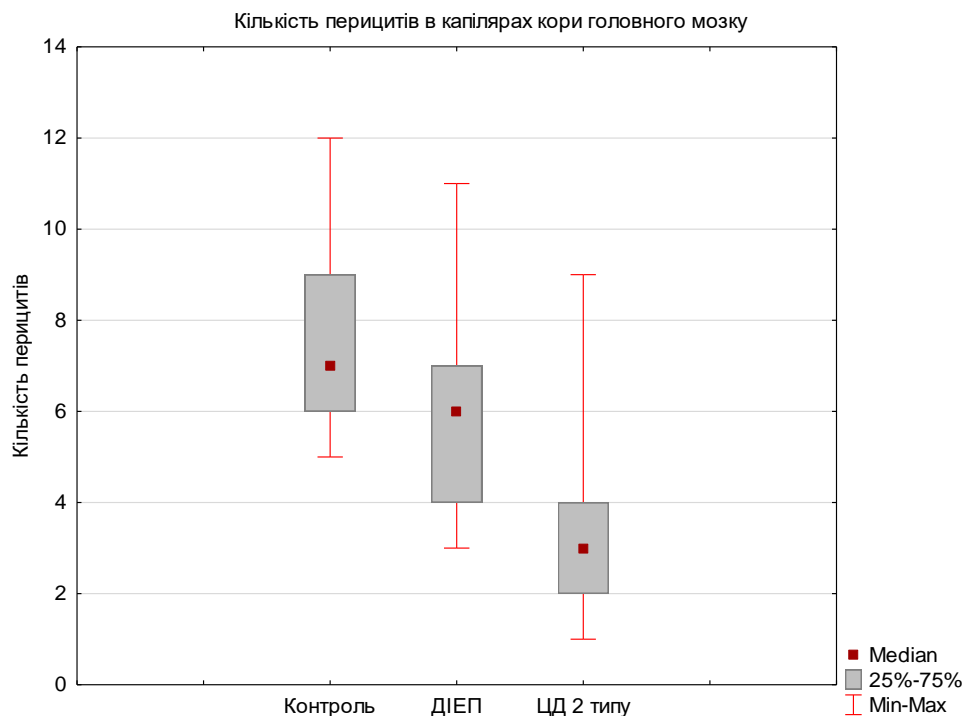


Рисунок 4.22 – Порівняння кількості перицитів в капілярах кори головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

4.2 Імуногістохімічна характеристика експресії VEGF, VEGFR-2, MMP-9 і TIMP-1 в м'якій оболонці і в корі головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

В результаті проведеного дослідження встановлено, що мембранно-цитоплазматична експресія VEGF визначалася в ендотелії судин та клітинах м'якої мозкової оболонки (рис. 4.23), а також в ендотелії мікросудин, в нейронах та в астроцитах кори головного мозку (рис. 4.24).

В групі ЦД 2 типу відносна площа експресії VEGF в ендотелії судин та клітинах м'якої мозкової оболонки складала 1,00 (0,35; 1,53) % і статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника групи умовного контролю, в якій він дорівнював 0,76 (0,52; 1,30) % (табл. 4.2). Експресія VEGF в м'якій мозковій оболонці в групі ДІЕП становила 0,98 (0,57; 1,39) % і достовірно не відрізнялася від групи умовного контролю (табл. 4.2). Експресія VEGF в ендотелії судин м'якої мозкової оболонки в групі ЦД 2 типу та в групі ДІЕП також статистично значуще не відрізнялася, хоча мала місце тенденція до підвищення площі експресії VEGF в м'якій оболонці мозку в групі ЦД 2 типу (рис. 4.25).

Площа експресії VEGF в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу дорівнювала 1,00 (0,70; 1,63) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 197,63 % в порівнянні з групою умовного контролю, в якій показник відносної площі експресії складав 0,34 (0,23; 0,62) % (табл.4.2). Площа експресії VEGF в корі головного мозку в групі ДІЕП становила 0,71 (0,44; 1,30) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 111,57 % в порівнянні з групою умовного контролю (табл. 4.6). Порівнюючи показники експресії VEGF між групами ЦД 2 типу та ДІЕП встановлено, що при ЦД 2 типу рівень експресії VEGF в корі головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 40,85 % за групу ДІЕП (рис. 4.26).

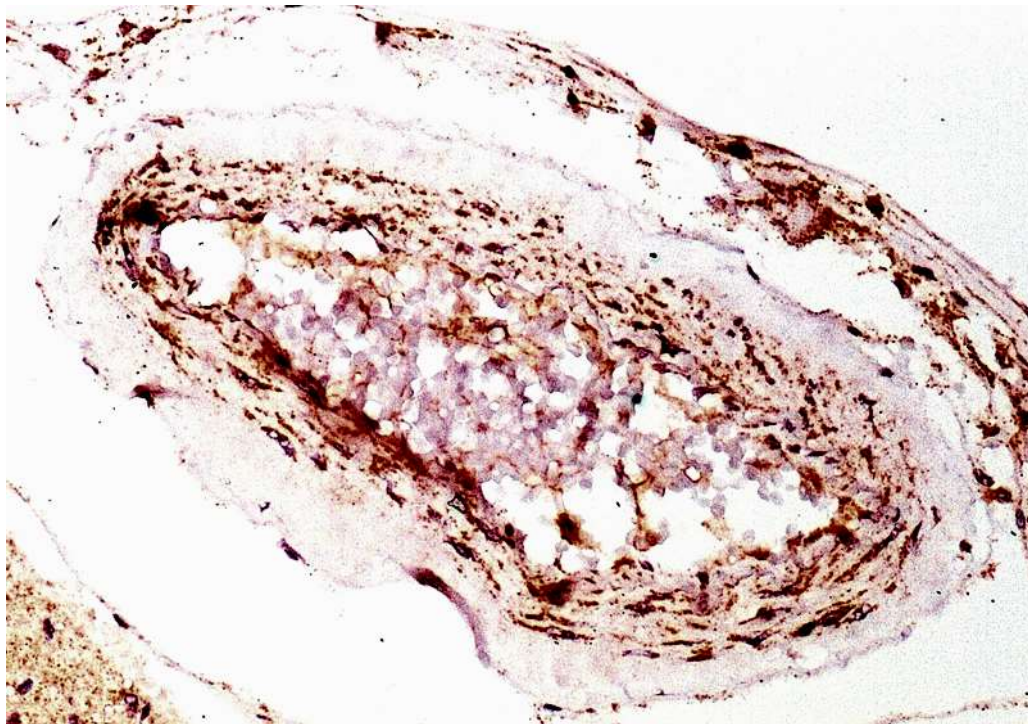


Рисунок 4.23 – Експресія VEGF в м'якій мозковій оболонці головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Hu VEGF, *Clone VG1*. Зб.: $\times 200$.

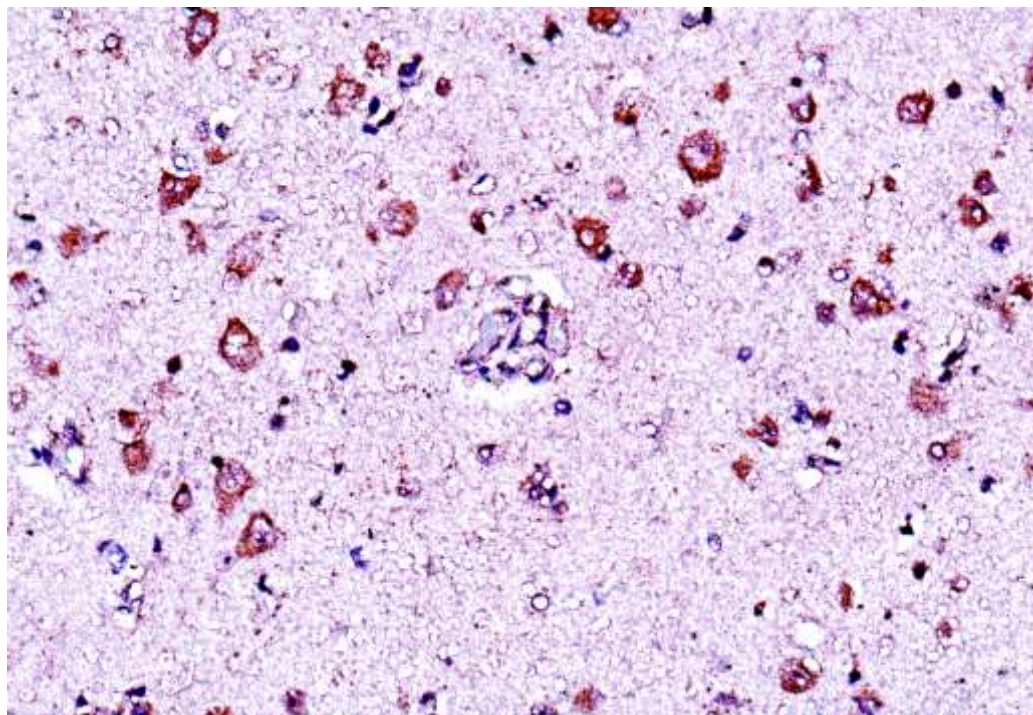


Рисунок 4.24 – Експресія VEGF в корі головного мозку при ЦД 2 типу. Мо а-Hu VEGF, *Clone VG1*. Зб.: $\times 200$.

Таблиця 4.2 – Порівняльна характеристика відносної площі експресії VEGF, VEGFR-2, MMP-9, TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці (ММО) і в корі головного мозку (кора) в групах померлих осіб умовного контролю, померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію (ДІЕП) та на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу)

ІГХ маркер	Локалізація	Площа експресії ІГХ маркерів в групах дослідження		
		Група ЦД 2 типу (n = 10)	Група умовного контролю (n = 5)	Група ДІЕП (n = 10)
VEGF	кора	1,00*● (0,70; 1,63)	0,34 (0,23; 0,62)	0,71* (0,44; 1,30)
	ММО	1,00 (0,35; 1,53)	0,76 (0,52; 1,30)	0,98 (0,57; 1,39)
VEGFR-2	кора	1,15 (0,58; 1,78)	0,92 (0,55; 1,56)	1,24 (0,76; 1,61)
	ММО.	1,60* (1,02; 2,65)	1,08 (0,84; 1,58)	1,35 (0,96; 1,76)
MMP-9	кора	0,83* (0,64; 1,03)	0,43 (0,34; 0,79)	0,65 (0,40; 1,10)
	ММО	1,63* (1,19; 2,43)	0,52 (0,38; 0,63)	1,43* (0,59; 2,34)
TIMP-1	кора	0,28*● (0,20; 0,55)	0,45 (0,25; 0,60)	0,44 (0,31; 0,69)
	ММО	0,11 (0,05; 0,18)	0,13 (0,08; 0,19)	0,14 (0,09; 0,17)
MMP9 / TIMP-1	кора	2,73*● (1,67; 4,64)	1,39 (0,62; 2,29)	1,53 (0,69; 3,06)
	ММО	20,22*● (11,99; 31,27)	3,81 (2,46; 6,55)	12,03* (5,25; 19,60)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. ● – статистично достовірні відмінності від групи ДІЕП типу ($p < 0,05$).

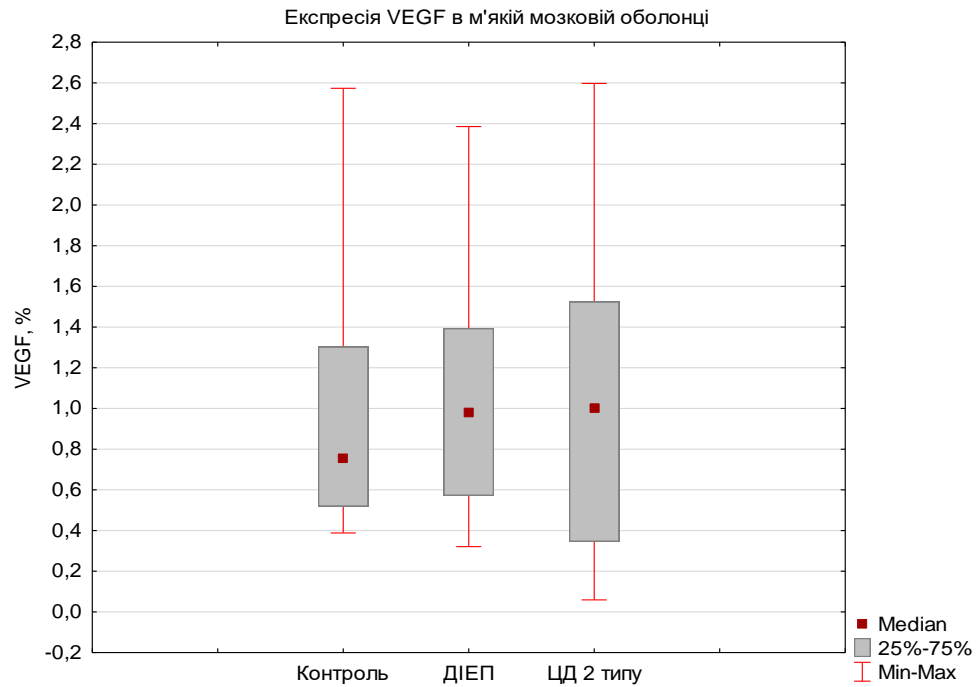


Рисунок 4.25 – Порівняння відносної площі експресії VEGF в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

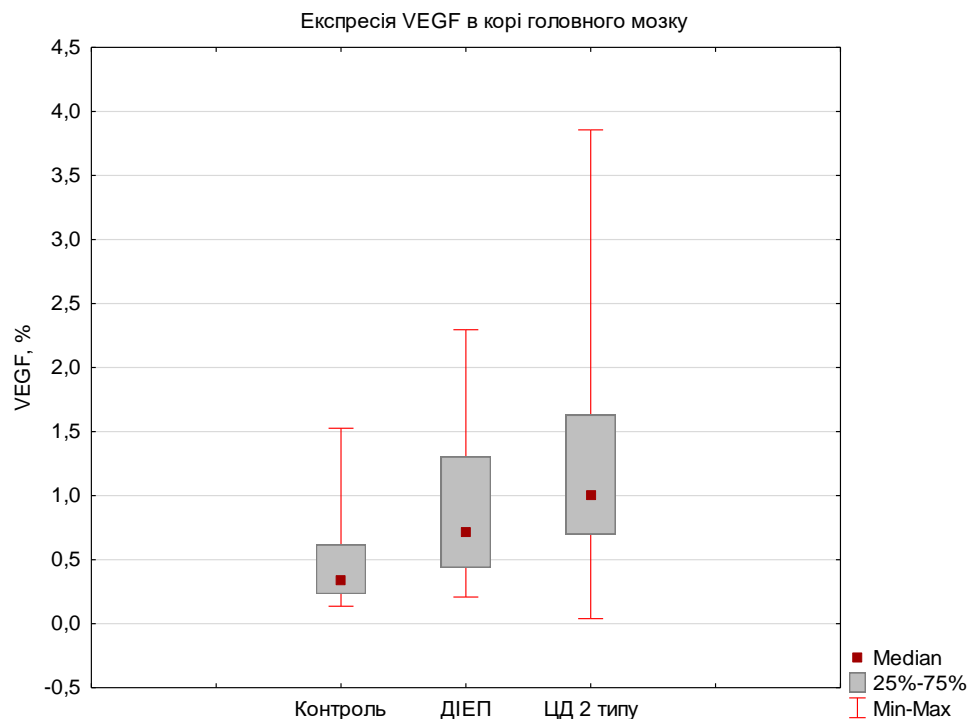


Рисунок 4.26 – Порівняння відносної площі експресії VEGF в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

За результатами ІГХ досліджень мембранно-цитоплазматична експресія VEGFR-2 визначалася в ендотелії мікросудин та в клітинах м'якої мозкової оболонки (рис. 4.27), а також в ендотелії мікросудин, в нейронах та в мікроглії кори головного мозку (рис. 4.28).

За результатами комп'ютерної морфометрії відносна площа експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу дорівнювала 1,60 (1,02; 2,65) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 47,32 % в порівнянні з групою умовного контролю, в якій цей показник складав 1,08 (0,84; 1,58) % (див. табл. 4.2). Відносна площа експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці в групі ДІЕП дорівнювала 1,35 (0,96; 1,76) %, що вище аналогічного показника групи умовного контролю, але ця різниця не є статистично значущою (див. табл. 4.2). При порівнянні відносної площі експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці між групою ЦД 2 типу та групою ДІЕП статистично достовірної різниці не встановлено (рис. 4.29).

Морфометричні вимірювання довели, що відносна площа експресії VEGFR-2 в корі головного мозку в групі умовного контролю становила 0,92 (0,55; 1,56) %, в групі ЦД 2 типу складала 1,15 (0,58; 1,78) %, в групі ДІЕП дорівнювала 1,24 (0,76; 1,61) % (див. табл. 4.2). При статистичному аналізі не встановлено достовірної різниці у відносній площі експресії VEGFR-2 в корі головного мозку між групою умовного контролю, групою ДІЕП та групою ЦД 2 типу (рис. 4.30).

Морфометричні вимірювання довели, що відносна площа експресії VEGFR-2 в корі головного мозку в групі умовного контролю становила 0,92 (0,55; 1,56) %, в групі ЦД 2 типу складала 1,15 (0,58; 1,78) %, в групі ДІЕП дорівнювала 1,24 (0,76; 1,61) % (див. табл. 4.2). При статистичному аналізі не встановлено достовірної різниці у відносній площі експресії VEGFR-2 в корі головного мозку між групою умовного контролю, групою ДІЕП та групою ЦД 2 типу (рис. 4.30).

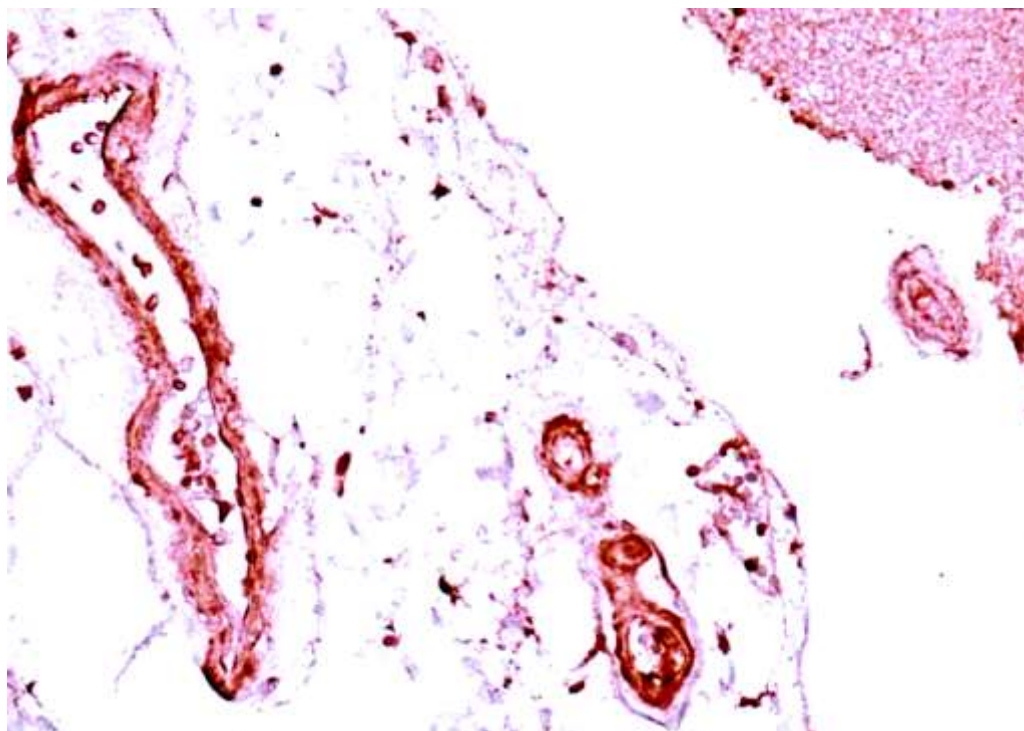


Рисунок 4.27 – Експресія VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці головного мозку при ЦД 2 типу. Rb a-Hu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1. Зб.: × 200.

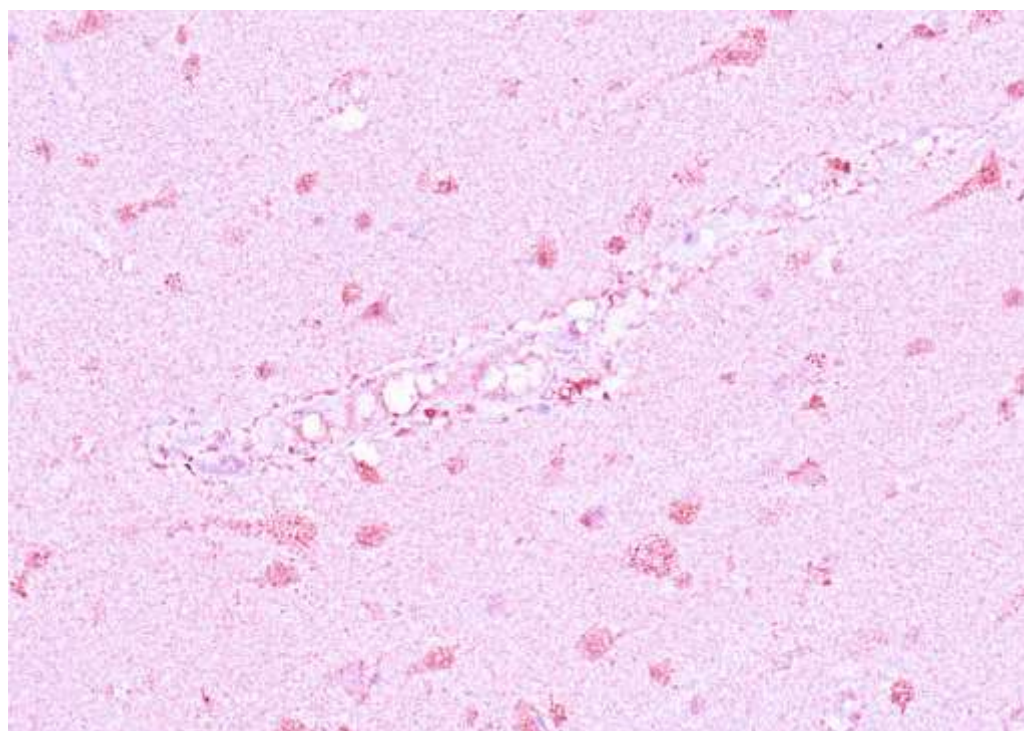


Рисунок 4.28 – Експресія VEGFR-2 в корі головного мозку при ЦД 2 типу. Rb a-Hu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1. Зб.: × 200.

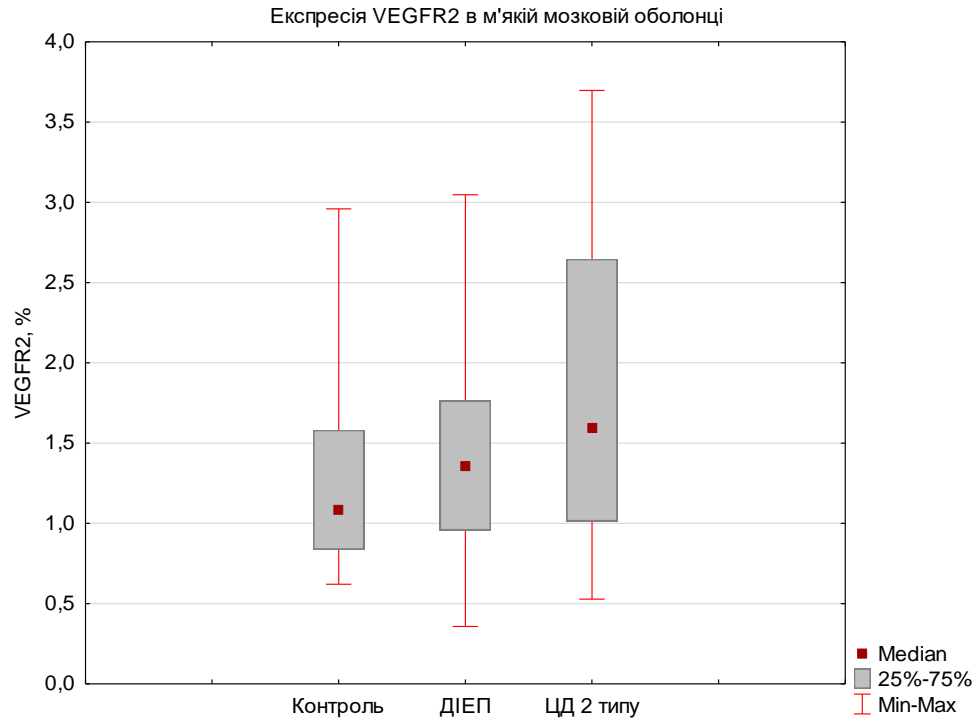


Рисунок 4.29 – Порівняння відносної площі експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

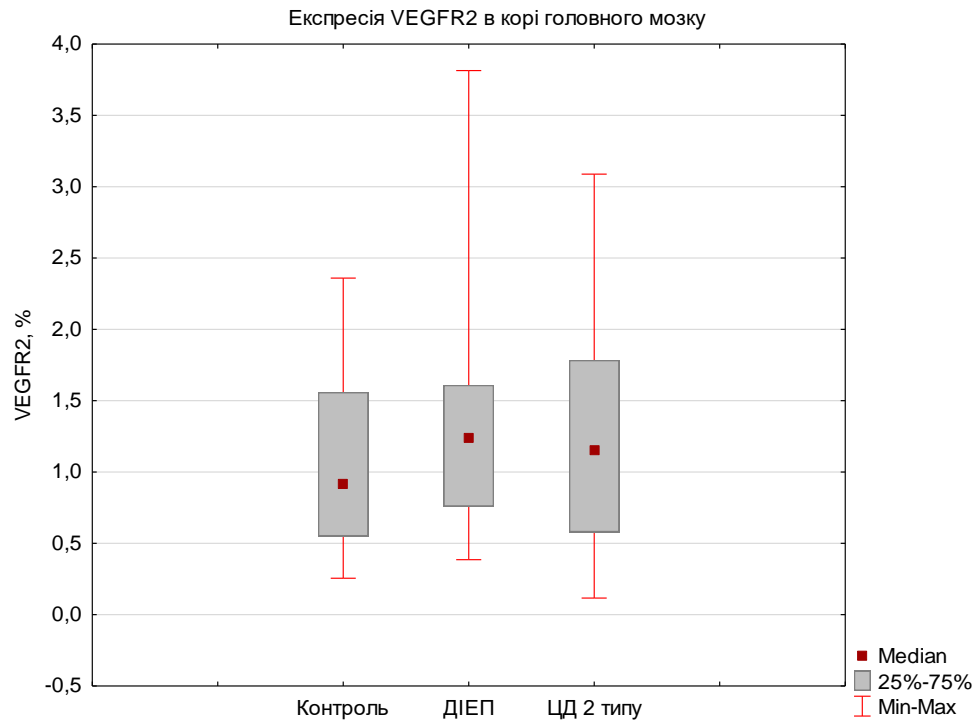


Рисунок 4.30 – Порівняння відносної площі експресії VEGFR-2 в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

При ІГХ дослідженнях встановлено, що цитоплазматична експресія ММР-9 різного ступеня інтенсивності визначалася в клітинах і в мікросудинах м'якої мозкової оболонки (рис. 4.31), а також в мікросудинах, нейронах і в клітинах нейроглії кори головного мозку (рис. 4.32).

В м'якій мозковій оболонці площа експресії ММР-9 в групі умовного контролю становила 0,52 (0,38; 0,62) %, в групі ЦД 2 типу дорівнювала 1,63 (1,19; 2,43) %, в групі ДІЕП складала 1,43 (0,59; 2,34) % (див. табл. 4.2).

Встановлено, що площа експресії ММР-9 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу була статистично достовірно ($p < 0,05$) на 214,89 % вищою, в порівнянні з групою умовного контролю, і статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника групи ДІЕП (рис. 4.33). В групі ДІЕП площа експресії ММР-9 в м'якій мозковій оболонці була статистично достовірно на 176,4 % вищою, в порівнянні з групою умовного контролю (рис. 4.33).

Відносна площа експресії ММР-9 в корі головного мозку в групі умовного контролю становила 0,43 (0,34; 0,79) %, в групі ЦД 2 типу складала 0,83 (0,64; 1,03) %, в групі ДІЕП дорівнювала 0,65 (0,40; 1,10) % (див. табл. 4.2). При порівняльному аналізі встановлено, що в групі ЦД 2 типу площа експресії ММР-9 в корі головного мозку була достовірно ($p < 0,05$) на 91,01 % вищою, в порівнянні з цим показником групи умовного контролю (див. табл. 4.2, рис. 4.34). Рівень експресії ММР-9 в корі головного мозку в групі ДІЕП достовірно не відрізнявся від групи умовного контролю. Трохи вища експресія ММР-9 в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу достовірно не відрізнялася в порівнянні з групою ДІЕП.

Згідно з проведеними ІГХ дослідженнями в групах умовного контролю, ДІЕП та ЦД 2 типу цитоплазматична експресія ТІМР-1 різної інтенсивності визначалася в ендотелії мікросудин та в клітинах м'якої мозкової оболонки (рис.4.35), а також в ендотелії мікросудин і в клітинах нейроглії кори головного мозку (рис.4.36).

Згідно результатів комп'ютерної морфометрії в м'якій мозковій оболонці відносна площа експресії ТІМР-1 в групі умовного контролю дорівнювала 0,13

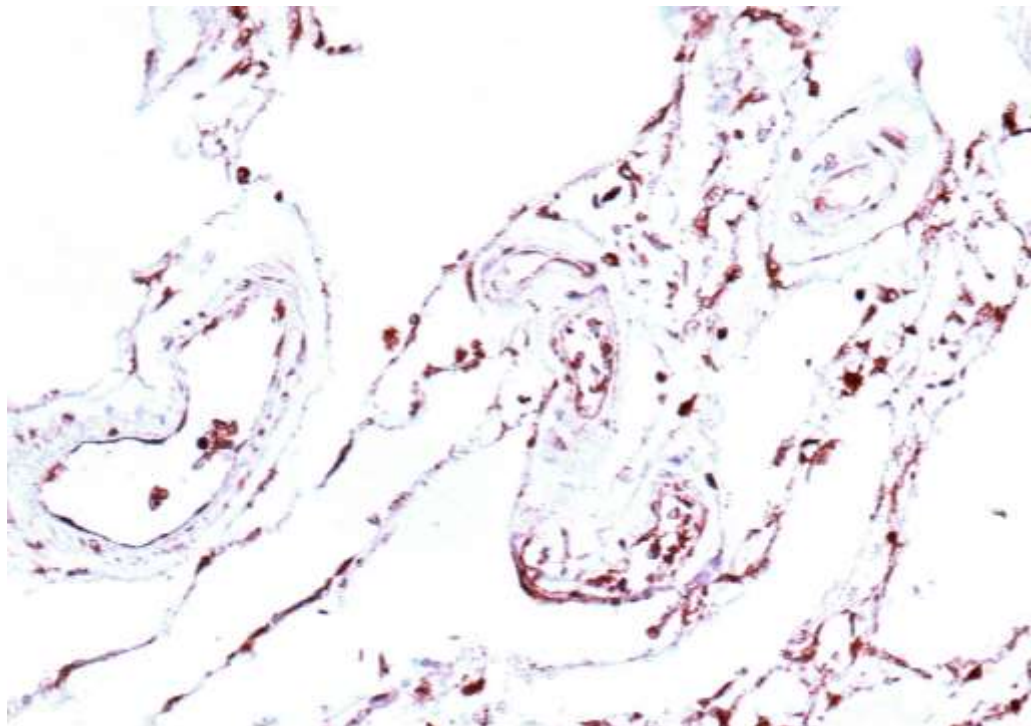


Рисунок 4.31 – Експресія ММР-9 в м'якій мозковій оболонці головного мозку при ЦД 2 типу. Rb α -Hu MMP-9 (92kDa Collagenase IV) 3б.: $\times 200$.

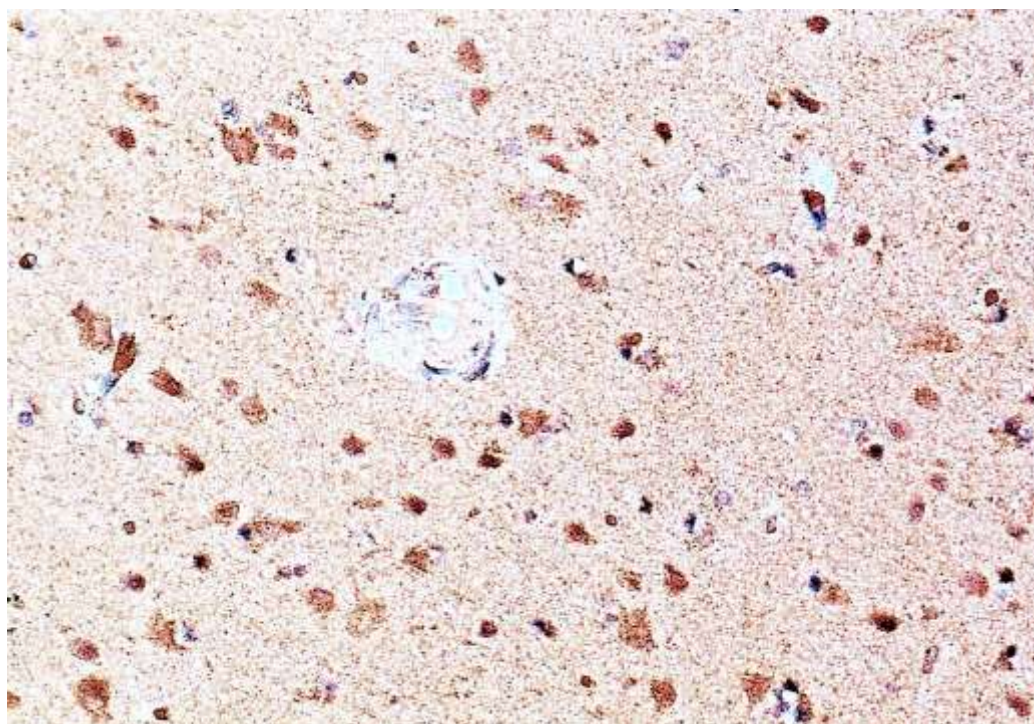


Рисунок 4.32 – Експресія ММР-9 в корі головного мозку при ЦД 2 типу. Rb α -HuMMP-9 (92kDa Collagenase IV). 3б.: $\times 200$.

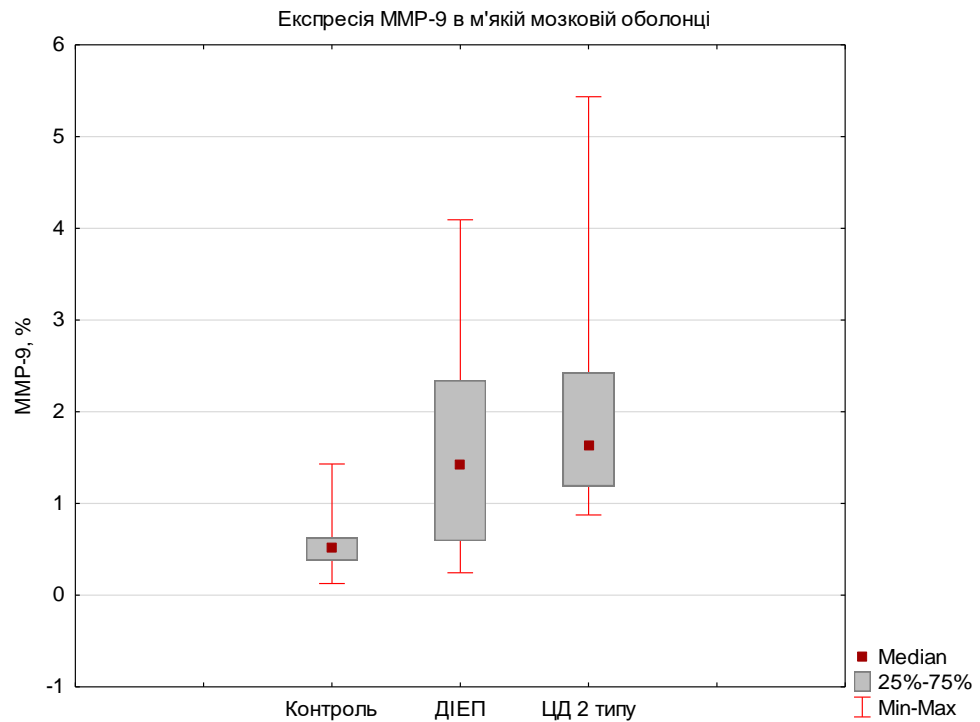


Рисунок 4.33 – Порівняння відносної площі експресії MMP-9 в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

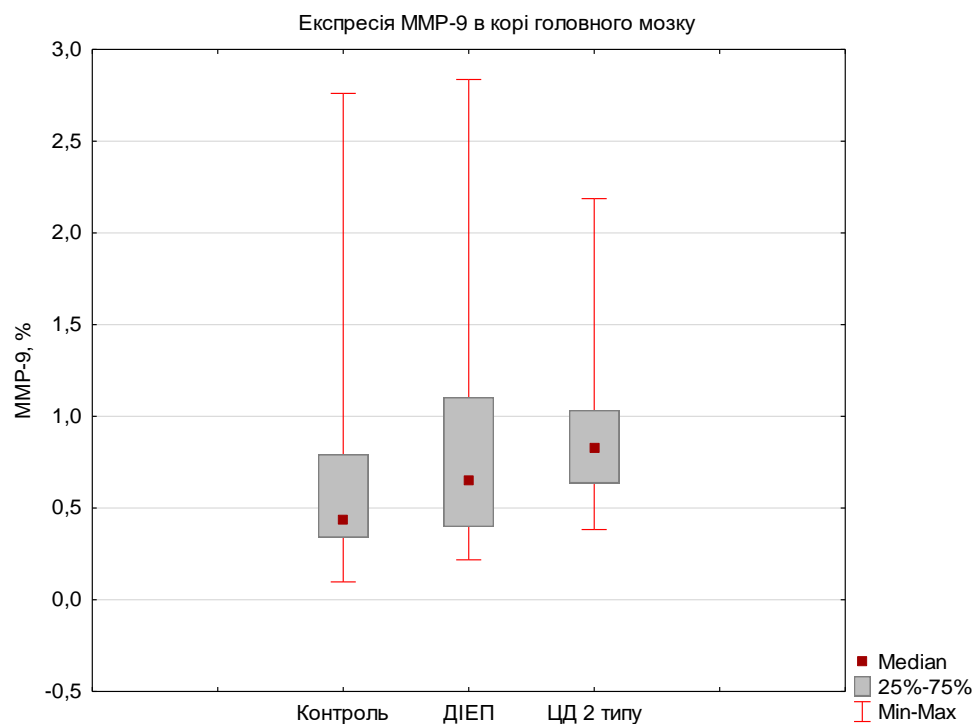


Рисунок 4.34 – Порівняння відносної площі експресії MMP-9 в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

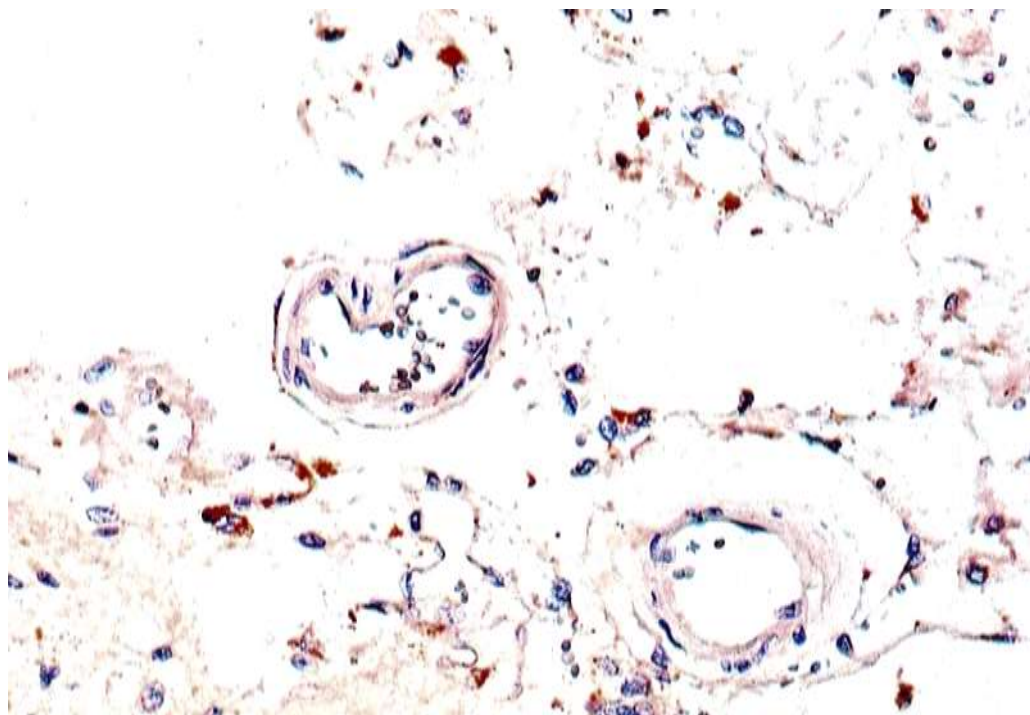


Рисунок 4.35 – Експресія ТІМР-1 в м'якій мозковій оболонці головного мозку при ЦД 2 типу. Мо ТІМР-1 Ab-2, *Clone 102D1*. Зб.: $\times 200$.

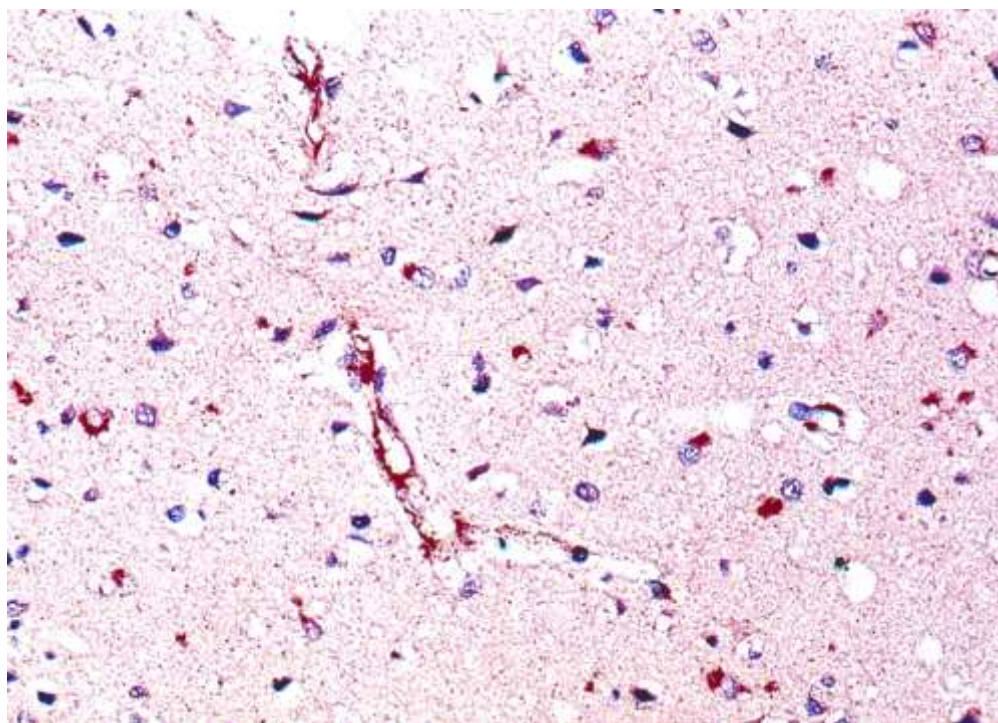


Рисунок 4.36 – Експресія ТІМР-1 в корі головного мозку при ЦД 2 типу. Мо ТІМР-1 Ab-2, *Clone 102D1*. Зб.: $\times 200$.

(0,08; 0,19) %, в групі ЦД 2 типу становила 0,11 (0,05; 0,18) %, в групі ДІЕП складала 0,14 (0,09; 0,17) % (див. табл. 4.2).

За результатами порівняльного аналізу статистично достовірної різниці в експресії TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці між групами ЦД 2 типу, ДІЕП та групою умовного контролю не встановлено ($p > 0,05$), відмічена лише тенденція до зниження цього показника в групі ЦД 2 типу (рис. 4.37).

В корі головного мозку відносна площа експресії TIMP-1 в групі умовного контролю становила 0,45 (0,25; 0,60) %, в групі ЦД 2 типу складала 0,28 (0,20; 0,55) %, в групі ДІЕП дорівнювала 0,44 (0,31; 0,69) % (див. табл. 4.2). В групі ЦД 2 типу експресія TIMP-1 в корі головного мозку достовірно ($p < 0,05$) нижче на 38,22 % та на 37,39 % в порівнянні з групою умовного контролю та групою ДІЕП, відповідно. Площа експресії TIMP-1 в корі головного мозку в групі ДІЕП достовірно не відрізняється від цього показника групи умовного контролю (рис. 4.38).

За результатом підрахунку співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу складало 20,22 (11,99; 32,27), в групі ДІЕП дорівнювало 12,03 (5,25; 19,60), в групі умовного контролю становило 3,81 (2,46; 6,55) (див. табл. 4.2). При порівняльному аналізі визначено, що в групі ЦД 2 типу показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці був достовірно ($p < 0,05$) на 430,71 % вищим, в порівнянні з аналогічним показником групи умовного контролю, та достовірно ($p < 0,05$) на 68,08 % вищим, в порівнянні з таким показником групи ДІЕП (див. табл. 4.2, рис. 4.39). Основою цього високого співвідношення був підвищений рівень експресії MMP-9 та одночасно знижений рівень експресії TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу. Встановлено, що в групі ДІЕП показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці був статистично достовірно ($p < 0,05$) на 215,89 % вищим, ніж в групі умовного контролю.

Показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 в корі головного мозку в групі умовного контролю становив 1,39 (0,62; 2,29), в групі ЦД 2 типу – 2,73

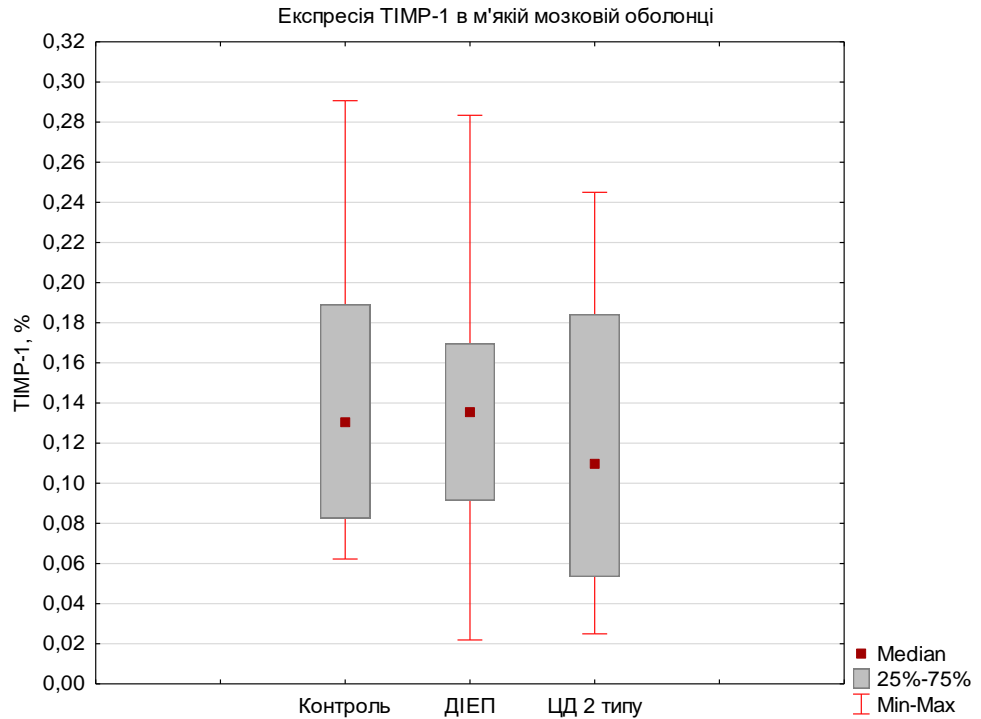


Рисунок 4.37 – Порівняння відносної площі експресії TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

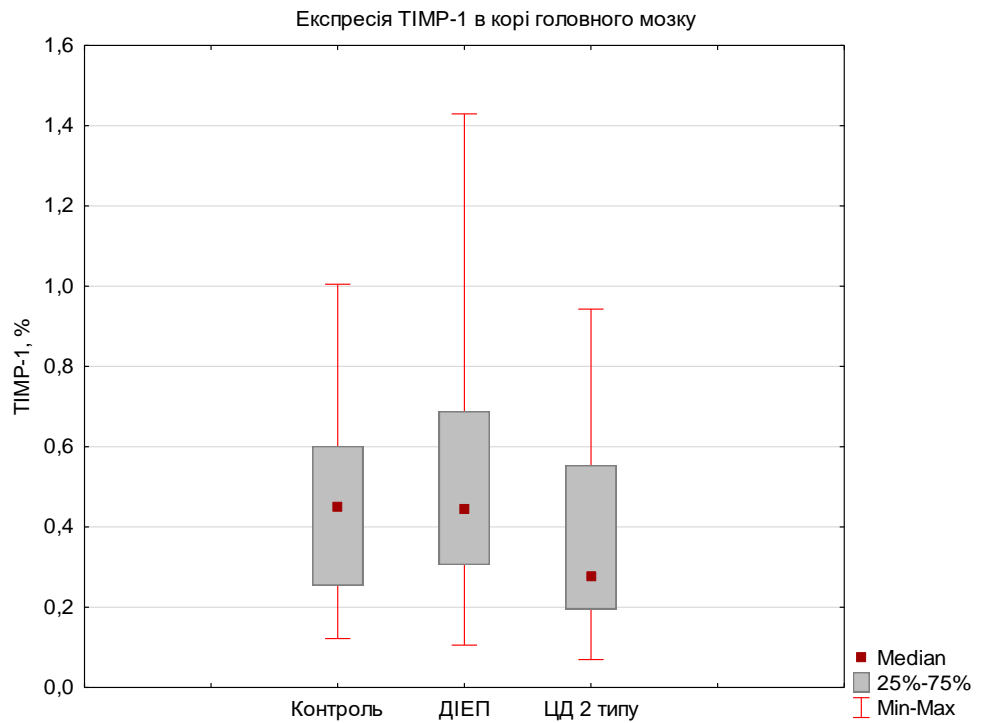


Рисунок 4.38 – Порівняння відносної площі експресії TIMP-1 в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

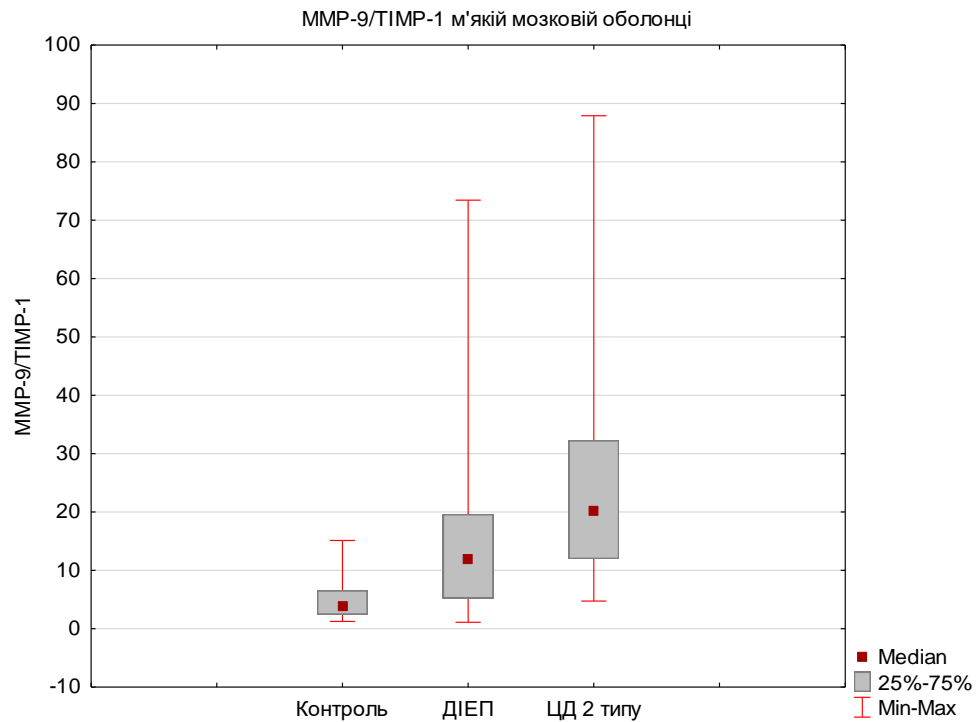


Рисунок 4.39 – Порівняння співвідношення експресії ММР-9 / ТІМР-1 в м'якій мозковій оболонці в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

(1,67; 4,64), в групі ДІЕП – 1,53 (0,69; 3,06) (див. табл. 4.2). За результатами порівняльного аналізу встановлено, що в групі ЦД 2 типу показник співвідношення експресії ММР-9 / ТІМР-1 в корі головного мозку був статистично достовірно ($p < 0,05$) на 96,4 % вищим, в порівнянні з аналогічним показником групи умовного контролю, та достовірно ($p < 0,05$) на 78,43 % вищим за показник співвідношення експресії ММР-9 / ТІМР-1 в корі головного мозку групи ДІЕП (див. табл. 4.2, рис. 4.40).

Основою підвищення цього співвідношення було підвищення рівня експресії ММР-9 та одночасне зниження рівня експресії ТІМР-1 в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу (див. табл. 4.2). Показник співвідношення експресії ММР-9 / ТІМР-1 в корі головного мозку в групі ДІЕП достовірно не відрізнявся від аналогічного показника групи умовного контролю.

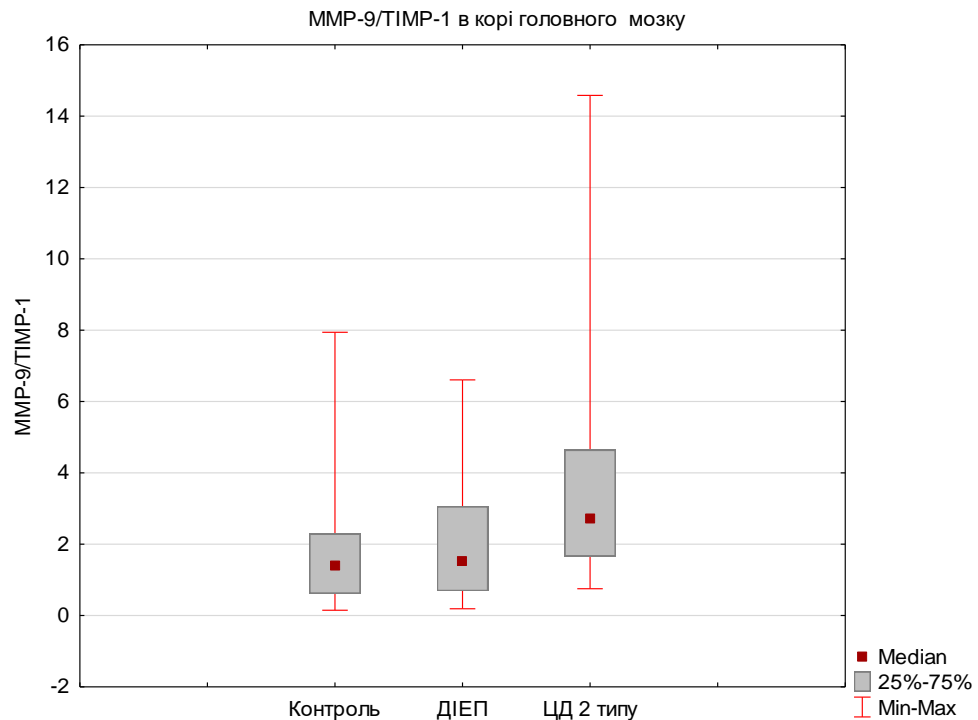


Рисунок 4.40 – Порівняння співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 в корі головного мозку в групах умовного контролю (контроль), дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії (ДІЕП) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

За результатами кореляційного аналізу в групі ЦД 2 типу в м'якій мозковій оболонці головного мозку встановлено статистично достовірну ($p < 0,05$) пряму слабкої сили кореляцію між площею експресії CD31 і CD105: $r = 0,29$, помірної сили негативну кореляцію між площею експресії Ki-67 і CD31 $r = -0,37$, помірної сили позитивну кореляцію між експресією Caspase-3 і VEGF $r = 0,41$, експресією Caspase-3 і VEGFR-2 $r = 0,43$, пряму помірної сили кореляцію між площею експресії VEGFR-2 і TIMP-1: $r = 0,40$ (табл. 4.3).

Проведений кореляційний аналіз визначив, що в групі ЦД 2 типу в корі головного мозку між показниками площі експресії CD31 і CD105 має місце статистично значна ($p < 0,05$) пряма середньої сили кореляція $r = 0,39$, характерна наявність статистично достовірної ($p < 0,05$) прямої середньої сили кореляції між площею експресії CD105 і VEGFR-2: $r = 0,31$, помірної сили позитивний кореляційний зв'язок між експресією Caspase-3 і Collagen-IV, $r = 0,37$ (табл. 4.4).

За результатами проведеного кореляційного аналізу в м'якій оболонці

Таблиця 4.3 – Результати кореляційного аналізу експресії імуногістохімічних маркерів в м'якій оболонці головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase-3	Ki-67
CD31	1,00	0,29*	-0,09	-0,20	0,19	0,06	-0,07	-0,12	-0,37*
CD105	0,29*	1,00	0,05	0,15	0,09	0,22	-0,11	0,01	-0,25
VEGF	-0,09	0,05	1,00	0,19	-0,24	0,01	-0,11	0,41*	0,08
VEGFR-2	-0,20	0,15	0,19	1,00	-0,02	0,40*	-0,20	0,43*	0,28
MMP-9	0,19	0,09	-0,24	-0,02	1,00	0,25	0,21	-0,09	-0,18
TIMP-1	0,06	0,22	0,01	0,40*	0,25	1,00	-0,23	0,30	0,05
Collagen-IV	-0,07	-0,11	-0,11	-0,2	0,21	-0,23	1,00	-0,28	0,17
Caspase-3	-0,12	0,01	0,41*	0,43*	-0,09	0,30	-0,28	1,00	0,11
Ki-67	-0,37*	-0,25	0,08	0,28	-0,18	0,05	0,17	0,11	1,00

Примітка. * - відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 4.4 – Результати кореляційного аналізу експресії імуногістохімічних маркерів в корі головного мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	CollagenIV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD31	1,00	0,39*	-0,05	0,22	-0,10	0,10	-0,20	0,19	-0,03
CD105	0,39*	1,00	0,04	0,31*	0,13	-0,09	-0,21	0,25	0,20
VEGF	-0,05	0,04	1,00	-0,18	0,25	-0,16	0,25	0,25	0,16
VEGFR-2	0,22	0,31*	-0,18	1,00	-0,14	0,19	0,12	0,18	0,25
MMP-9	-0,10	0,13	0,25	-0,14	1,00	-0,10	0,05	0,10	0,04

Продовження таблиці 4.4

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TIMP-1	0,10	-0,09	-0,17	0,19	-0,10	1,00	0,08	0,14	-0,11
Collagen-IV	-0,20	-0,21	0,25	0,12	0,05	0,08	1,00	0,37*	0,01
Caspase-3	0,19	0,25	0,25	0,18	0,10	0,14	0,37*	1,00	0,11
Ki-67	-0,03	0,20	0,16	0,25	0,04	-0,11	0,01	0,11	1,00

Примітка.* - відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

головного мозку в групі ДІЕП визначена статистично достовірна ($p < 0,05$) пряма помірної сили кореляція між площею експресії CD31 і CD105: $r = 0,34$, пряму помірної сили кореляцію між площею експресії CD31 і VEGFR-2: $r = 0,40$, а також зворотній помірної сили кореляційний зв'язок між площею експресії CD31 і MMP-9, $r = -0,32$ (табл. 4.5).

За результатами проведеного кореляційного аналізу в корі головного мозку в групі ДІЕП між показниками площі експресії CD31 і CD105 встановлена статистично значуща ($p < 0,05$) пряма середньої сили кореляція $r = 0,41$, а також зворотній помірної сили кореляційний зв'язок між показниками експресії CD31 і Collagen-IV, $r = -0,34$ та пряма слабкої сили кореляція між показниками площі експресії VEGF і TIMP-1: $r = 0,29$ (табл. 4.6).

Таблиця 4.5 – Результати кореляційного аналізу експресії імуногістохімічних маркерів в м'якій оболонці головного мозку у померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen IV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD31	1,00	0,34*	-0,05	0,40*	-0,32*	0,10	-0,14	-0,24	0,04
CD105	0,34*	1,00	0,14	-0,04	-0,14	-0,01	-0,01	-0,16	0,24
VEGF	-0,05	0,14	1,00	0,26	0,04	-0,03	0,17	0,14	0,12

Продовження таблиці 4.5

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR -2	MMP-9	TIMP-1	Collag en-IV	Caspa se-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
VEGFR -2	0,40*	-0,04	0,26	1,00	0,04	0,03	0,16	-0,18	-0,21
MMP-9	-0,32*	-0,14	0,04	0,04	1,00	-0,05	-0,10	-0,26	-0,24
TIMP-1	0,10	-0,01	-0,03	0,03	-0,05	1,00	-0,01	0,12	0,17
Collage n-IV	-0,14	-0,004	0,17	0,16	-0,10	-0,02	1,00	0,27	0,05
Caspase -3	-0,24	-0,16	0,14	-0,18	-0,26	0,12	0,27	1,00	0,20
Ki-67	0,04	0,24	0,12	-0,21	-0,24	0,17	0,05	0,20	1,00

Примітка. * - відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 4.6 – Результати кореляційного аналізу експресії імуногістохімічних маркерів в корі головного мозку у померлих хворих на дисциркуляторно-ішемічну енцефалопатію

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR -2	MMP-9	TIMP-1	Collag en-IV	Caspa se-3	Ki-67
CD31	1,00	0,41*	0,13	0,04	-0,14	0,17	-0,34*	0,12	0,11
CD105	0,41*	1,00	-0,09	-0,02	-0,09	-0,11	0,11	0,25	0,12
VEGF	0,13	-0,09	1,00	0,20	-0,01	0,29*	-0,23	-0,28	-0,10
VEGFR -2	0,04	-0,02	0,20	1,00	0,27	-0,08	0,05	-0,07	-0,27
MMP-9	-0,14	-0,09	-0,01	0,27	1,00	-0,05	0,05	-0,03	-0,19
TIMP-1	0,17	-0,11	0,29*	-0,08	-0,05	1,00	-0,26	0,21	0,21
Collag en-IV	-0,34*	0,11	-0,23	0,05	0,05	-0,26	1,00	-0,02	-0,13
Caspa se-3	0,12	0,25	-0,28	-0,07	-0,03	0,21	-0,02	1,00	0,11
Ki-67	0,11	0,12	-0,10	-0,27	-0,19	0,21	-0,13	0,11	1,00

Примітка. * - відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

Резюме. За результатами ІГХ-дослідження в судинах м'якої мозкової оболонки в групі ЦД 2 типу визначалася вища експресія CD31, в порівнянні з групою умовного контролю та з групою ДІЕП, але ця різниця була статистично не достовірною. Також площа експресії CD105 у судинах піальної оболонки групі ЦД 2 типу була достовірно на 50,92 % вищою, ніж в групі умовного контролю, але достовірно не відрізнялася від аналогічного підвищеного показника в групі ДІЕП. Між рівнями експресії CD31 і CD105 визначався статистично значущий прямий слабкий кореляційний зв'язок (коефіцієнт Пірсона $r = 0,29$) як ознака того, що збільшення кількості ендотеліоцитів при ЦД 2 типу в м'якій оболонці головному мозку відбувалося за рахунок CD105+ ендотеліоцитів.

Відносна площа експресії CD31 в мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу була достовірно на 52,83 % більшою, ніж у групі умовного контролю, та достовірно не відрізнялася від підвищеного аналогічного показника в групі ДІЕП. Показник відносної площі експресії CD105 у мікросудинах кори головного мозку був достовірно на 22,86 % більшою, ніж у контрольній групі і групи ДІЕП. В корі головного мозку між показниками рівня експресії CD31 і CD105 в групі ЦД 2 типу мала місце статистично значна ($p < 0,05$) пряма середньої сили кореляція (коефіцієнт Пірсона $r = 0,39$).

Показник щільності капілярів був статистично достовірно на 27,27 % вищим, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 21,74 % вищим, ніж в групі ДІЕП. Кількість перицитів в капілярах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу була достовірно на 57,14 % та на 50 % меншою, ніж в групі умовного контролю та в групі ДІЕП, відповідно.

За результатами ІГХ-дослідження рівень експресії Caspase-3 у мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ЦД 2 типу був статистично достовірно на 165,95 % більшим, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 205,84 % вищим, ніж в групі ДІЕП. В мікросудинах м'якої мозкової оболонки в групі ЦД 2 типу рівень експресії Ki-67 був значно на 328,15 % вищим, ніж в групі умовного

контролю, та на 129,08 % вищим, ніж в групі ДІЕП. Вірогідніше за все, підвищення рівня експресії Ki-67 в ендотеліоцитах та тлі зростання їх апоптозу є ознакою реендотелізації мікросудин м'якої оболонки головного мозку у відповідь на пошкодження ендотелію, що також підтверджує статистично достовірною помірної сили негативна кореляція $r = -0,37$ між рівнями експресії Ki-67 і CD31.

Показник рівня експресії Caspase-3 в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу був достовірно на 230,85 % більшим, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 81,67 % вищим, ніж в групі ДІЕП. В мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу визначалася статистично достовірно на 186,38 % вищий рівень експресії Ki-67, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 68,42 % вищий рівень експресії Ki-67, в порівнянні з групою ДІЕП.

Площа експресії колагену 4 типу в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу була статистично достовірно більшою на 23,02 %, в порівнянні з цим показником групи умовного контролю, та не відрізнялася від аналогічного підвищеного показника групи ДІЕП. Площа експресії колагену 4 типу в мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу була статистично достовірно на 22,96 % більшою, в порівнянні з групою умовного контролю, та не відрізнялася від підвищеного аналогічного показника групи ДІЕП. В корі головного мозку в групі ЦД 2 типу визначена позитивна помірної сили кореляція між рівнями експресії колагену 4 типу і Caspase-3, $r = 0,37$.

Експресія VEGF в м'якій мозковій оболонці мала тенденцію до зростання, але достовірно не відрізнялася від аналогічного показника в групі умовного контролю та в групі ДІЕП. Експресія VEGF в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу була достовірно на 197,63 % вищою, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 40,85 % вищою, ніж в групі ДІЕП. Враховуючи статистично значущий прямий помірної сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії CD31 і CD105 (коефіцієнт Пірсона $r = 0,41$), підвищений рівень експресії VEGF свідчить про інтенсивні процеси реендотелізації мікросудин кори головного мозку у відповідь на постійне їх пошкодження.

Експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу була достовірно на 47,32 % вищою, в порівнянні з групою умовного контролю, та достовірно не відрізнялася від підвищеного показника в групі ДІЕП. В м'якій оболонці головного мозку в групі ЦД 2 типу визначена помірної сили позитивна кореляція між експресією Caspase-3 і VEGF $r = 0,41$, експресією Caspase-3 і VEGFR-2 $r = 0,43$. Експресія VEGFR-2 в корі головного мозку в групах ЦД 2 типу, ДІЕП та групі умовного контролю достовірно не відрізнялися. Характерна наявність статистично достовірної ($p < 0,05$) прямої середньої сили кореляції між рівнями експресії CD105 і VEGFR-2: $r = 0,31$ в корі головного мозку.

Рівень експресії MMP-9 в м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу був на 214,89 % вищим, ніж в групі умовного контролю, що свідчило про створення умов для руйнування міжклітинного матриксу та розвитку фіброзу, підтвердженого значним збільшенням площі експресії колагену 4 типу. Експресія MMP-9 в корі головного мозку в групі ЦД 2 типу була достовірно вищою на 91,01 %, в порівнянні з групою умовного контролю, та не відрізнялася від підвищеного аналогічного показника в групі ДІЕП.

Відносна площа експресії TIMP-1 в м'якій мозковій оболонці в групах ЦД 2 типу, ДІЕП та умовного контролю достовірно не відрізнялася. В м'якій мозковій оболонці при ЦД 2 типу виявлено статистично достовірний прямий помірної сили кореляційний зв'язок між показниками експресії TIMP-1 і VEGFR-2, $r = 0,40$; а також достовірний негативний помірної сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії CD31 і MMP-9 $r = -0,32$ в групі ДІЕП. Експресія TIMP-1 в корі головного мозку при ЦД 2 типу була статистично достовірно нижчою на 38,22 % в порівнянні з групою умовного контролю та на 37,39 % – в порівнянні з групою ДІЕП.

В м'якій мозковій оболонці в групі ЦД 2 типу мав місце статистично достовірно на 430,71 % більший показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1, в порівнянні з групою умовного контролю, та достовірно більший на 68,08 %, в порівнянні з групою ДІЕП. В корі головного мозку в групі ЦД 2 типу

мав місце достовірно вищий показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 (на 96,4 % і вищий, ніж в групі умовного контролю, та на 78,43 % вищий, ніж в групі ДІЕП). Основою підвищення показника співвідношення було підвищення рівня експресії MMP-9 та одночасне зниження рівня експресії TIMP-1.

Матеріали розділу відображені у 2 статтях [149, 151].

РОЗДІЛ 5

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОСУДИН КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В НЕКРОТИЧНУ СТАДІЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІНФАРКТУ У ПОМЕРЛИХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА НА ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Згідно результатів патологоанатомічного дослідження в групах з церебральним півкульовим інфарктом у померлих хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД) реєструвалися вогнища інфаркту головного мозку в стадії некрозу, які розташовувалися в скронево-тім'яній ділянці лівої півкулі головного мозку, з розміром зони некрозу 5-8 см. Для дослідження бралися фронтальні смужки товщиною 5 мм кори з м'якими оболонками мозку над ішемічним церебральним півкульовим інфарктом із зоною некрозу. Відібрані випадки характеризувалися наявністю сегментарного стенозуючого церебрального атеросклерозу 50 – 75 % просвіту інтрацеребральних судин. Вага головного мозку в групі ІЦІ ЦД коливалась від 1250 г до 1600 г, середній показник становив $1425,17 \pm 59,17$ г, а у померлих хворих на ІЦІ ЦА вага головного мозку коливалась від 1200 г до 1650 г, середній показник становив $1485,83 \pm 55,5$ г. Вік померлих хворих на ІЦІ ЦД коливався від 58 до 85 років середній вік становив 71,67 років, в групі ІЦІ ЦА вік померлих коливався від 43 до 91 років, середній вік становив 71,53 років. В групі ІЦІ ЦА за клінічними і аутопсійними даними визначалася гіпертонічна хвороба 3 клінічної стадії.

5.1 Морфологічні особливості мікросудин м'якої оболонки та кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз

М'яка мозкова оболонка в групі ІЦІ ЦД та в групі ІЦІ ЦА над півкульовим інфарктом в стадії некрозу характеризувалася різким повнокров'ям, діapedезними

крововиливами та пристінковим тромбозом в поодиноких артеріолах. В групі ІЦІ ЦД визначалися значні фібротичні зміни м'якої мозкової оболонки (рис. 5.1). Артеріоли м'якої мозкової оболонки потовщені, стінка більшості з них з ознаками гілінозу та значно зменшеною кількістю гладком'язових клітин в середній оболонці судин (рис. 5.2); стінка деяких артеріол набрякла через плазматичне просочування. Вени м'якої мозкової оболонки розширені, стінка деяких з них розшарована. В групі ІЦІ ЦД визначалися значні нерівномірні потовщення стінки артеріол, в групі ІЦІ ЦА спостерігався більш виражений фіброз зовнішньої та середньої оболонки судин (рис. 5.3).

Вогнища інфаркту в групах ІЦІ ЦА та ІЦІ ЦД локалізувалися в підкоркових базальних гангліях та їх білій речовині, що не виключало межування з тканиною кори. При розтині у всіх випадках інфаркт був представлений зоною тотального ішемічного коліквацийного некрозу мозкової тканини з перифокальним тканинним набряком. При мікроскопії зона інфаркту була представлена некротичним детритом з початковими ознаками його резорбції на периферії некрозу. В обох групах спостережень безпосередньо в перинфарктній зоні навколо інфаркту мав місце процес інтенсивного новоутворення мікросудин: в судинах спостерігалися вогнища гіперплазії ендотеліоцитів, судинні паростки та судинні трубочки без крові, визначалися множинні бруньки росту капілярів та значне збільшення їх кількості (рис. 5.4, 5.5). Але інтенсивність новоутворення капілярів різко зменшувалася на межі між перинфарктною зоною та невраженою тканиною головного мозку. В цій зоні визначався значний периваскулярний і перицелюлярний набряк та спонгіоз білої речовини (рис. 5.6), а в сірій речовині - значна кількість цитолітично й ішемічно змінених нейронів, «клітин-тіней» та фіброзних і тучних астроцитів Нісля.

В групі ІЦІ ЦА та ІЦІ ЦД в корі головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу визначався перицелюлярний та периваскулярний набряк, ознаки судинної дистонії та вогнищева десквамація ендотелію мікросудин, а також наявність судин-конволютів. Артеріоли кори

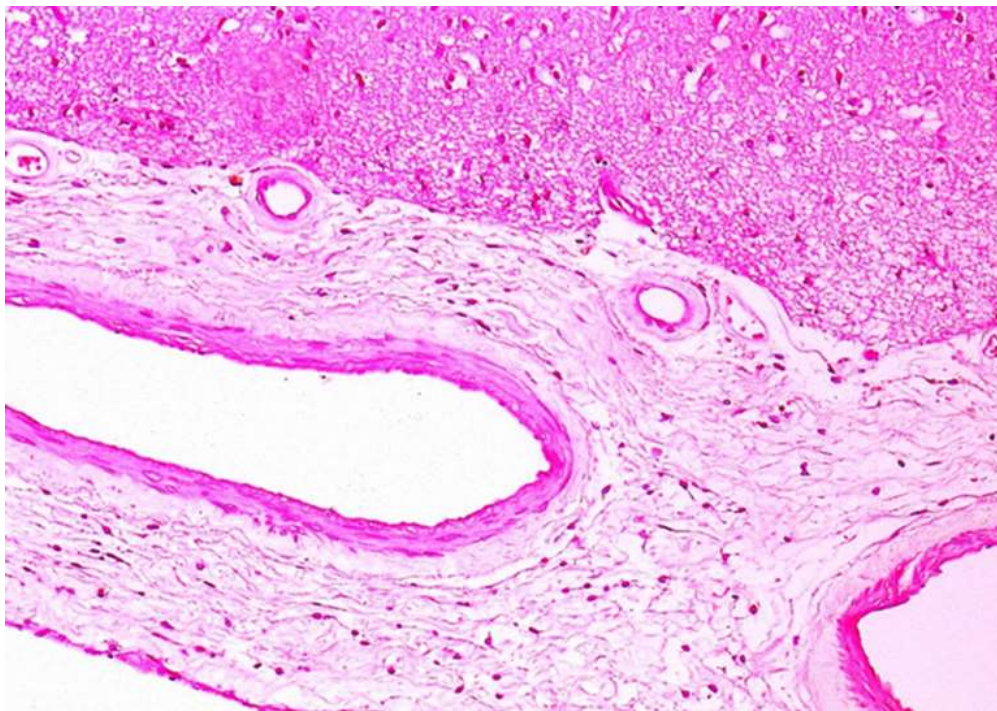


Рисунок 5.1 Потовщення і значний фіброз м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 50$.

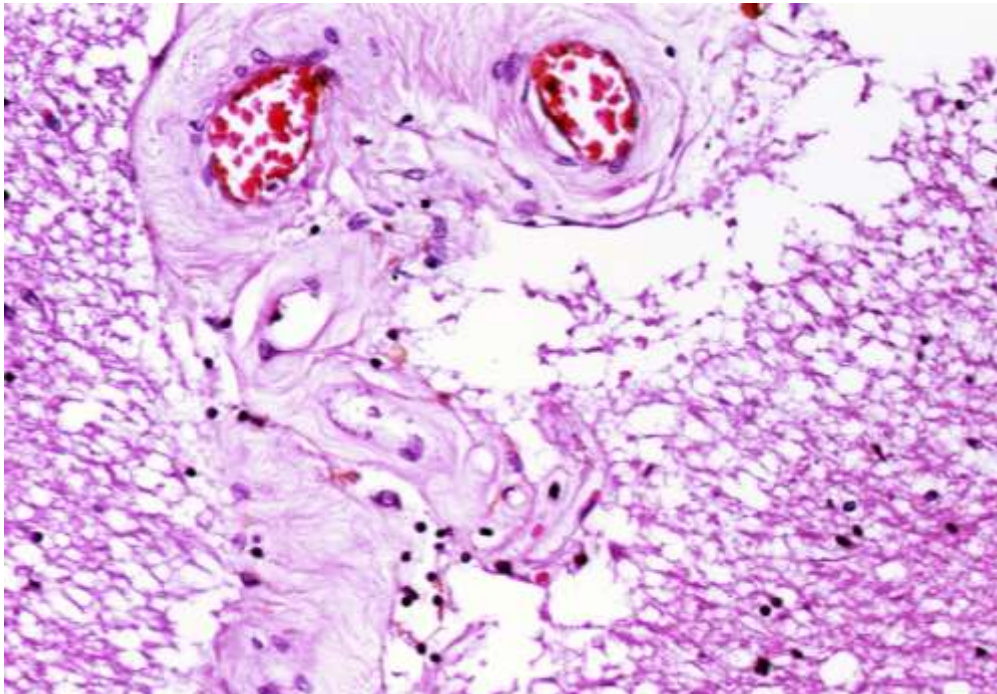


Рисунок 5.2 – Гіаліноз та потовщення артеріол м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 200$.

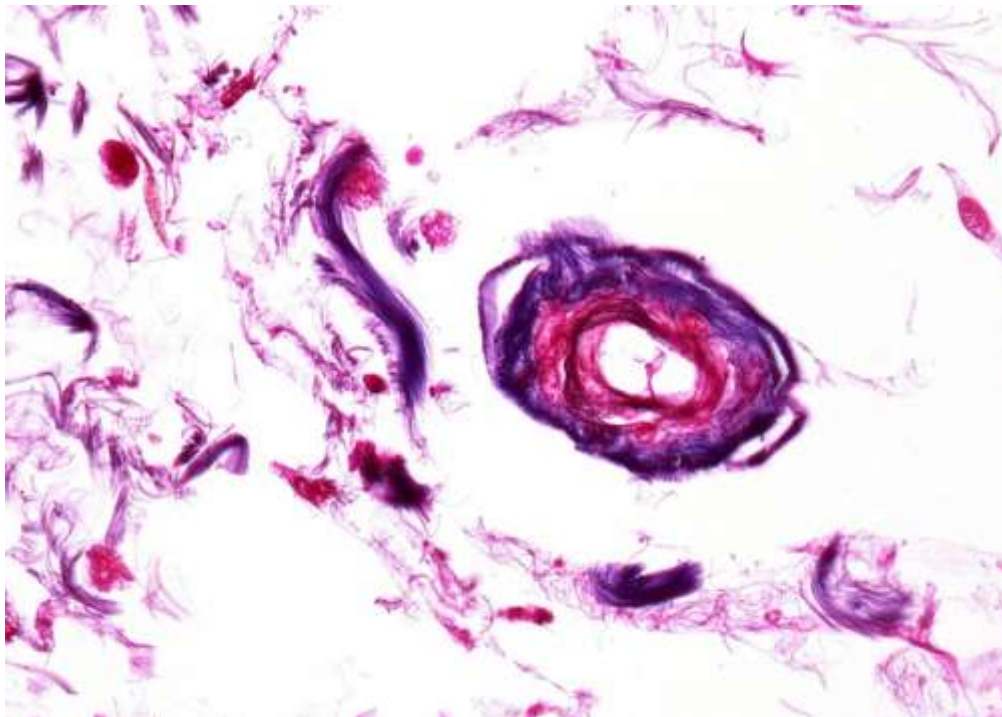


Рисунок 5.3 – Фіброз середньої та адвентиціальної оболонки стінки артеріоли м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на стенозуючий церебральний атеросклероз. Забарвлення за Масон-трихром. Зб.: $\times 400$.

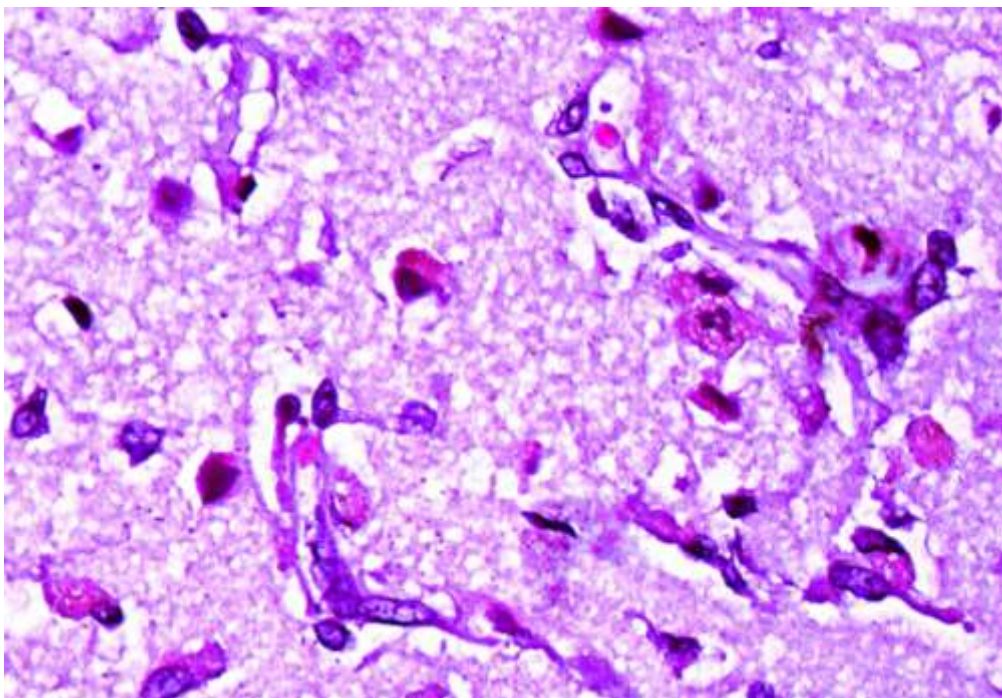


Рисунок 5.4 – Бруньки росту та судинні паростки в периінфарктній зоні півкульового інфаркту головного мозку в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: $\times 400$.

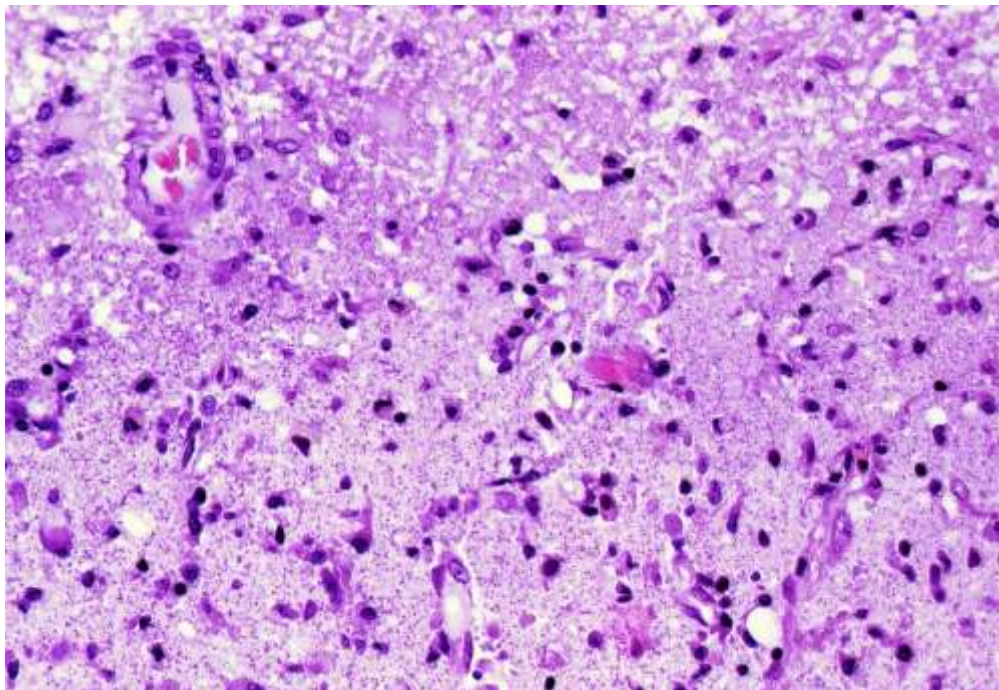


Рисунок 5.5 – Новоутворені капіляри в перинфарктній зоні півкульового інфаркту головного мозку в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 200$.

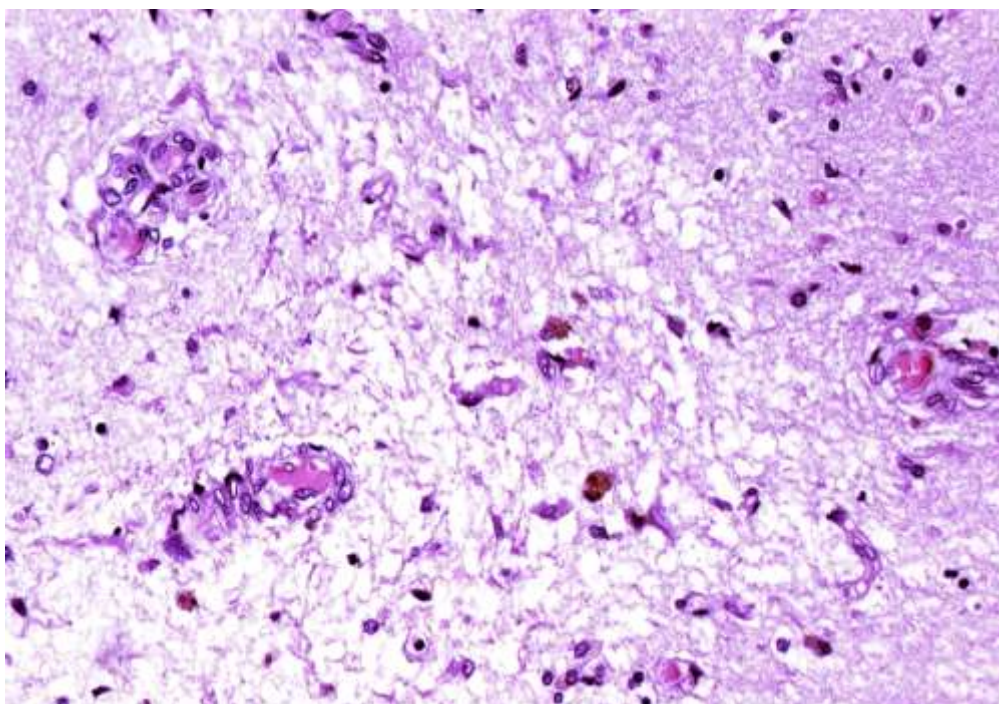


Рисунок 5.6 – Спонгіоз білої речовин на межі перинфарктної зони та невраженої кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 200$.

головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу в групі ІЦІ ЦА та ІЦІ ЦД мали розширені просвіти та потовщені стінки через їх гіаліноз (рис. 5.7) і фіброз (рис. 5.8); в багатьох артеріолах визначався набряк стінок з ШИК-позитивними депозитами плазми крові. В групі ІЦІ ЦД спостерігалися деструктивні зміни стінки артеріол з периваскулярним накопиченням еритроцитів та більш часто зустрічався складж еритроцитів та тромби в дрібних мікросудинах.

В групі ІЦІ ЦД в корі головного мозку над півкульовим інфарктом, в порівнянні з перинфарктною зоною, в мікросудинах спостерігалася значно менша кількість вогнищ гіперплазії ендотеліоцитів (рис. 5.9), в артеріолах визначалися поодинокі судинні паростки (рис. 5.10), в капілярах виявлялися малочисельні бруньки росту, капілярні паростки та новоутворені капілярні трубочки (рис. 5.11).

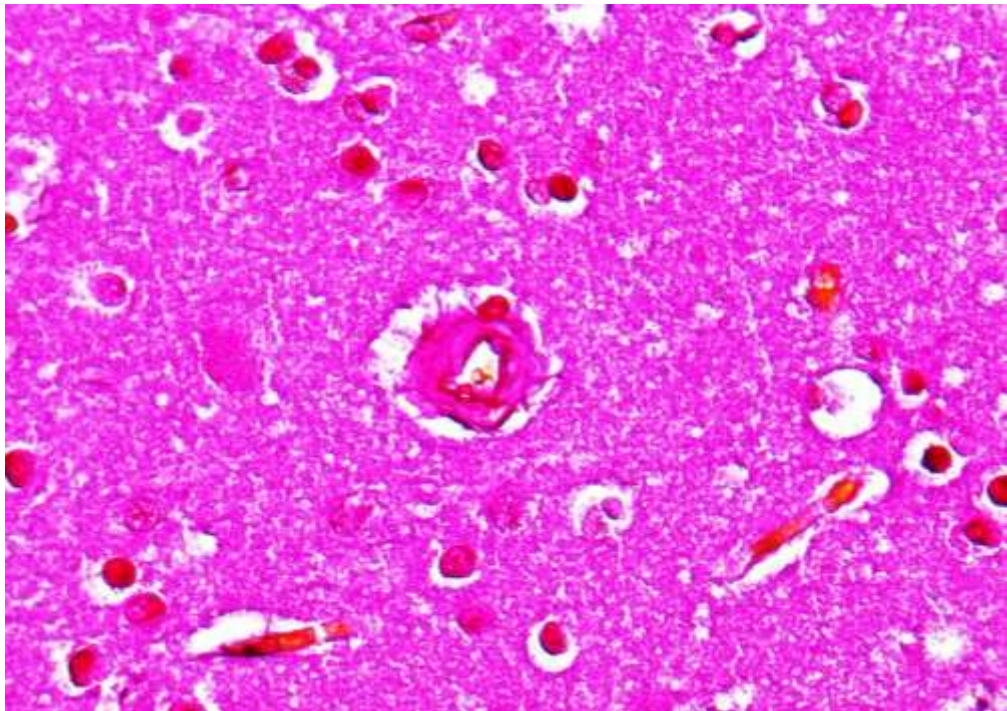


Рисунок 5.7 – Дрібна артеріола кори головного мозку з гіалінозом стінки над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Забарвлення за Масон-трихром. Зб.: × 200.

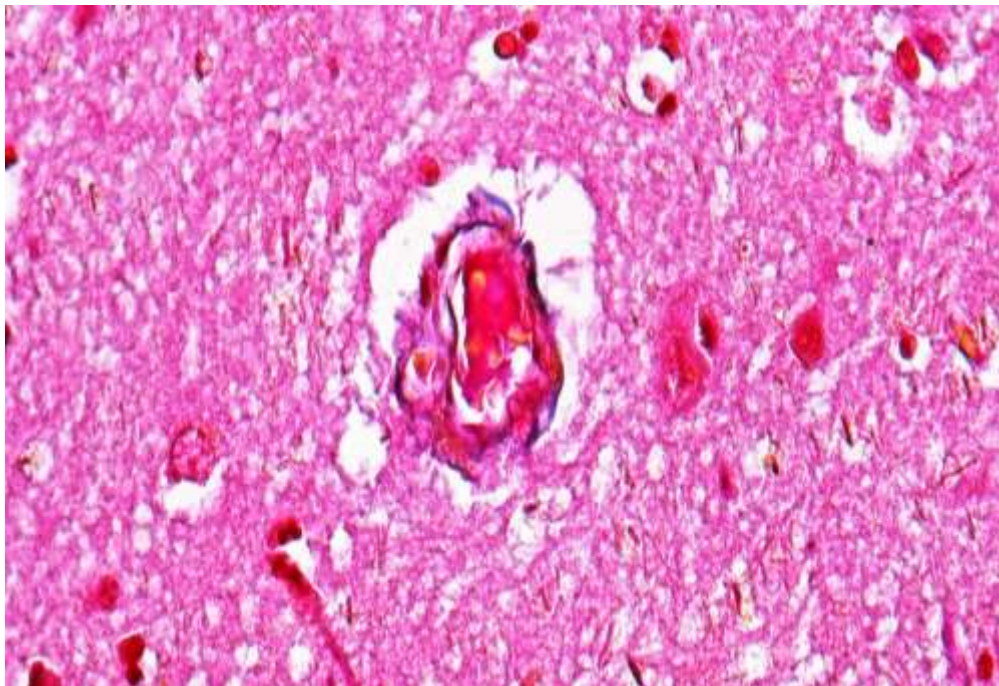


Рисунок 5.8 – Артеріола кори головного мозку з фіброзом судинної стінки над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зabarвлення за Масон-трихром. Зб.: × 400.

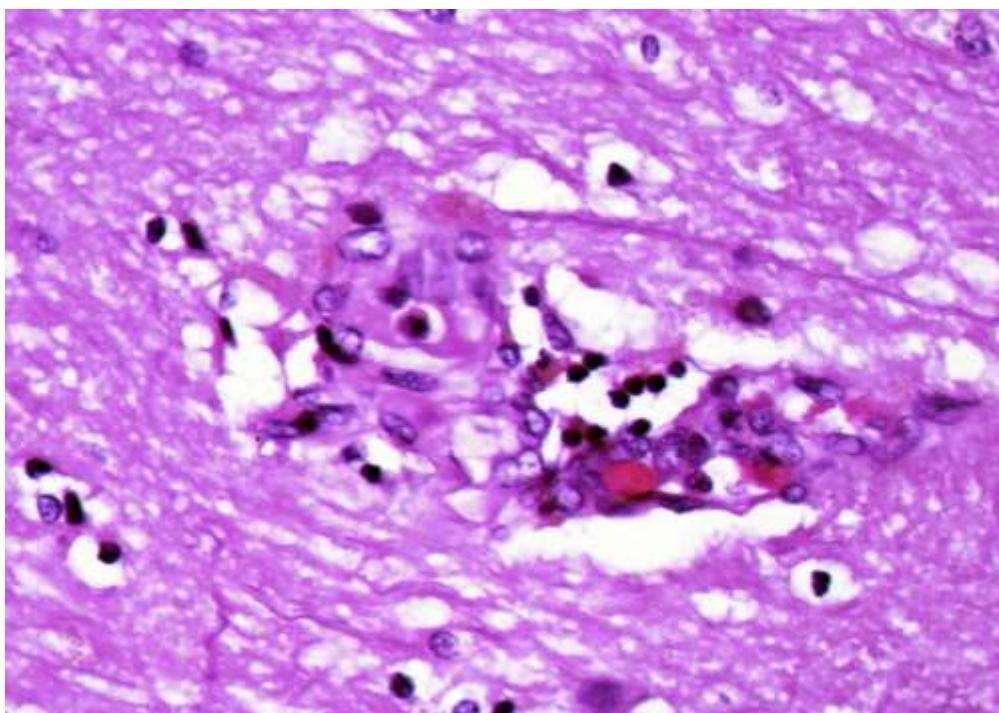


Рисунок 5.9 – Вогнищева гіперплазія ендотеліоцитів в артеріолі кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 400.

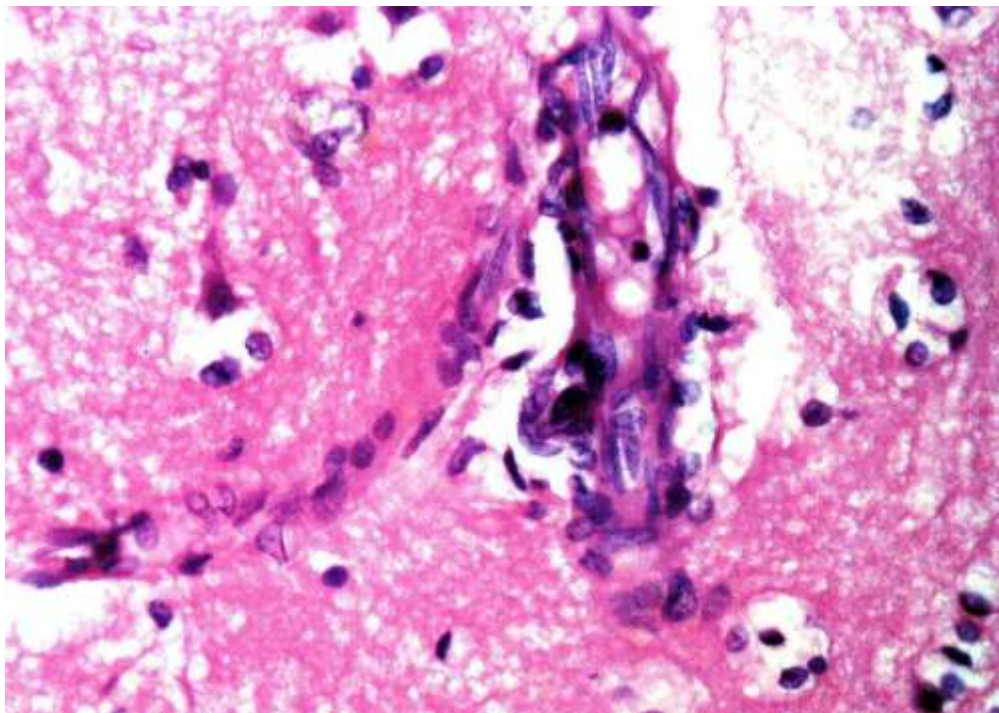


Рисунок 5.10 – Брунька росту та судинний паросток в артеріолі кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 400$.

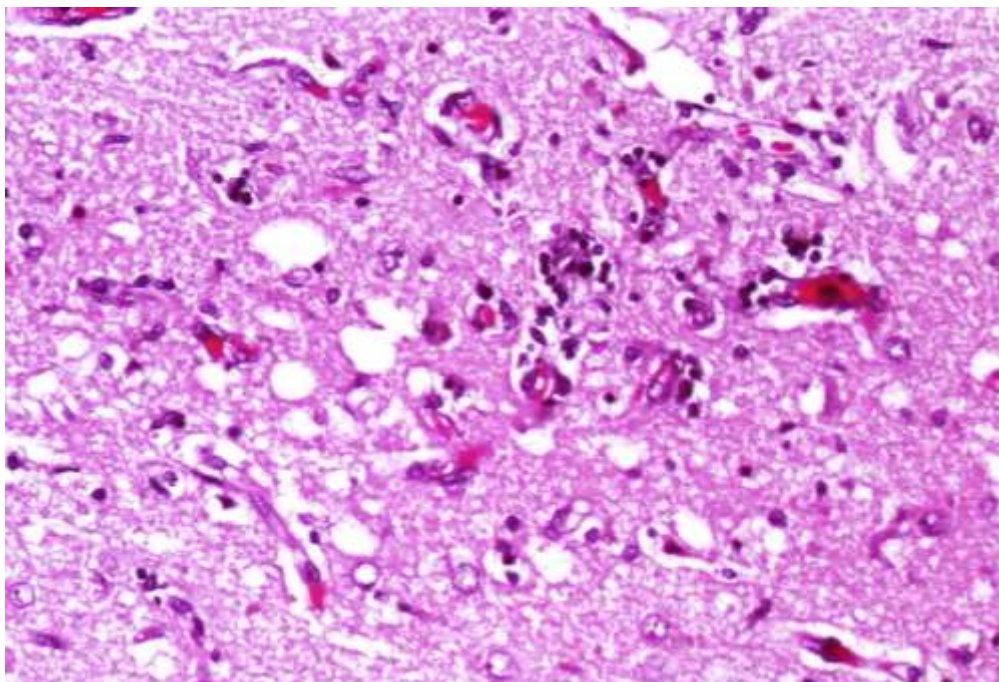


Рисунок 5.11 – Бруньки росту та капілярні паростки в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: $\times 200$.

5.2 Морфометричні параметри мікросудин м'якої оболонки та кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз

В групі ІЦІ ЦД зовнішній діаметр мікросудин м'якої мозкової оболонки дорівнював 102,10 (85,45; 134,08) мкм, що статистично достовірно ($p < 0,05$) на 13,81 % більше, в порівнянні з групою ЦД 2 типу (в якій D1 становив 89,71 (69,19; 106,86) мкм) (табл. 5.1). Зовнішній діаметр D1 мікросудин м'якої мозкової оболонки головного мозку в групі ІЦІ ЦА складав 105,02 (93,57; 120,84) мкм. Показники зовнішнього діаметру D1 мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД та в групі ІЦІ ЦА достовірно не відрізнялися (табл. 5.1).

В групі ІЦІ ЦД внутрішній D2 діаметр мікросудин м'якої мозкової оболонки складав 66,03 (54,42; 88,07) мкм. При порівняльному аналізі морфометричних параметрів мікросудин м'якої мозкової оболонки між групою ЦД 2 типу та групою ІЦІ ЦД встановлено, що внутрішній діаметр мікросудин в групі ІЦІ ЦД був статистично достовірно ($p < 0,05$) збільшеним на 8,23 % (в групі ЦД D2 становив 61,01 (44,20; 69,87) мкм). В групі ІЦІ ЦА D2 складав 68,63 (59,67; 81,69). В групі ІЦІ ЦД внутрішній діаметр судин м'якої мозкової оболонки був не достовірно ($p > 0,05$) меншим, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА (табл. 5.1).

Товщина стінки Tw мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД становила 18,10 (13,21; 22,14) мкм і була достовірно ($p < 0,05$) на 32,12 % більшою, в порівнянні з групою ЦД 2 типу (в якій Tw дорівнювала 13,70 (11,60; 18,84) мкм). Цей показник в групі ІЦІ ЦД був не достовірно трохи більшим, ніж в групі ІЦІ ЦА, де Tw складала 16,78 (13,96; 20,73) мкм (табл. 5.1).

Зовнішній фактор форми F1 мікросудин м'якої мозкової оболонки складав: в групі ІЦІ ЦД – 0,27 (0,25; 0,30), в групі ЦД 2 типу – 0,27 (0,25; 0,29), в групі ІЦІ ЦА – 0,29 (0,27; 0,30) (табл. 5.1). Показник зовнішнього фактора форми мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД достовірно не відрізнявся від аналогічних показників в групі ЦД 2 типу. Зовнішній фактор форми F1 мікросудин м'якої

мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД був достовірно ($p < 0,05$) нижчим на 6,9 %, ніж в групі ІЦІ ЦА.

Таблиця 5.1 – Морфометричні параметри артеріол м'якої мозкової оболонки над півкульовим інфарктом в стадії некрозу в групах померлих хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), Me (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	ІЦІ ЦД (n = 20) Кількість вимірювань 100	Група ЦД 2 типу (n = 20) Кількість вимірювань 100	ІЦІ ЦА (n = 20) Кількість вимірювань 100
Зовнішній діаметр D1 (мкм)	102,10* (85,45; 134,08)	89,71* \mathfrak{z} (69,19; 106,86)	105,02* (93,57; 120,84)
Внутрішній діаметр D2 (мкм)	66,03* (54,42; 88,07)	61,01* \mathfrak{z} (44,20; 69,87)	68,63* (59,67; 81,69)
Товщина стінки Tw (мкм)	18,10* (13,21; 22,14)	13,70* \mathfrak{z} (11,60; 18,84)	16,78* (13,96; 20,73)
Зовнішній фактор форми F1	0,27 \bullet (0,25; 0,30)	0,27 (0,25; 0,29)	0,29* (0,27; 0,30)
Внутрішній фактор форми F2	0,27 \bullet (0,24; 0,29)	0,26* (0,23; 0,28)	0,28 (0,26; 0,30)
Індекс Вогенворта iW (%)	127,63* \bullet (96,14; 172,25)	118,92* (90,02; 174,95)	104,24* (90,67; 136,99)
Індекс Керногана iK (%)	25,48* (20,21; 32,50)	25,94* (20,37; 35,54)	24,34* (21,10; 29,01)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. \bullet – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ДІЕП ($p < 0,05$);

Примітка 3. \mathfrak{z} – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ІЦІ ЦД ($p < 0,05$).

Показник внутрішнього фактора форми F2 мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД складав 0,27 (0,24; 0,29) і не мав достовірної різниці ($p > 0,05$) з групою ЦД 2 типу (в якій F2 становив 0,26 (0,23; 0,28)). Внутрішній фактор форми мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД був достовірно ($p < 0,05$) на 3,6 % зменшеним, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, в якій від дорівнював 0,28 (0,26; 0,30) (табл. 5.1).

Індекс Вогенворта (iW) мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД складав 127,63 (96,14; 172,25) % і був не значно вищим, ніж в групі ЦД 2 типу (в якій він дорівнював 118,92 (90,02; 174,95) %), а також достовірно ($p < 0,05$) на 22,45 % вищим в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, в якій він складав 104,24 (90,67; 136,99) % (див. табл. 5.1). Індекс Керногана (iK) мікросудин м'якої мозкової оболонки в групі ІЦІ ЦД дорівнював 25,48 (20,21; 32,50) % і достовірно не відрізнявся від аналогічного показника групи ЦД 2 типу (в якій iK становив 25,94 (20,37; 35,54) %). В групі ІЦІ ЦА iK дорівнював 24,34 (21,01; 29,01) %, між значеннями індекса Керногана в групах ІЦІ ЦА та ІЦІ ЦД достовірної різниці не встановлено ($p > 0,05$) (див. табл. 5.1).

Зовнішній діаметр ($D1$) артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД складав 77,82 (69,60; 88,85) мкм і був достовірно ($p < 0,05$) на 13,13 % більшим, ніж в групі ЦД 2 типу (в якій $D1$ становив 68,79 (60,20; 78,65) мкм) (табл. 5.2). Показник $D1$ в групі ІЦІ ЦД був достовірно ($p < 0,05$) на 7,07 % більшим, ніж в групі ІЦІ ЦА (в якій $D1$ складав 72,68 (62,59; 84,56) мкм) (табл. 5.2).

Внутрішній діаметр ($D2$) артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 48,99 (41,09; 56,75) мкм, в групі ЦД 2 типу складав 44,70 (36,95; 53,94) мкм, в групі ІЦІ ЦА становив 48,35 (41,16; 56,22) мкм (табл. 5.2). В групі ІЦІ ЦД внутрішній діаметр ($D2$) артеріол кори головного мозку достовірно не відрізнявся від аналогічного показника групи ІЦІ ЦА ($p > 0,05$), але він був достовірно ($p < 0,05$) на 9,6 % більшим, ніж в групі ЦД 2 типу (табл. 5.2).

Товщина стінки T_w коркових мікросудин в групі ІЦІ ЦД складала 14,52 (11,82; 17,12) мкм, в групі ЦД 2 типу становила 11,36 (9,85; 13,43) мкм, в групі ІЦІ ЦА – 12,28 (10,34; 14,62) мкм (табл. 5.2). Показник товщини стінки мікросудин кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 27,82 % в порівнянні з групою ЦД 2 типу. В групі ІЦІ ЦД товщина стінки коркових судин достовірно більше ніж в групі ІЦІ ЦА на 18,21 % ($p < 0,05$).

Показник зовнішнього фактора форми $F1$ артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД становив 0,28 (0,26; 0,30), в групі ЦД 2 типу – 0,28 (0,25; 0,29), в

групі ІЦІ ЦА F1 дорівнював 0,29 (0,27; 0,30) мкм (табл. 5.2). F1 артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД мав тенденцію до зниження при порівнянні з групою ІЦІ ЦА, але ця різниця статистично не значна ($p > 0,05$), а також встановлено, що цей показник в групі ІЦІ ЦД і групі ЦД 2 типу майже не відрізнявся. Внутрішній фактор форми F2 артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 0,28 (0,25; 0,29), в групі ЦД 2 типу складав 0,27 (0,24; 0,28), групі ІЦІ ЦА – 0,29 (0,26; 0,30). Внутрішній фактор форми при ІЦІ ЦД був достовірно ($p < 0,05$) на 3,45 % нижчим, ніж в групі ІЦІ ЦА (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Морфометричні параметри артеріол кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу в групах померлих хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), Me (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	Група ІЦІ ЦД (n = 20) Кількість вимірювань 100	Група ЦД 2 типу (n = 20) Кількість вимірювань 100	Група ІЦІ ЦА (n = 20) Кількість вимірювань 100
Зовнішній діаметр D1 (мкм)	77,82*• (69,60; 88,85)	68,79*• (60,20; 78,65)	72,68* (62,59; 84,56)
Внутрішній діаметр D2 (мкм)	48,99 (41,09; 56,75)	44,70• (36,95; 53,94)	48,35 (41,16; 56,22)
Товщина стінки Tw (мкм)	14,52*• (11,82; 17,12)	11,36*• (9,85; 13,43)	12,28* (10,34; 14,62)
Зовнішній фактор форми F1	0,28 (0,26; 0,30)	0,28* (0,25; 0,29)	0,29 (0,27; 0,30)
Внутрішній фактор форми F2	0,28• (0,25; 0,29)	0,27* (0,24; 0,28)	0,29 (0,26; 0,30)
Індекс Вогенворта iW (%)	146,14*• (116,77; 202,86)	133,08*• (99,14; 173,15)	121,38* (98,11; 158,06)
Індекс Керногана iK (%)	28,45* (23,61; 37,02)	26,42* (22,28; 32,94)	24,56* (21,58; 30,32)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. • – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ДІЕП ($p < 0,05$);

Примітка 3. • – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ІЦІ ЦД ($p < 0,05$);

Показник індекса Вогенворта (iW) артеріол кори в групі ІЦІ ЦД дорівнював 146,14 (116,77; 202,86) %, в групі ЦД 2 типу – 133,08 (99,14; 173,15) %, в групі ІЦІ ЦА – 121,38 (98,11; 158,06) % (див. табл. 5.2). В групі ІЦІ ЦД індекс Вогенворта коркових артеріол статистично достовірно ($p < 0,05$) вищий на 20,4 %, ніж в групі ІЦІ ЦА, та на 9,81 % вищий, ніж в групі ЦД 2 типу.

Індекс Керногана (iK) артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД складав 28,45 (23,61; 37,02) %, в групі ЦД 2 типу – 26,42 (22,28; 32,94) %, групі ІЦІ ЦА – 24,56 (21,58; 30,32) %, (див. табл. 5.2). Індекс Керногана артеріол кори головного мозку групі ІЦІ ЦД статистично достовірно ($p < 0,05$) на 15,85 % вищий, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, і має статистично не достовірну ($p > 0,05$) тенденцію до збільшення в порівнянні з групою ЦД 2 типу.

Зовнішній діаметр $D1$ капілярів кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 7,83 (6,78; 9,21), в групі ЦД 2 типу складав 7,72 (6,86; 9,05) мкм, в групі ІЦІ ЦА – 7,47 (6,75; 8,55) мкм (табл. 5.3). Між групами порівняння не встановлено статистично значущої різниці ($p > 0,05$), але при ІЦІ ЦД зовнішній діаметр капілярів був найбільшим. Внутрішній діаметр $D2$ капілярів кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД складав 5,61 (4,84; 6,35) мкм, в групі ЦД 2 типу становив 5,44 (4,55; 6,59) мкм, в групі ІЦІ ЦА – 5,64 (4,82; 6,30) мкм (табл. 5.3). Достовірної різниці між цим показником капілярів в групі ІЦІ ЦД, ЦД 2 типу та ІЦІ ЦА не виявлено.

Товщина стінки Tw капілярів кори в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 1,09 (0,88; 1,32) мкм, в групі ЦД 2 типу становила 1,11 (0,95; 1,36) мкм, в групі ІЦІ ЦА – 0,96 (0,81; 1,18) мкм (табл. 5.3). Показник Tw капілярів кори в групі ІЦІ ЦД достовірно ($p < 0,05$) більше на 12,5 %, ніж групі ІЦІ ЦА, і не відрізняється від групи ЦД 2 типу. Зовнішній фактор форми $F1$ коркових капілярів при ІЦІ ЦД складав 0,91 (0,88; 0,94) (табл. 5.3) В порівнянні з групою ЦД 2 типу зовнішній фактор форми в групі ІЦІ ЦД мав тенденцію до збільшення ($F1$ в групі ЦД – 0,89 (0,85; 0,94)). В групі ІЦІ ЦА ($F1$ 0,92 (0,89; 0,94)) відмічається не достовірне збільшення зовнішнього фактора форми ($p > 0,05$) в порівнянні з групою ІЦІ ЦД.

Таблиця 5.3 – Морфометричні параметри капілярів кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу в групах померлих хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі цукрового діабету 2 типу (ЦД), Me (Q1; Q2)

Морфометричні параметри	Група ІЦІ ЦД (n = 20) Кількість вимірювань 100	Група ЦД 2 типу (n = 20) Кількість вимірювань 100	Група ІЦІ ЦА (n = 20) Кількість вимірювань 100
Зовнішній діаметр D1 (мкм)	7,83 (6,78; 9,21)	7,72* (6,86; 9,05)	7,47 (6,75; 8,55)
Внутрішній діаметр D2 (мкм)	5,61* (4,84; 6,35)	5,44* (4,55; 6,59)	5,64* (4,82; 6,30)
Товщина стінки Tw (мкм)	1,09*• (0,88; 1,32)	1,11* (0,95; 1,36)	0,96* (0,81; 1,18)
Зовнішній фактор форми F1	0,91 (0,88; 0,94)	0,89* (0,85; 0,94)	0,92 (0,89; 0,94)
Внутрішній фактор форми F2	0,88• (0,83; 0,92)	0,90 (0,85; 0,92)	0,91 (0,87; 0,93)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. • – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ДІЕП ($p < 0,05$);

Примітка 3. ✖ – статистично достовірні відмінності між групами ЦД 2т і ІЦІ ЦД ($p < 0,05$);

Внутрішній фактор форми F2 капілярів кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 0,88 (0,83; 0,92), в групі ЦД 2 типу – 0,90 (0,85; 0,92), в групі ІЦІ ЦА складав 0,91 (0,87; 0,93) (табл. 5.3). Внутрішній фактор форми капілярів кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД достовірно ($p < 0,05$) знижений на 3,3 % в порівнянні з групою ІЦІ ЦА і не відрізнявся в порівнянні з групою ЦД 2 типу.

5.3 Імуногістохімічна характеристика мікросудин кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та на церебральний атеросклероз

Параметри експресії імуногістохімічних маркерів, які характеризують зміни мікросудин та периваскулярних тканин кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу викладена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4 – Порівняльна характеристика експресії імуногістохімічних маркерів, які характеризують зміни мікросудин та периваскулярних тканин кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД) і в групі цукрового діабету 2 типу, без інфаркту (ІЦД 2 типу), Me (Q1; Q2)

Параметри ІГХ маркерів	Локалізація	Показник експресії ІГХ маркерів в групах дослідження		
		Група ІЦІ ЦД (n = 10)	Група ІЦД 2 типу (n = 10)	Група ІЦІ ЦА (n = 10)
Відносна площа експресії CD31	кора	1,18* (0,85; 1,58)	1,09* (0,75; 1,38)	0,91* (0,74; 1,17)
	ММО	1,48* ● (1,17; 2,17)	0,91 (0,47; 1,36)	1,43* (0,72; 2,41)
Відносна площа експресії CD105	кора	0,50* (0,37; 0,69)	0,43* (0,27; 0,74)	0,49 (0,22; 0,74)
	ММО	0,87* ● ● (0,53; 1,07)	0,49* (0,38; 0,73)	0,47* (0,25; 0,76)
Рівень експресії Ki-67	кора	6,08* ● (3,95; 8,85)	5,47* (3,64; 6,85)	4,23* (2,00; 5,46)
	ММО	14,72* ● (7,14; 23,08)	12,06* (7,50; 16,13)	8,47* (3,70; 15,63)
Рівень експресії Caspase-3	кора	8,82* ● (7,46; 11,86)	7,57* (5,10; 9,33)	7,55* (6,02; 9,68)
	ММО	16,68* (10,00; 25,00)	11,15* (6,67; 18,37)	14,29* (11,43; 18,75)
Відносна площа експресії Collagen-IV	кора	1,45* ● (1,07; 1,84)	1,86* (1,51; 2,60)	1,20* (0,92; 1,95)
	ММО	2,56 ● ● (1,39; 3,46)	3,22* (2,56; 4,29)	3,79* (2,43; 5,91)
Відносна площа експресії VEGF	кора	1,63* ● ● (1,17; 2,10)	1,00* (0,70; 1,63)	1,24* (0,82; 1,67)
	ММО	1,57* ● ● (1,13; 2,15)	1,00 (0,35; 1,53)	1,21* (0,93; 1,70)
Відносна площа експресії VEGFR-2	кора	3,55* ● ● (2,80; 4,25)	1,15 (0,58; 1,78)	1,74* (1,23; 2,15)
	ММО	2,30* ● ● (1,78; 4,04)	1,60* (1,02; 2,65)	1,59* (1,11; 1,96)
Відносна площа експресії MMP-9	кора	1,23* ● ● (0,70; 2,22)	0,83* (1,03; 0,83)	1,05* (0,50; 1,25)
	ММО	2,26* ● ● (1,71; 2,45)	1,63 (1,19; 2,43)	1,52* (1,95; 1,42)
Відносна площа експресії TIMP-1	кора	0,23* ● (0,31; 0,20)	0,28* (0,20; 0,55)	0,22* (0,17; 0,31)
	ММО	0,13 (0,08; 0,19)	0,11 (0,05; 0,18)	0,15* (0,10; 0,22)
MMP9/ TIMP-1	кора	5,26* ● ● (3,18; 11,99)	2,73* (1,67; 4,64)	4,06* (1,98; 6,77)
	ММО	18,55* ● (10,91; 28,48)	20,22* (11,99; 31,27)	9,96* (6,02; 17,05)

Примітка 1. * – статистично достовірні відмінності від групи умовного контролю ($p < 0,05$);

Примітка 2. ● – статистично достовірні відмінності між групами ІЦД 2т і ДІЕП ($p < 0,05$);

Примітка 3. ● – статистично достовірні відмінності між групами ІЦД 2т і ІЦІ ЦД ($p < 0,05$);

Мембранно-цитоплазматична експресія CD31 виявлена в ендотелії судин м'якої мозкової оболонки, та дрібних артерій, артеріол і капілярів кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом (рис. 5.12, 5.13). Відносна площа експресії CD31 в судинах ММО та кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД складала 1,48 (1,17; 2,17) % і 1,18 (0,85; 1,58) % (див. табл. 5.4). Між групою ЦД 2 типу (0,91 (0,47; 1,36) % і 1,09 (0,75; 1,38) %) та ІЦІ ЦД встановлено статистично достовірне зростання цього показника в ММО в групі ІЦІ ЦД на 62,64 %, в корі головного мозку при ІЦІ ЦД відмічалось незначне зростання площі експресії CD31 в порівнянні з групою ЦД 2 типу (рис. 5.14). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії CD31 в судинах ММО та кори головного мозку дорівнювала 1,43 (0,72; 2,41) % і 0,91 (0,74; 1,17) %, відповідно. Достовірної різниці між групами ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА не встановлено ($p > 0,05$), мала місце лише тенденція до збільшення площі експресії CD31 в судинах м'якої мозкової оболонки та кори головного мозку при ІЦІ ЦД (рис. 5.15). Визначена за площею експресії CD31 щільність капілярів в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД становила 25,00 (23,00; 29,00), що на 13,64 % більше, ніж в групі умовного контролю, де цей показник дорівнював 22,00 (19,00; 24,00). При порівнянні групи ІЦІ ЦД та ЦД 2 типу визначалося недостовірне зниження щільності капілярів кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД (28,00 (24,00; 31,00)). В групі ІЦІ ЦА кількість CD31+ капілярів в стандартизованому полі зору становила 23,00 (21,00; 27,00), достовірної різниці між групами ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА не встановлено ($p > 0,05$) (рис. 5.16).

За результатами ІГХ дослідження виявлено, що мембранна експресія CD105 визначалася на люмінальній поверхні ендотелію судин м'якої оболонки та судин кори головного мозку (рис. 5.17, 5.18). В м'якій оболонці головного мозку відносна площа експресії CD105 в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 0,87 (0,53; 1,07) %, що статистично достовірно більше на 77,55 % в порівнянні з групою ЦД 2 типу (0,49 (0,38; 0,73) %). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії CD105 дорівнювала 0,47 (0,25; 0,76) % (табл. 5.4). Площа експресії CD105 в групі ІЦІ ЦД статистично достовірно ($p < 0,05$) вище в порівнянні з ІЦІ ЦА на 83,86 % (рис. 5.19).

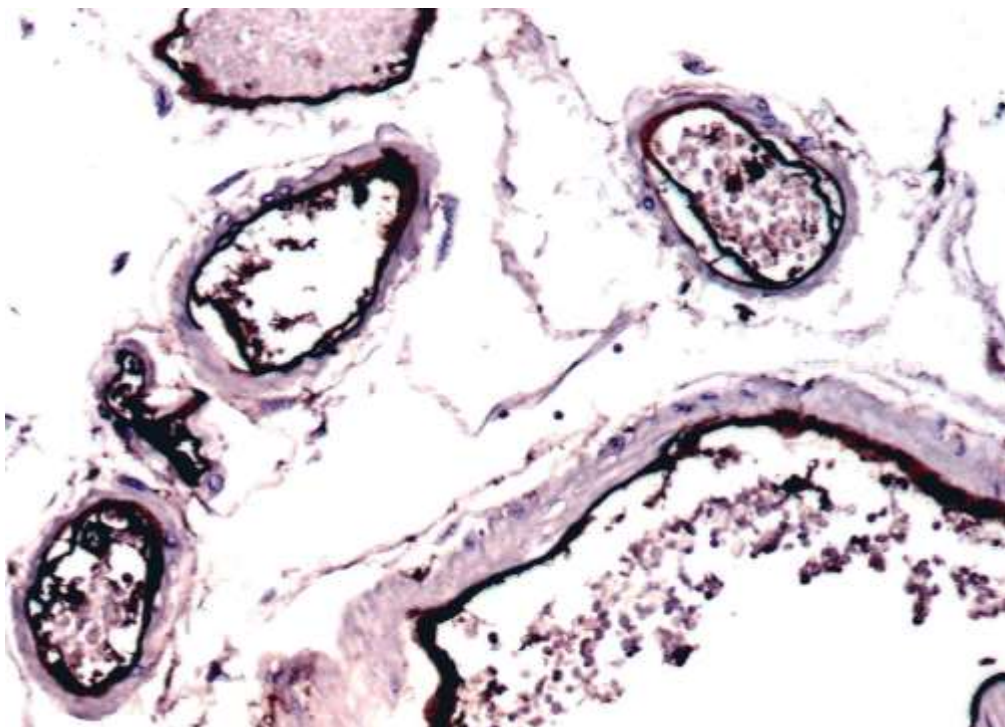


Рисунок 5.12 – Експресія CD31 в судинах м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Мо *a-Hu CD31*, Ab-1 Clone JC/70A. Зб.: × 200.

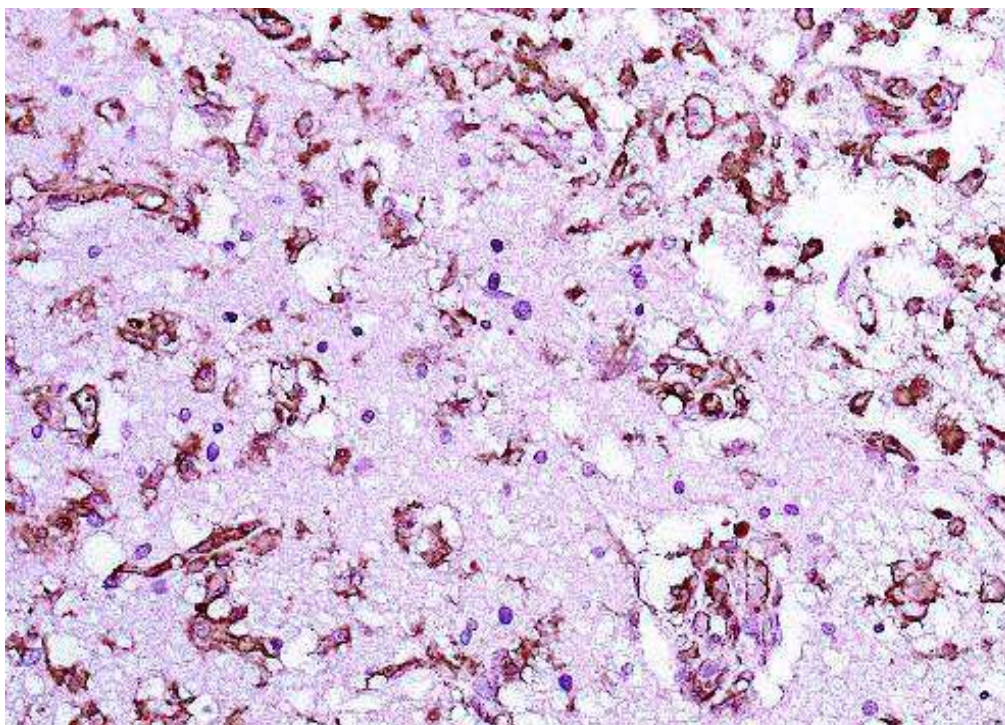


Рисунок 5.13 – Експресія CD31 в судинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Мо *a-Hu CD31*, Ab-1, Clone JC/70A. Зб.: × 200.

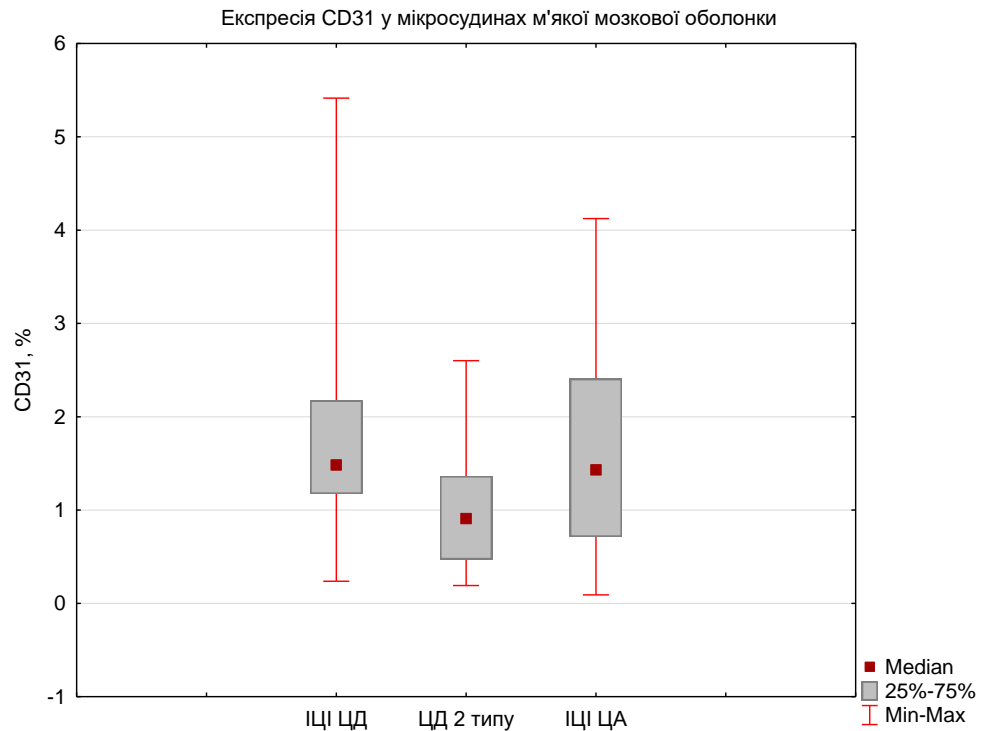


Рисунок 5.14 – Порівняння відносної площі експресії CD31 в судинах м'якої мозкової оболонки над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

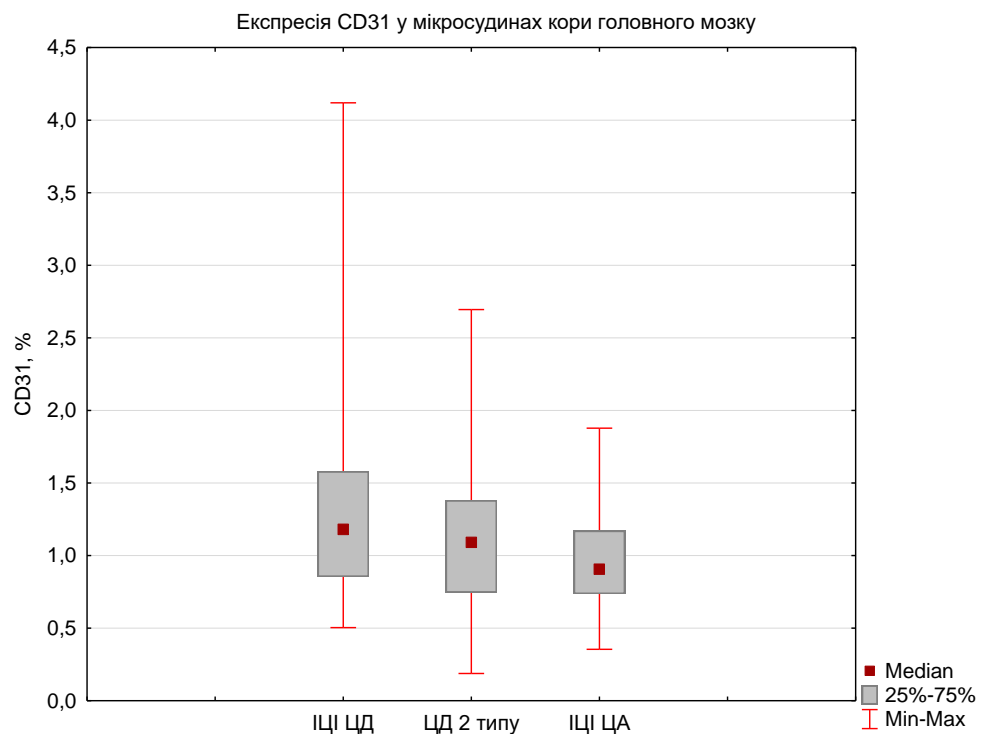


Рисунок 5.15 – Порівняння відносної площі експресії CD31 в судинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

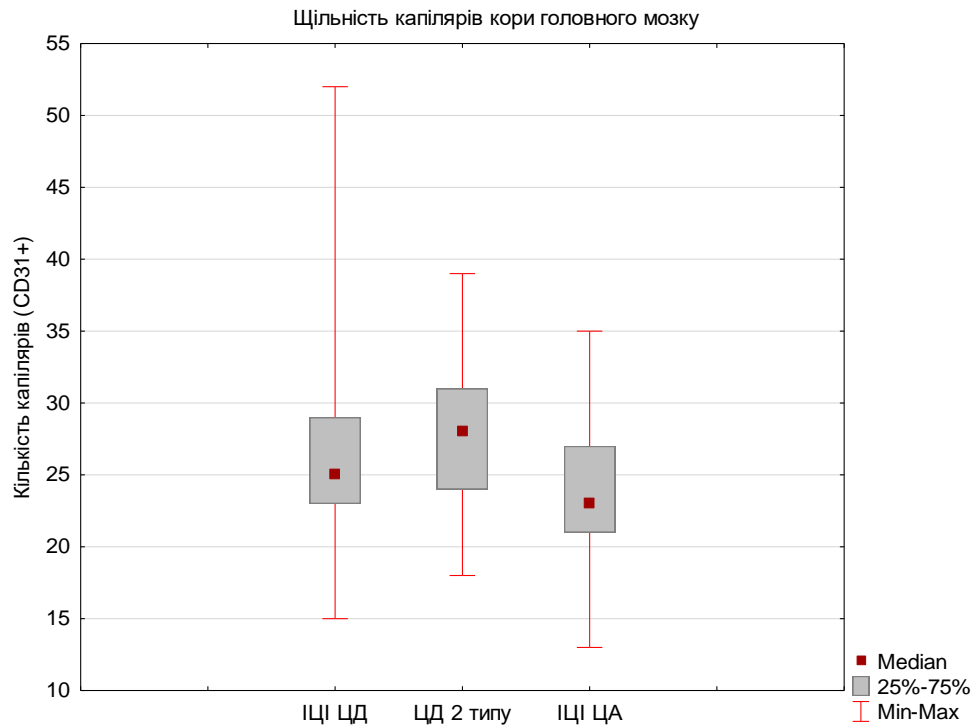


Рисунок 5.16 – Порівняння показників щільності капілярів кори головного мозку, оцінених за експресією CD31 над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

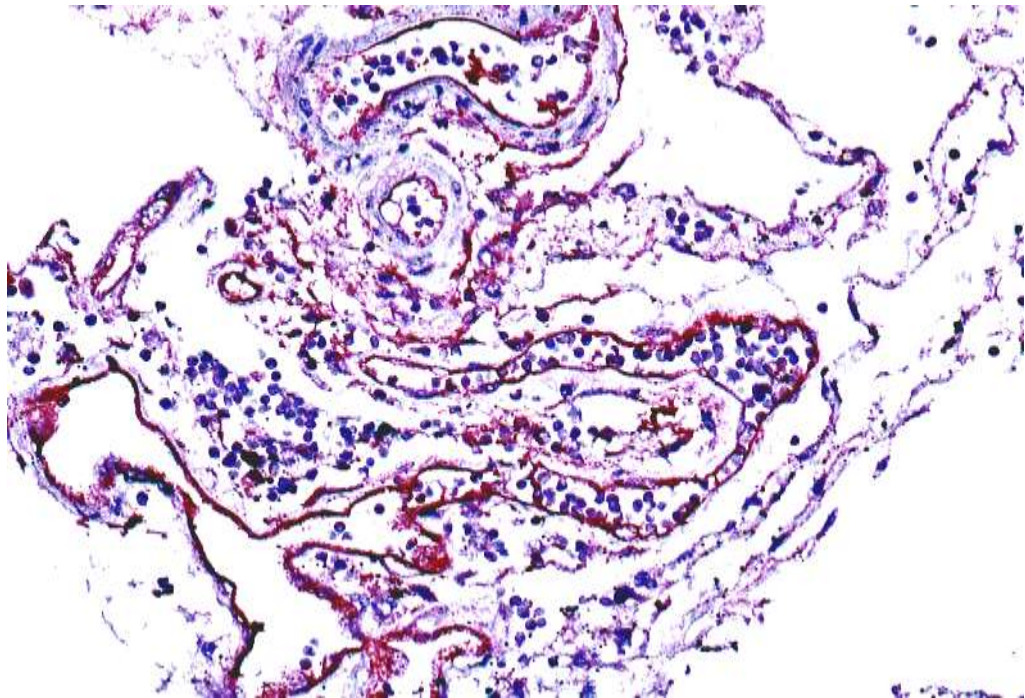


Рисунок 5.17 – Експресія CD105 в судинах м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu CD105 Endoglin, Clone: SN6h1*. Зб.: $\times 200$.

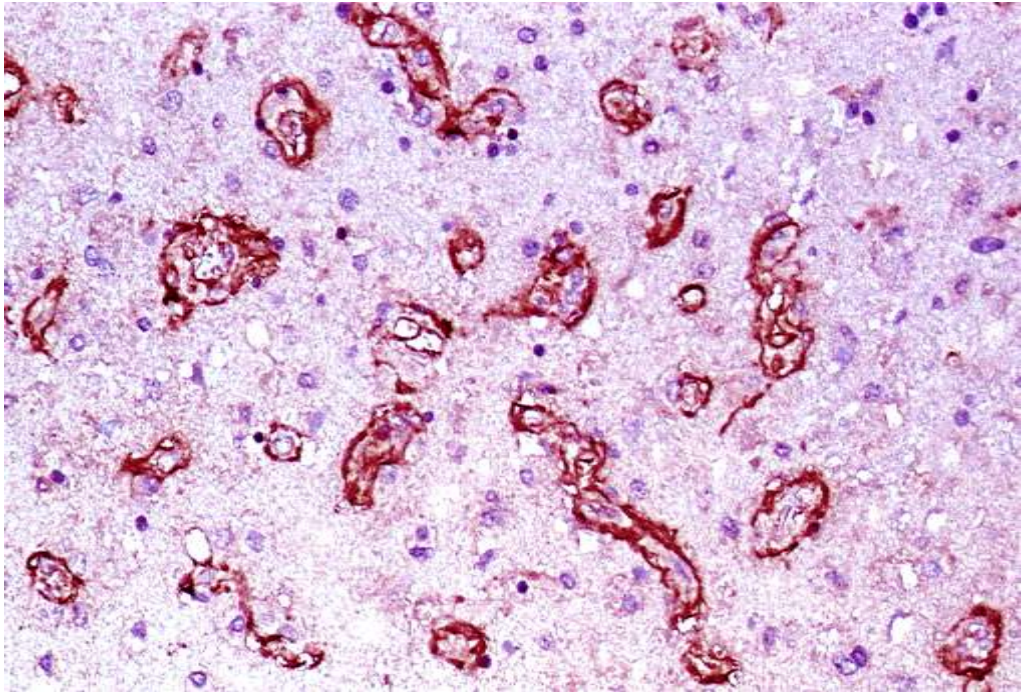


Рисунок 5.18 – Експресія CD105 в судинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu CD105 Endoglin, Clone SN6h1*. Зб.: × 200.

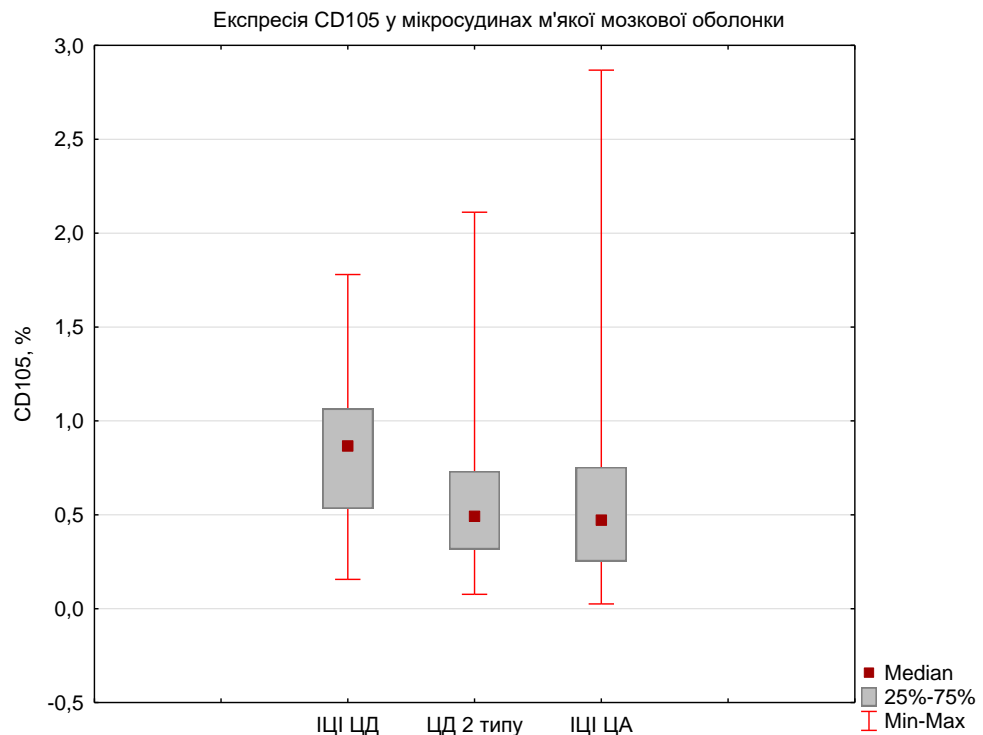


Рисунок 5.19 – Порівняння відносної площі експресії CD105 в судинах м'якої мозкової оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

Відносна площа експресії CD105 у корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД складала 0,50 (0,37; 0,69) %. За результатами порівняльного аналізу між групою ІЦІ ЦД і ЦД 2 типу (0,43 (0,27; 0,74) %), статистичної різниці не встановлено, але відмічалася тенденція до зростання цього показника в групі ІЦІ ЦД. Відносна площа експресії CD105 у корі головного мозку групі ІЦІ ЦА дорівнювала 0,49 (0,22; 0,74) % (див. табл. 5.4). Не виявлено статистичної різниці між групами ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА, хоча при ІЦІ ЦД цей показник серед груп порівняння був найбільшим (рис. 5.20).

У групах дослідження встановлена ядерна експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 в клітинах м'якої оболонки мозку та в ендотелії судин і в нейроглії кори головного мозку. До уваги брали лише експресію в клітинах мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку (рис. 5.21: А,Б).

Рівень експресії Ki-67 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 14,72 (7,14; 23,08) %. При порівнянні рівня експресії Ki-67 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки головного мозку в групі ІЦІ ЦД та групі ЦД 2 типу (12,06 (7,50; 16,13) %) не встановлено статистично значної різниці (див.табл. 5.4). За результатом порівняльного аналізу встановлено, що при ІЦІ ЦД рівень експресії Ki-67 в піальній оболонці статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 73,86 % ніж в групі ІЦІ ЦА (8,47 (3,70; 15,62) %) (рис. 5.22).

Рівень експресії Ki-67 у мікросудинах кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 6,08 (3,95; 8,85) %, що статистично не відрізнялося від рівня експресії Ki-67 у мікросудинах кори головного мозку в групі ЦД 2 типу (5,47 (3,64; 6,85) %). В групі ІЦІ ЦА рівень експресії Ki-67 у мікросудинах кори головного мозку дорівнював 4,23 (2,00; 5,46) % (див.табл. 5.4). Встановлено, що при ІЦІ ЦД рівень експресії Ki-67 в корі головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 28,22 % в порівнянні з групою ІЦІ ЦА (рис. 5.23).

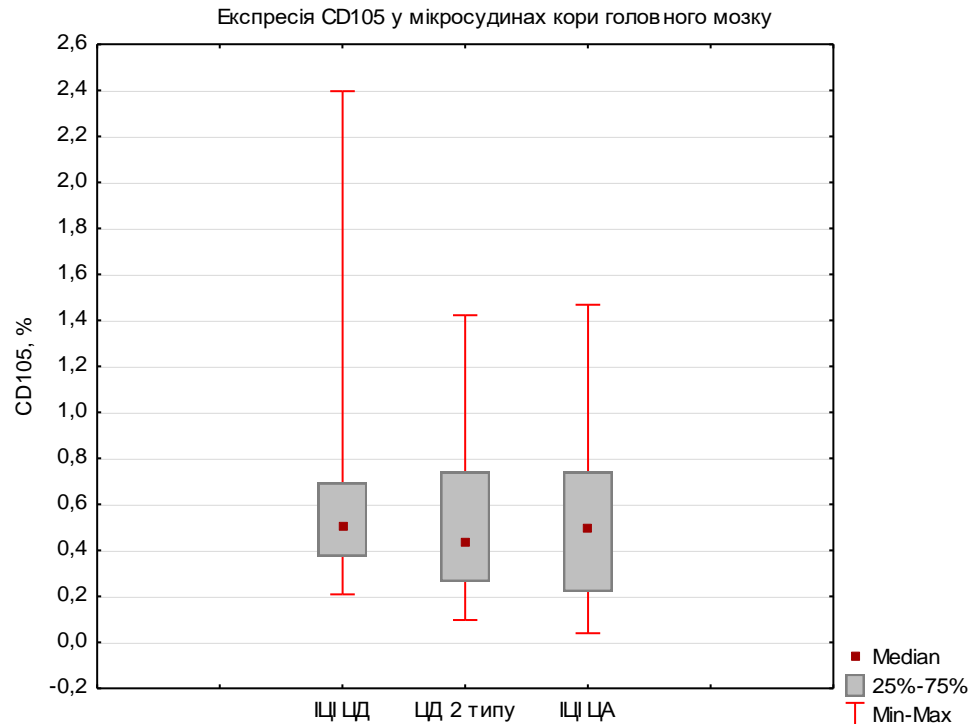


Рисунок 5.20 – Порівняння відносної площі експресії CD105 в судинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

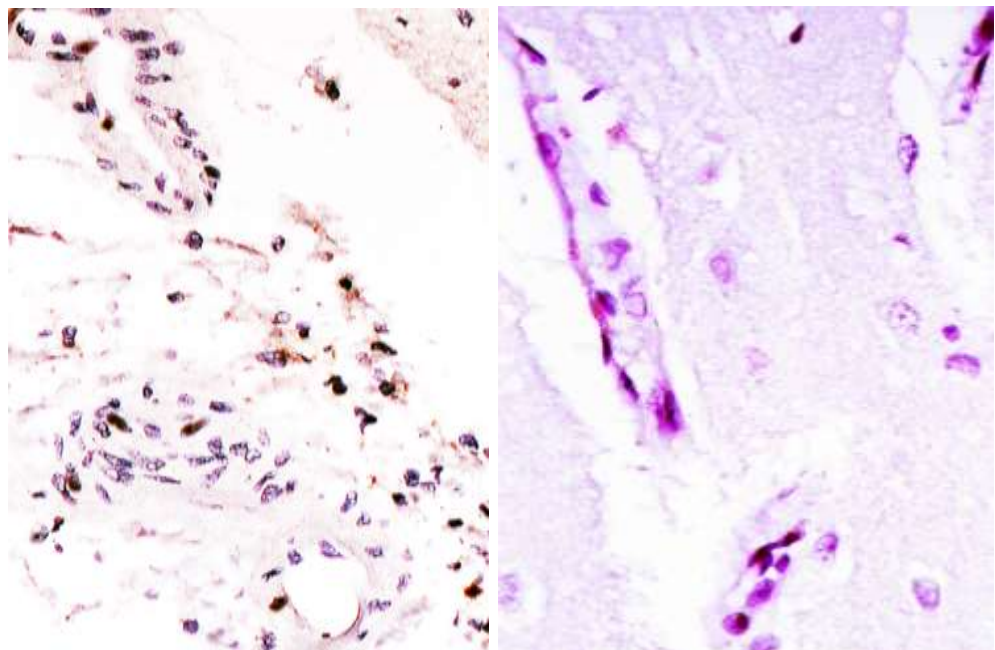


Рисунок 5.21 – Експресія Ki-67 над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу: А - в судинах м'якої оболонки головного мозку; Б - в судинах кори головного мозку. Мо a-Hu Ki-67, Clone SP6. Мо a-Hu Ki-67, Clone SP6. Зб.: А× 200, Б × 400.

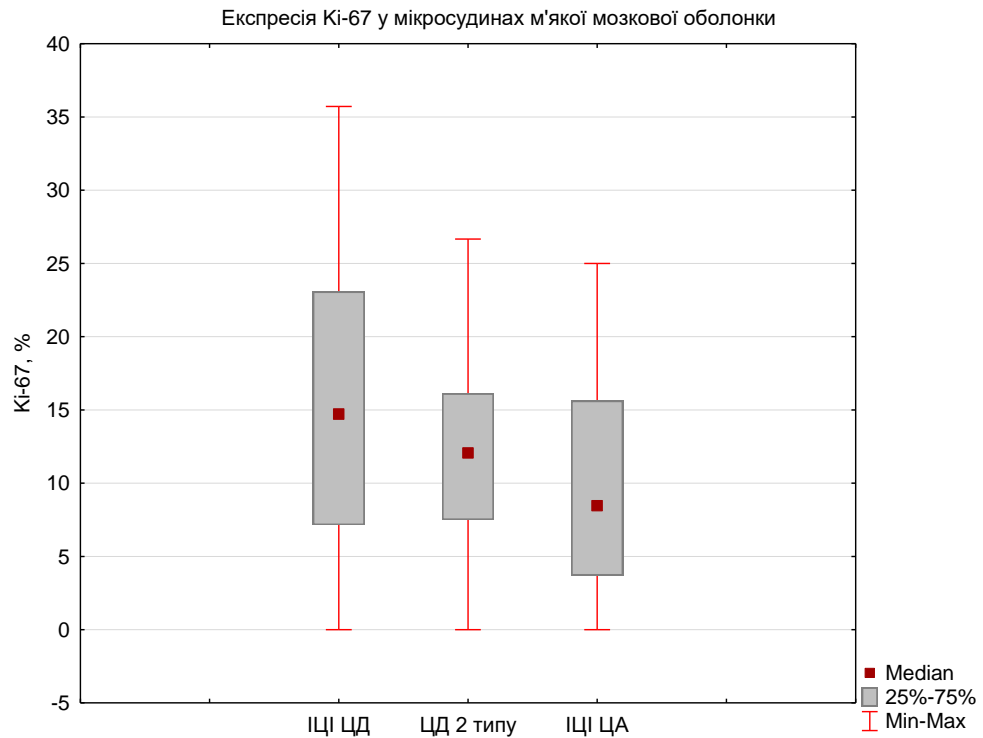


Рисунок 5.22 – Порівняння рівня експресії Ki-67 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

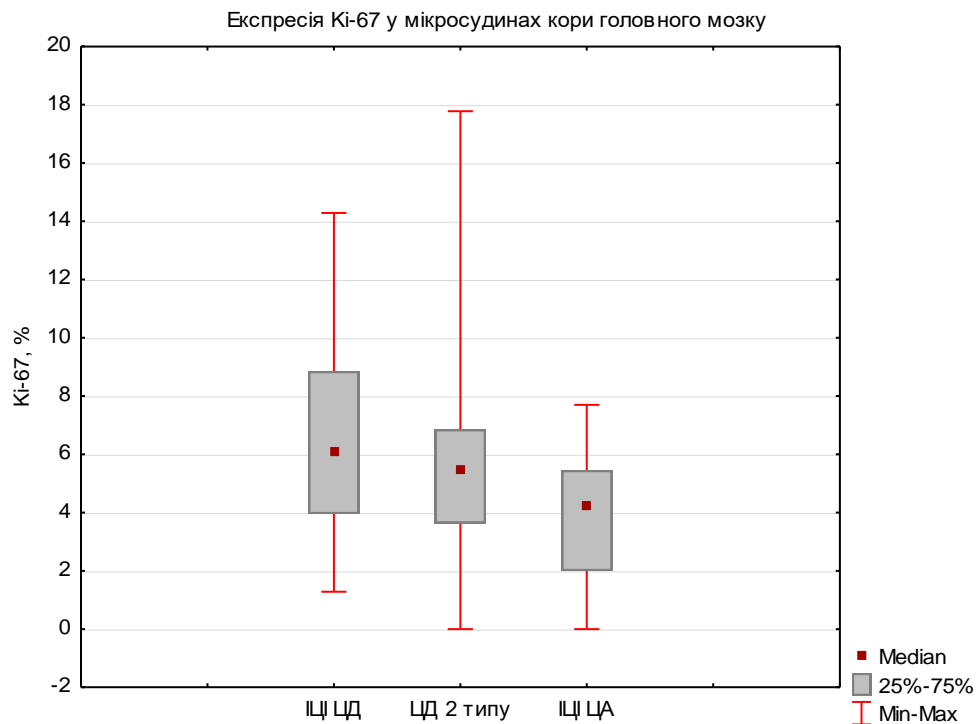


Рисунок 5.23 – Порівняння рівня експресії Ki-67 в мікросудинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

Встановлено, що цитоплазматично-ядерна експресія Caspase-3 має місце в клітинах м'якої оболонки головного мозку та в ендотелії судин і в нейроглії кори головного мозку (рис. 5.24, 5.25). До уваги брали лише експресію в клітинах мікросудин м'якої оболонки та кори головного мозку.

Рівень експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнював 16,68 (10,00; 25,00) % і достовірно не відрізнявся від рівня експресії каспази-3 в групі ЦД 2 типу, де цей показник дорівнював 11,15 (6,67; 18,37) %, а також достовірно не відрізнявся від рівня експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої оболонки головного мозку в групі ІЦІ ЦА, в якій він складав 14,29 (11,43; 18,75) % (див. табл. 5.4), (рис. 5.26).

Рівень експресії Caspase-3 у мікросудинах кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД становив 8,82 (7,46; 11,86) %, що статистично достовірно більше на 16,57 % цього показника в групі ЦД 2 типу (7,57 (5,10; 9,33) %). В групі ІЦІ ЦА рівень експресії Caspase-3 в судинах кори головного мозку складав 7,55 (6,02; 9,68) % (див.табл. 5.4) і не мав достовірної ($p > 0,05$) різниці з групою ІЦІ ЦА (рис. 5.27).

Встановлено, що експресія колагену IV типу має місце в базальних мембранах мікросудин кори головного мозку і м'якої оболонки мозку, та в сполучній тканині м'якої оболонки мозку (рис. рис. 5.28, 5.29).

Відносна площа експресії колагену IV в м'якій оболонці головного мозку в групі ІЦІ ЦА становила 3,79 (2,43; 5,91) %, групі ІЦІ ЦД дорівнювала 2,56 (1,39; 3,46) % і була достовірно ($p < 0,05$) нижчою на 32,4 %, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, і на 20,5 % нижчою, в порівнянні з групою ЦД 2 типу (3,22 (2,56; 4,29) %) (див. табл. 5.4), (рис.5.30).

Площа експресії колагену IV типу в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 1,45 (1,07; 1,84) % і була достовірно меншою на 22,04 %, ніж в групі ЦД 2 типу, де вона становила 1,86 (1,51; 2,60) %. В групі ІЦІ ЦА площа експресії колагену IV типу в корі головного мозку складала 1,20 (0,92; 1,95) % (див. табл. 5.4) і була недостовірно ($p > 0,05$) нижчою, ніж в групі ІЦІ ЦД (рис. 5.31).

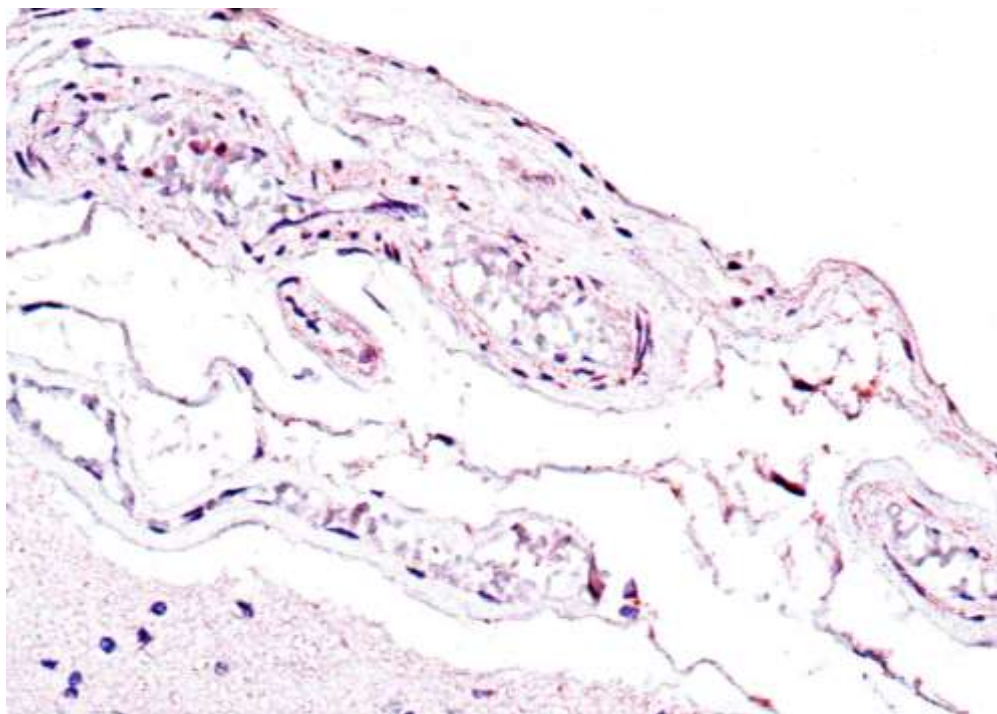


Рисунок 5.24 – Експресія Caspase-3 у мікросудинах м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на церебральний атеросклероз. Мо *a-Hu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, Clone 3CSP03*. Зб.: × 200.

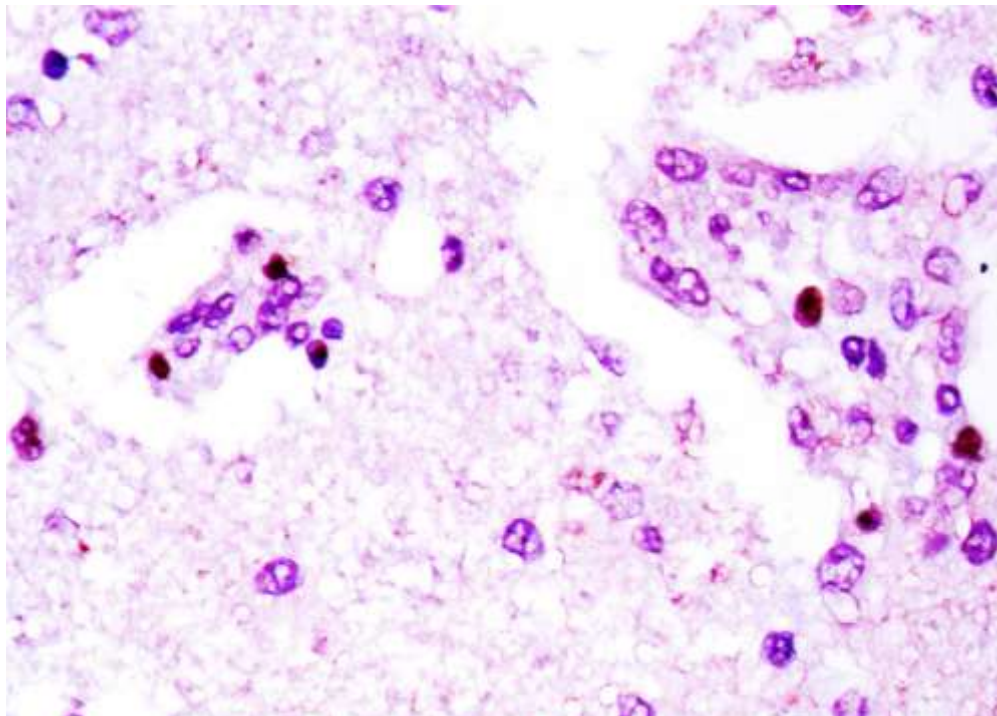


Рисунок 5.25 – Експресія Caspase-3 у мікросудинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Мо *a-Hu Caspase 3 (CPP32) Ab-3, Clone 3CSP03*. Зб.: × 400.

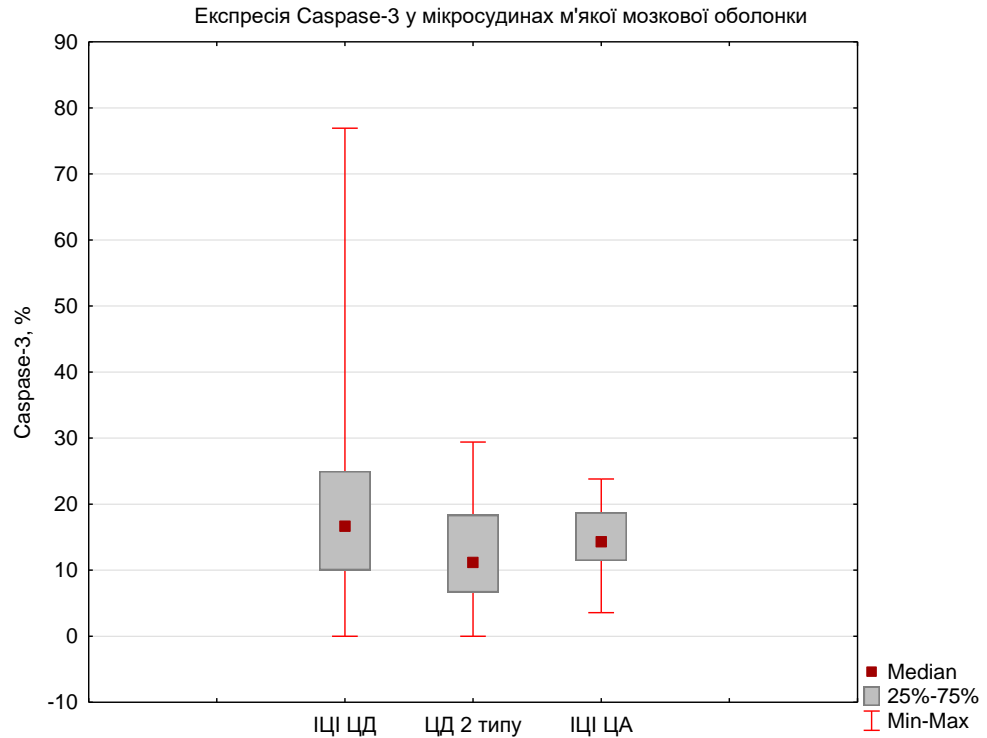


Рисунок 5.26 – Порівняння рівня експресії Caspase-3 в мікросудинах м'якої мозкової оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

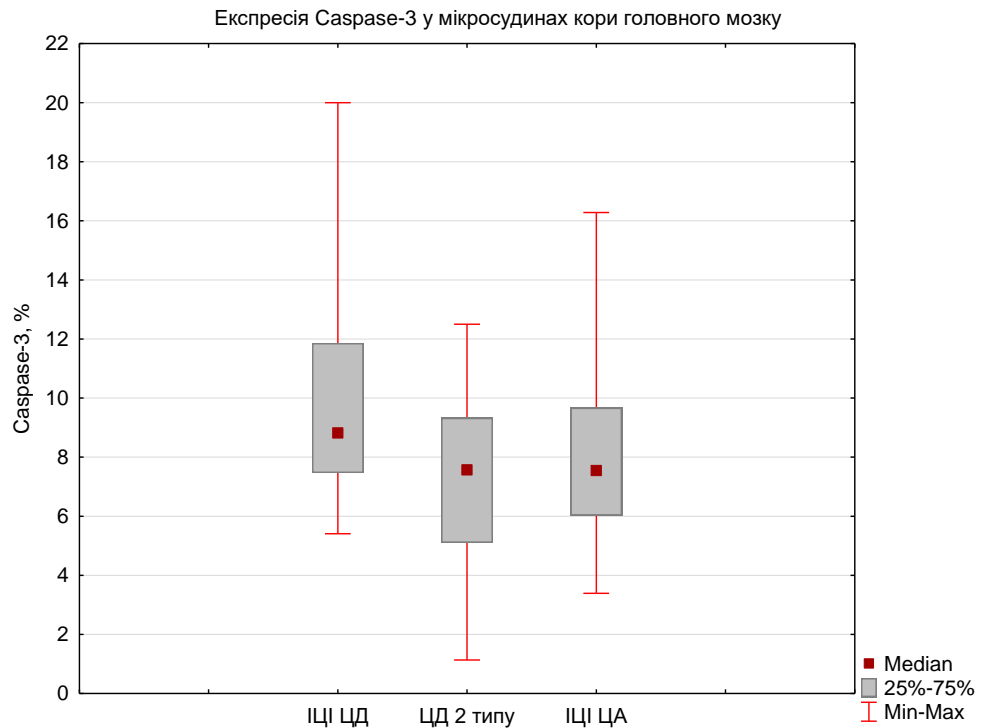


Рисунок 5.27 – Порівняння рівня експресії Caspase-3 в мікросудинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

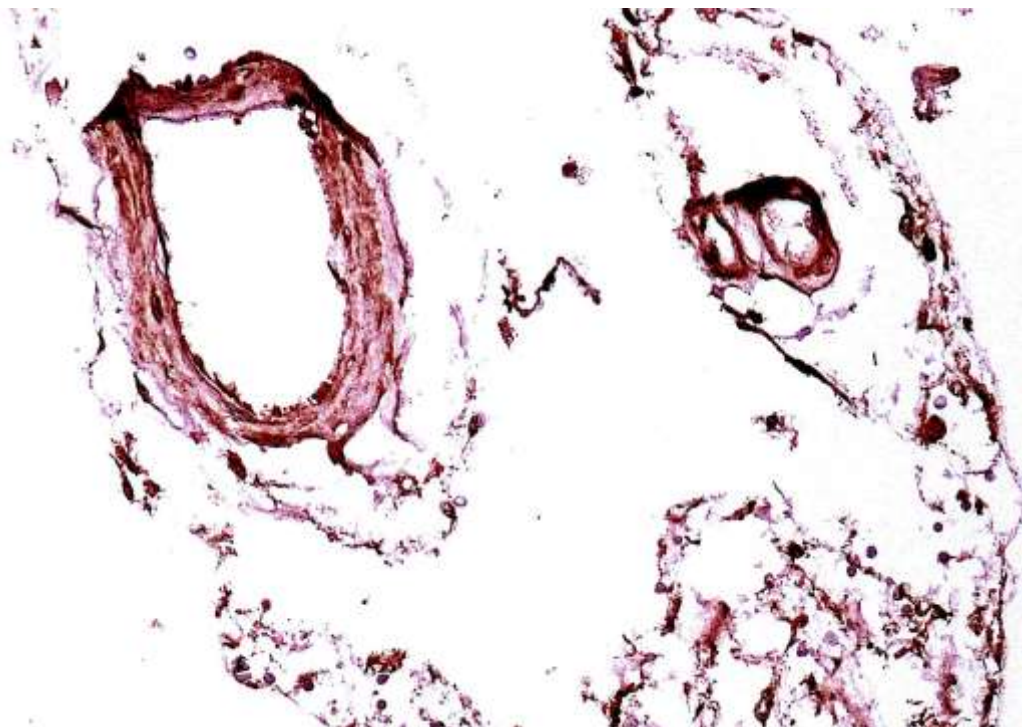


Рисунок 5.28 – Експресія колагену IV типу у мікросудинах м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22. Зб.: × 200.*

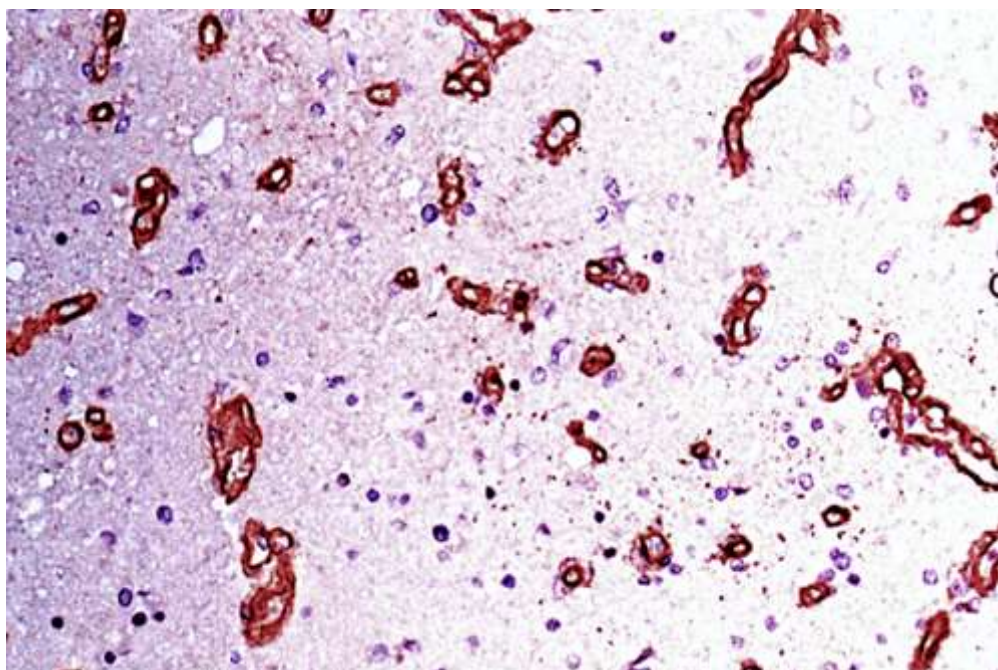


Рисунок 5.29 – Експресія колагену IV типу в мікросудинах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22. Зб.: × 200.*

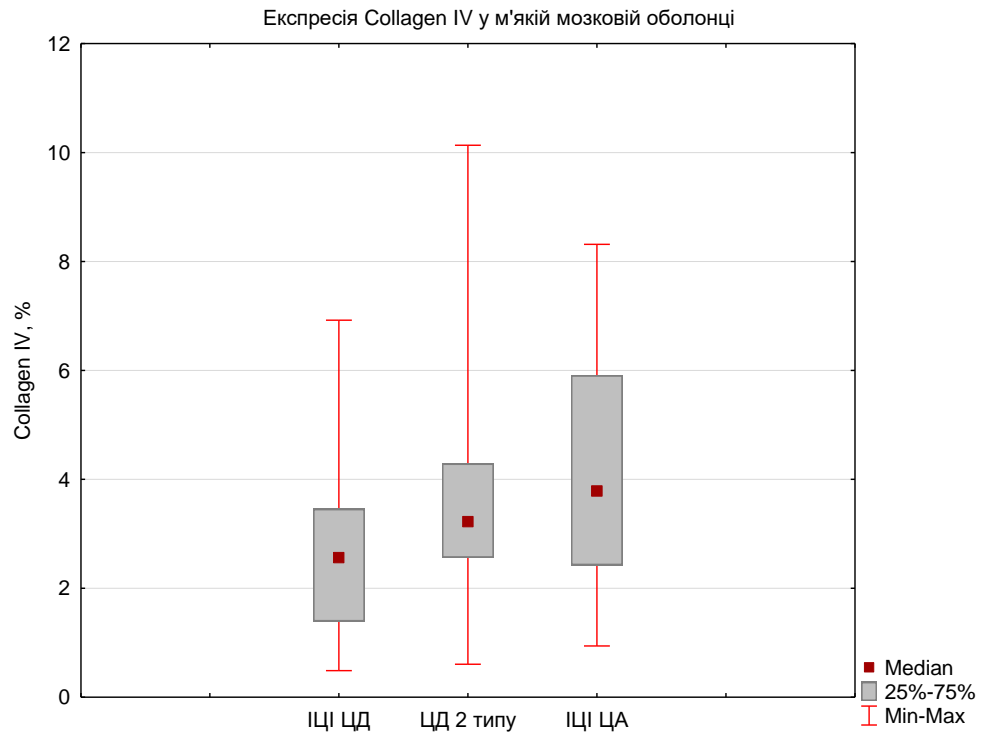


Рисунок 5.30 – Порівняння відносної площі експресії колагену IV типу в м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

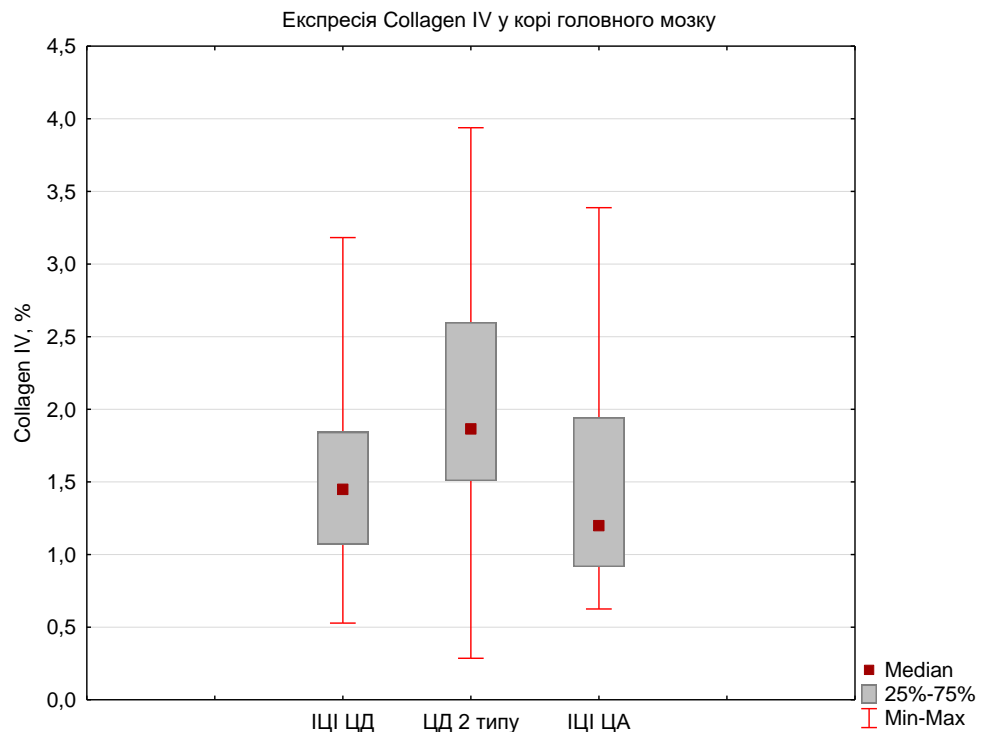


Рисунок 5.31 – Порівняння відносної площі експресії колагену IV типу в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

Кількість перицитів капілярів кори головного мозку в стандартизованому полі зору над півкульовим інфарктом в стадії некрозу при ІЦІ ЦД дорівнював 4,00 (3,00; 5,00), що статистично достовірно ($p < 0,05$) нижче на 42,86 %, ніж в групі умовного контролю (7,00 (6,00; 9,00)) та статистично не відрізнялася від кількості перицитів капілярів кори головного мозку в групі ЦД 2 типу (3,00 (2,00; 4,00)). В групі ІЦІ ЦА абсолютна кількість перицитів капілярів кори головного мозку в стандартизованому полі зору над півкульовим інфарктом в стадії некрозу дорівнювала 5,00 (5,00; 7,00). В групі ІЦІ ЦД кількість перицитів була достовірно ($p < 0,05$) на 20 % нижчою, ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.32, 5.33).

За результатами проведеного ІГХ дослідження, встановлено, що мембранно-цитоплазматична експресія VEGF визначалася в ендотелії судин і в клітинах м'якої оболонки мозку (рис. 5.34), а також в ендотелії судин, нейронах та астроцитах кори головного мозку (рис. 5.35).

Відносна площа експресії VEGF в м'якій оболонці мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 1,57 (1,13; 2,15) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) на 57 % більше, ніж групі ЦД 2 типу (1,00 (0,35; 1,53) %) (див. табл. 5.4). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії VEGF в м'якій оболонці мозку складала 1,21 (0,93; 1,70) %. За результатом порівняльного аналізу встановлено, що в групі ІЦІ ЦД цей показник статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 29,75 % ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.36).

Відносна площа експресії VEGF в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 1,63 (1,17; 2,10) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 63 % при порівнянні з групою ЦД 2 типу (1,00 (0,70; 1,63) %) (табл. 5.4). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії VEGF в корі головного мозку складала 1,24 (0,82; 1,67) %. За результатом порівняльного аналізу встановлено, що в групі ІЦІ ЦД цей показник статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 31,45 % ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.37).

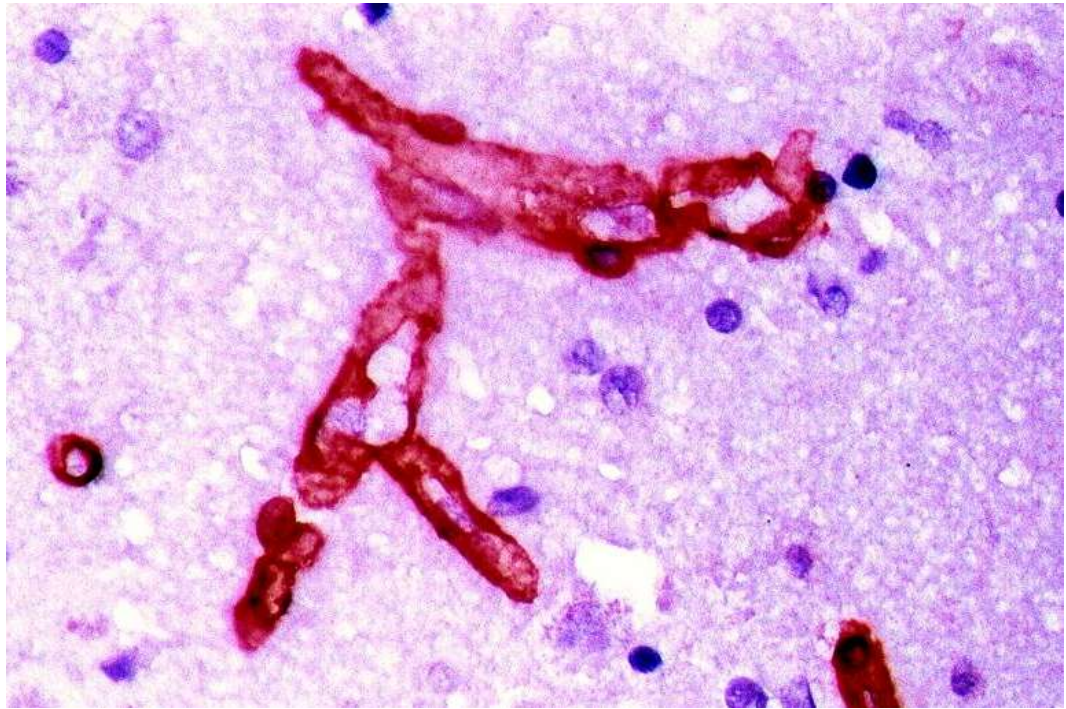


Рисунок 5.32 – Перипцити в капілярах з експресією колагену IV типу в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu Collagen IV, Clone CIV 22*. Зб.: × 400.

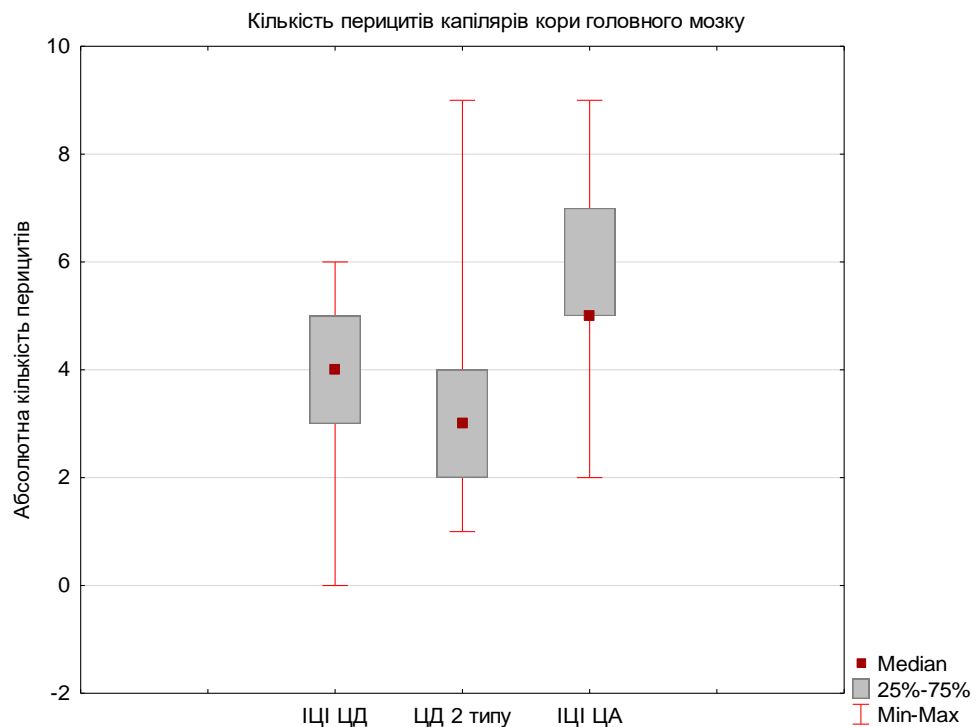


Рисунок 5.33 – Порівняння кількості перипцитів в капілярах кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦД ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦД ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

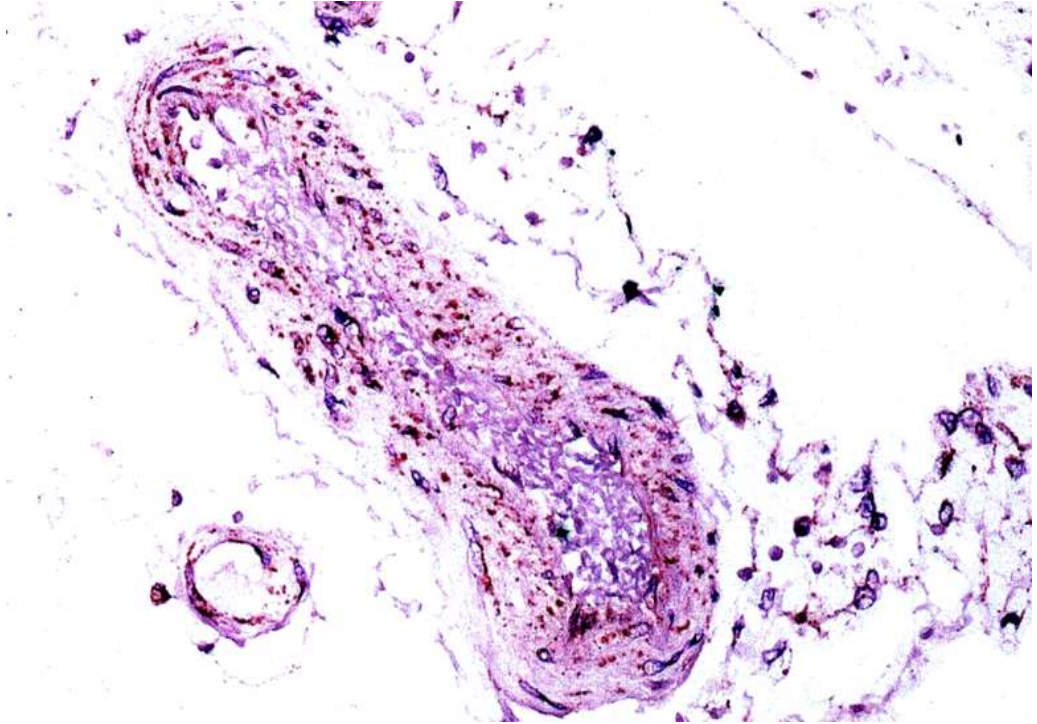


Рисунок 5.34 – Експресія VEGF в м'якій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu VEGF, Clone VG1*. Зб.: $\times 200$.

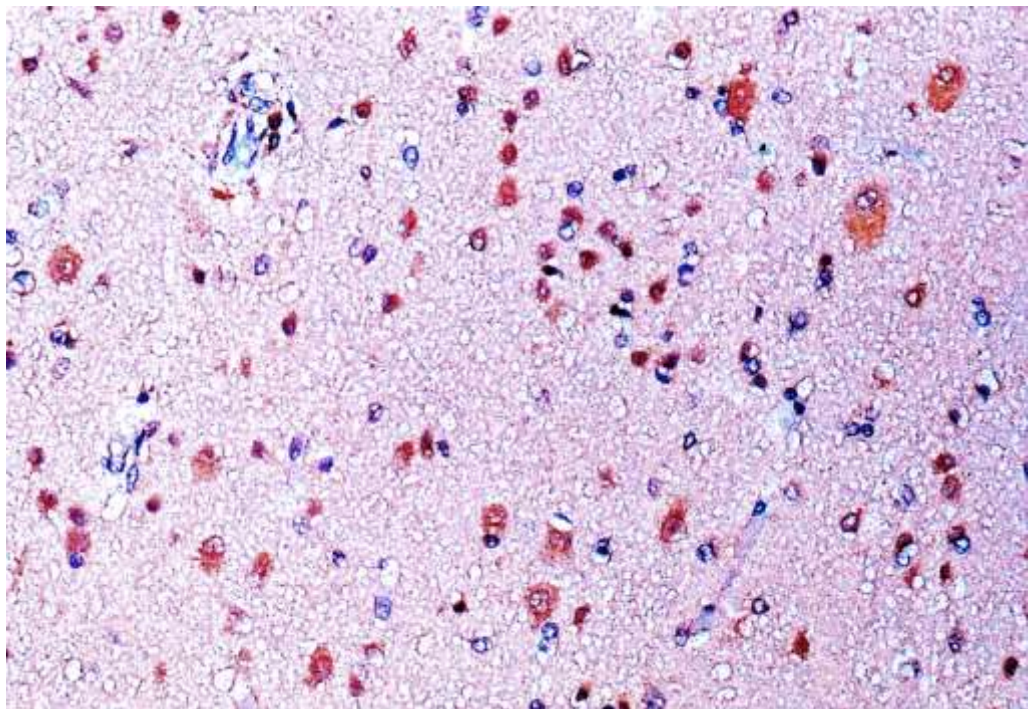


Рисунок 5.35 – Експресія VEGF в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Mo a-Hu VEGF, Clone VG1*. Зб.: $\times 200$.

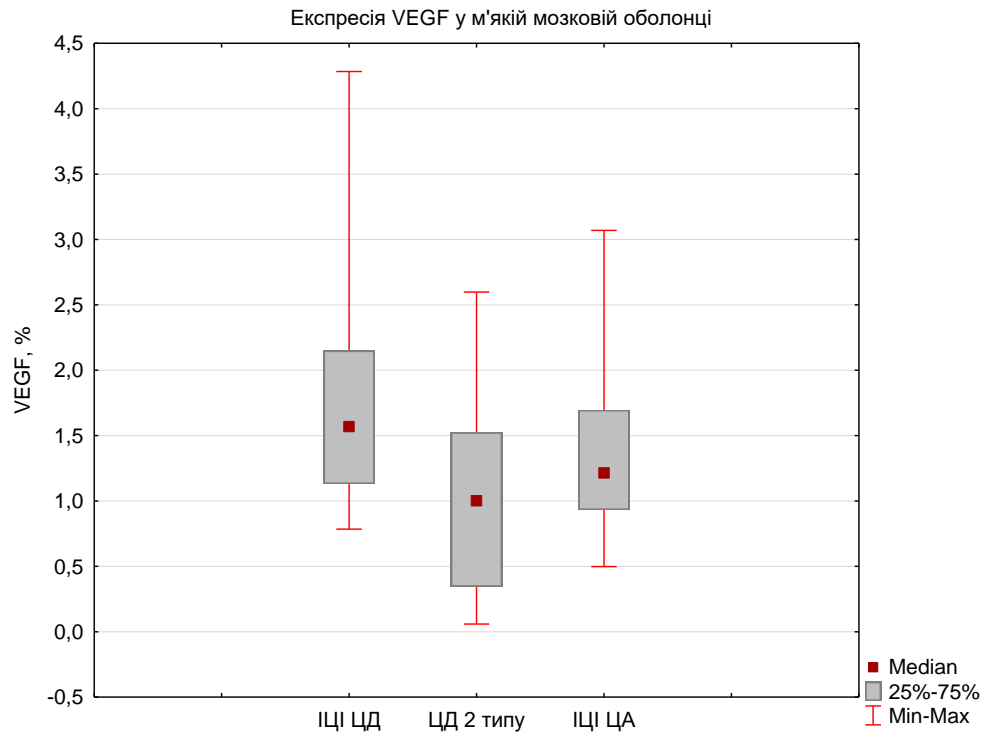


Рисунок 5.36 – Порівняння відносної площі експресії VEGF в м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

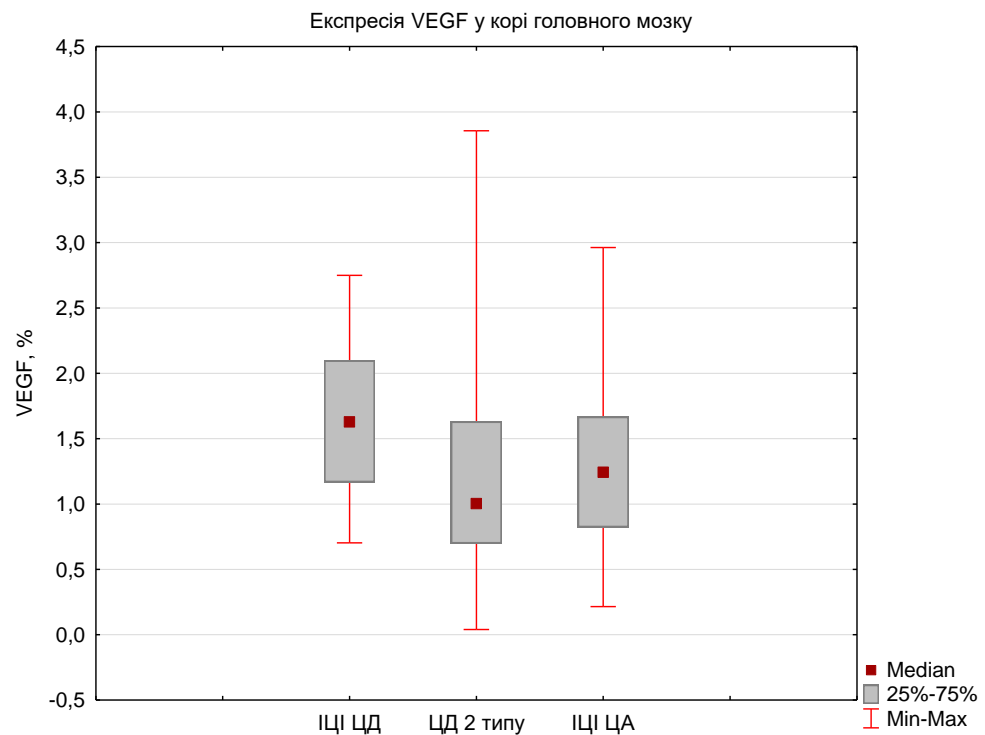


Рисунок 5.37 – Порівняння відносної площі експресії VEGF в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

В групах дослідження встановлена мембрано-цитоплазматична експресія VEGFR-2 в клітинах м'якої оболонки головного мозку (рис. 5.38), в ендотелії судин, в нейронах та мікроглії кори головного мозку (рис. 5.39).

Відносна площа експресії маркера VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 2,30 (1,78; 4,04) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 43,78 % при порівнянні з групою ЦД 2 типу (1,60 (1,02; 2,65)). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії VEGFR-2 в м'якій оболонці мозку складала 1,59 (1,11; 1,96) % (див. табл. 5.4). За результатом порівняльного аналізу встановлено, що в групі ІЦІ ЦД відносна площа експресії VEGFR-2 в м'якій оболонці мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 44,65 % ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.40).

Відносна площа експресії VEGFR-2 в корі головного мозку при ІЦІ ЦД становила 3,55 (2,80; 4,25) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) більше на 208,7 % при порівнянні з групою ЦД 2 типу (1,15 (0,58; 1,78) %). В групі ІЦІ ЦА площа експресії VEGFR-2 в корі головного мозку дорівнювала 1,74 (1,23; 2,15) % (див. табл. 5.4). За результатом порівняльного аналізу встановлено, що в групі ІЦІ ЦД відносна площа експресії VEGFR-2 в корі головного мозку статистично достовірно ($p < 0,05$) вище на 104,02 % ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.41)

В групах ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА цитоплазматична експресія MMP-9 визначалася в клітинах і судинах м'якої оболонки (рис. 5.42) та в судинах, нейронах, нейроглії кори головного мозку (рис. 5.43). В м'якій мозковій оболонці відносна площа експресії MMP-9 в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 2,26 (1,71; 2,45) %, що достовірно ($p < 0,05$) більше на 38,65 % у порівнянні з групою ЦД 2 типу (1,63 (1,19; 2,43) %), та достовірно ($p < 0,05$) вище на 48,68 %, ніж в групі ІЦІ ЦА, в якій вона складала 1,52 (1,95; 1,42) % (див. табл. 5.4), (рис. 5.44). Відносна площа експресії MMP-9 в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД складала 1,23 (0,70; 2,22) %, що достовірно ($p < 0,05$) більше на 48,19 %, у порівнянні з групою ЦД 2 типу (0,83 (1,03; 0,83) %), та на 17,14 % вище, ніж в групі ІЦІ ЦА, в якій вона дорівнювала 1,05 (0,50; 1,25) % (див. табл. 5.4), (рис. 5.45).

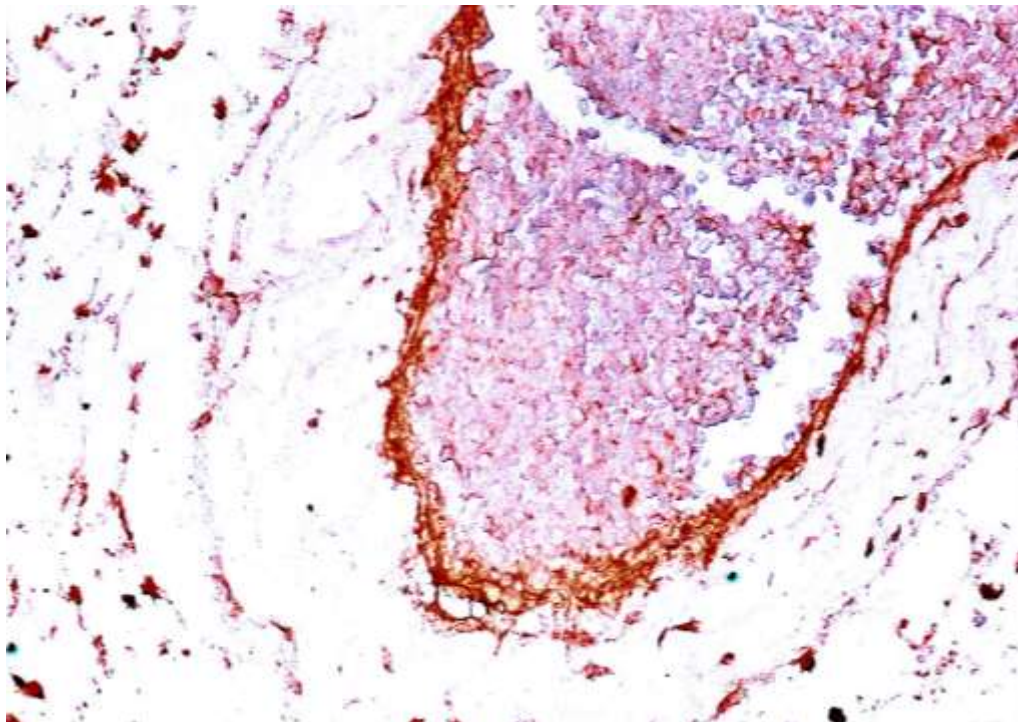


Рисунок 5.38 – Експресія VEGFR-2 в м'якій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Rb a-Hu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1*. Зб.: × 200.

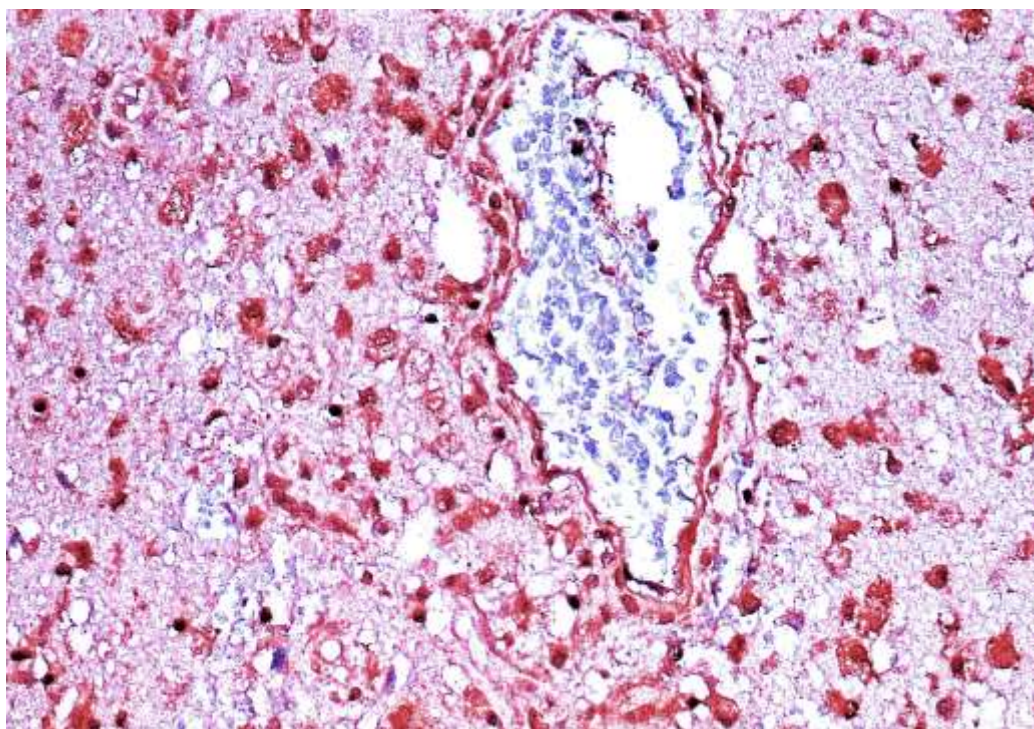


Рисунок 5.39 – Експресія VEGFR-2 в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Rb a-Hu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1*. Зб.: × 200.

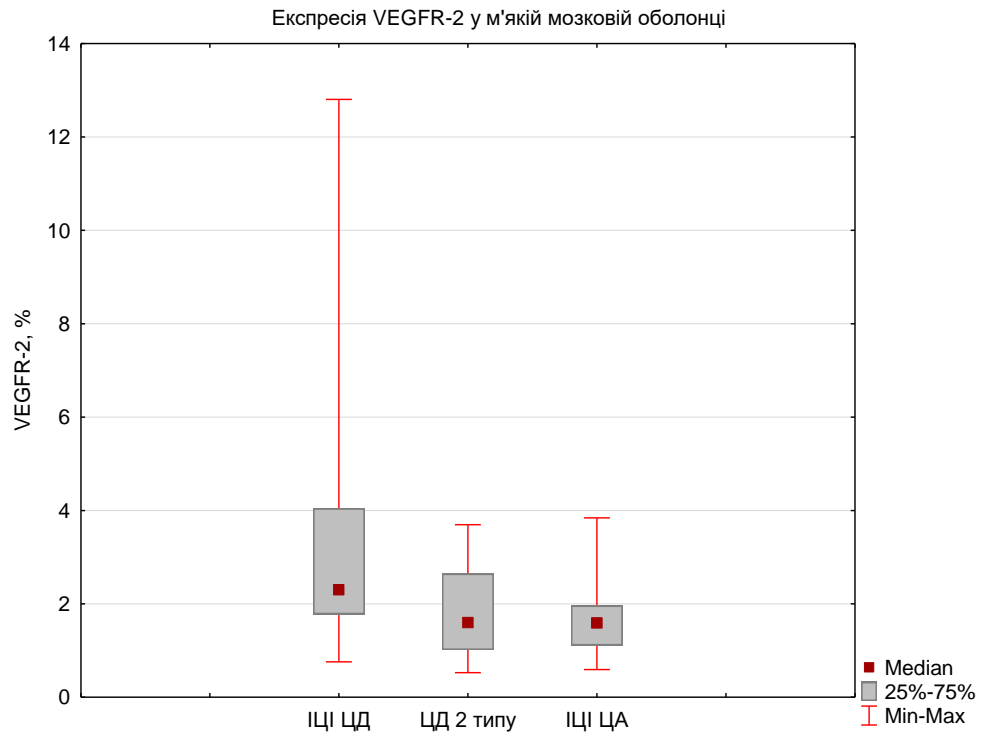


Рисунок 5.40 – Порівняння відносної площі експресії VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

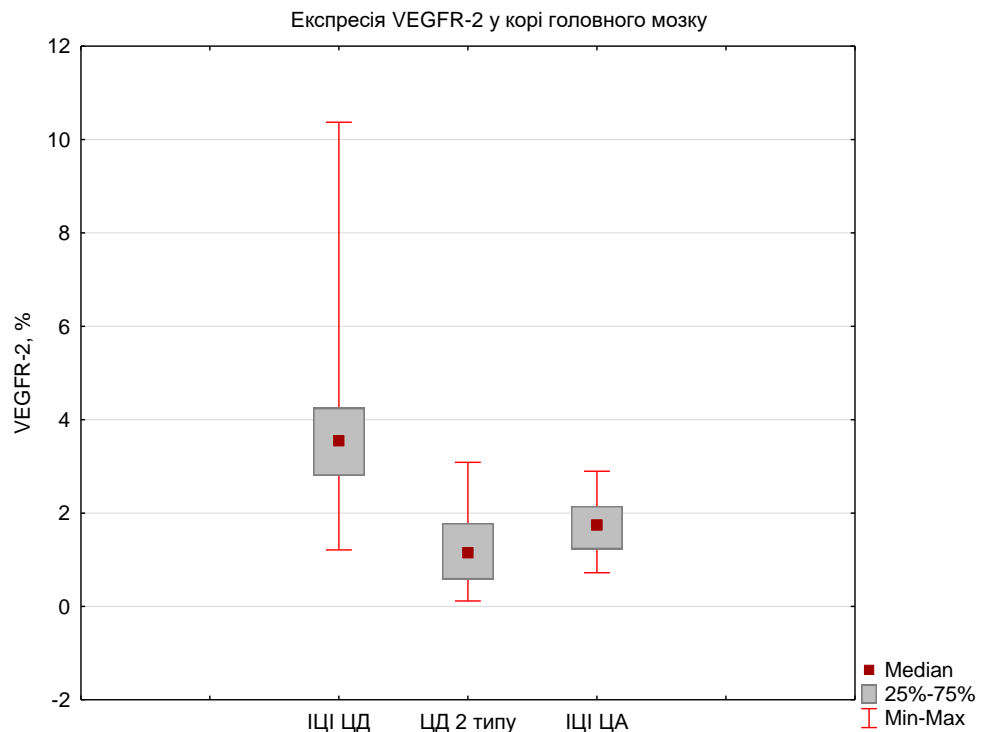


Рисунок 5.41 – Порівняння відносної площі експресії VEGFR-2 в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

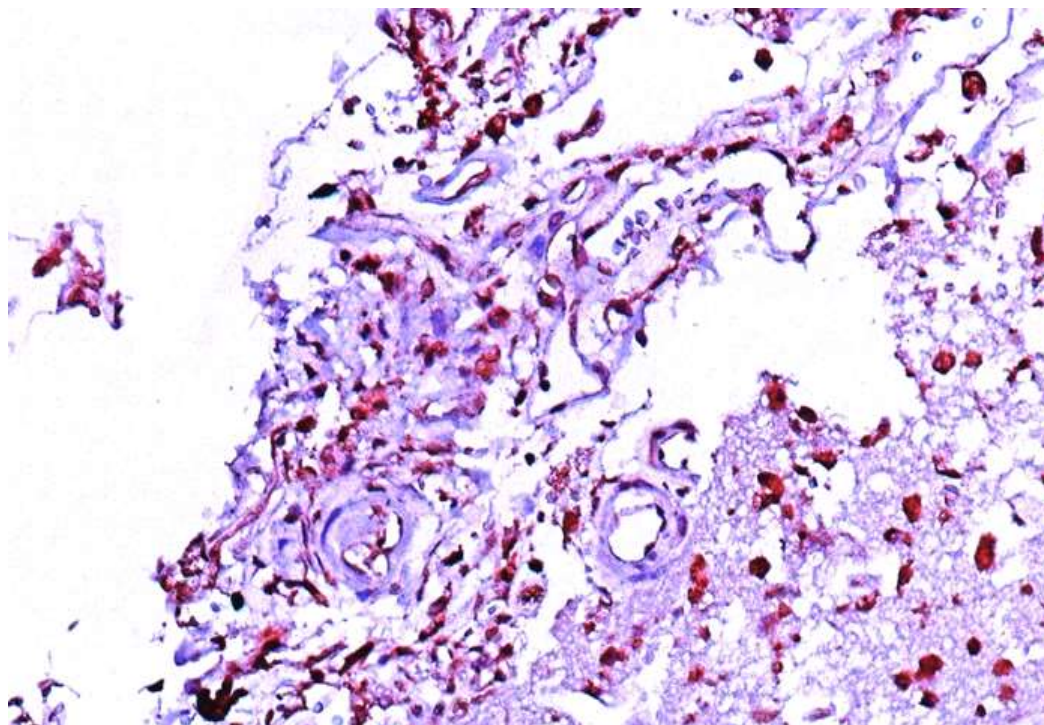


Рисунок 5.42 – Експресія ММР-9 в м'якій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Rb a-Hu MMP-9 (92kDaCollagenaseIV)*. Зб.: $\times 200$.

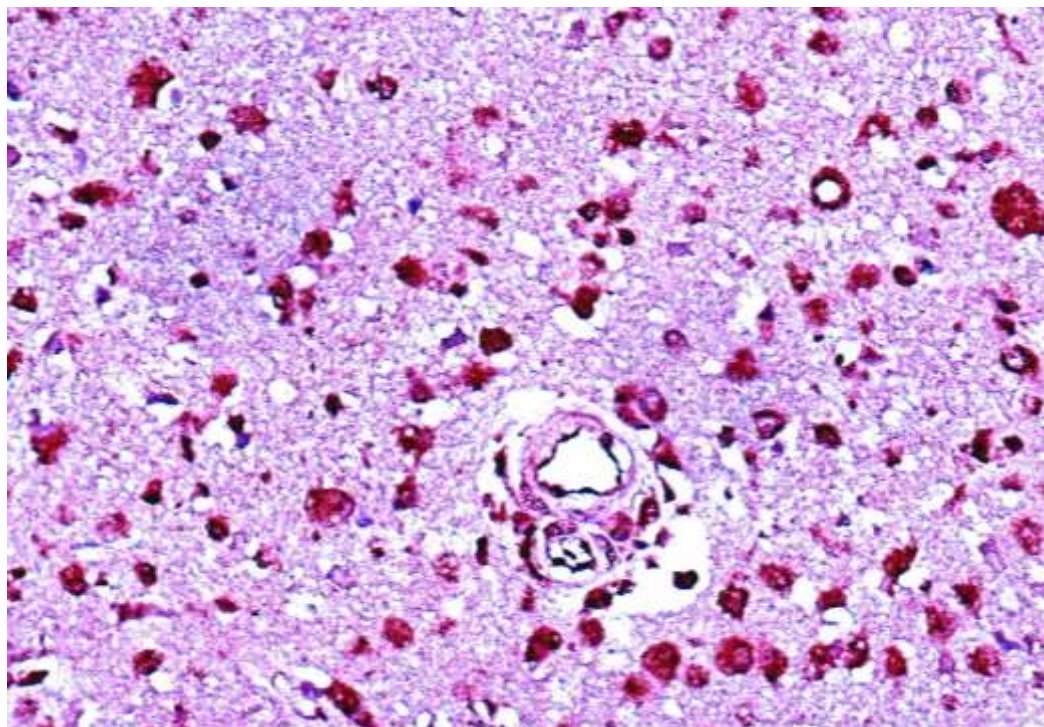


Рисунок 5.43 – Експресія ММР-9 в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. *Rb a-Hu MMP-9 (92kDaCollagenaseIV)*. Зб.: $\times 200$.

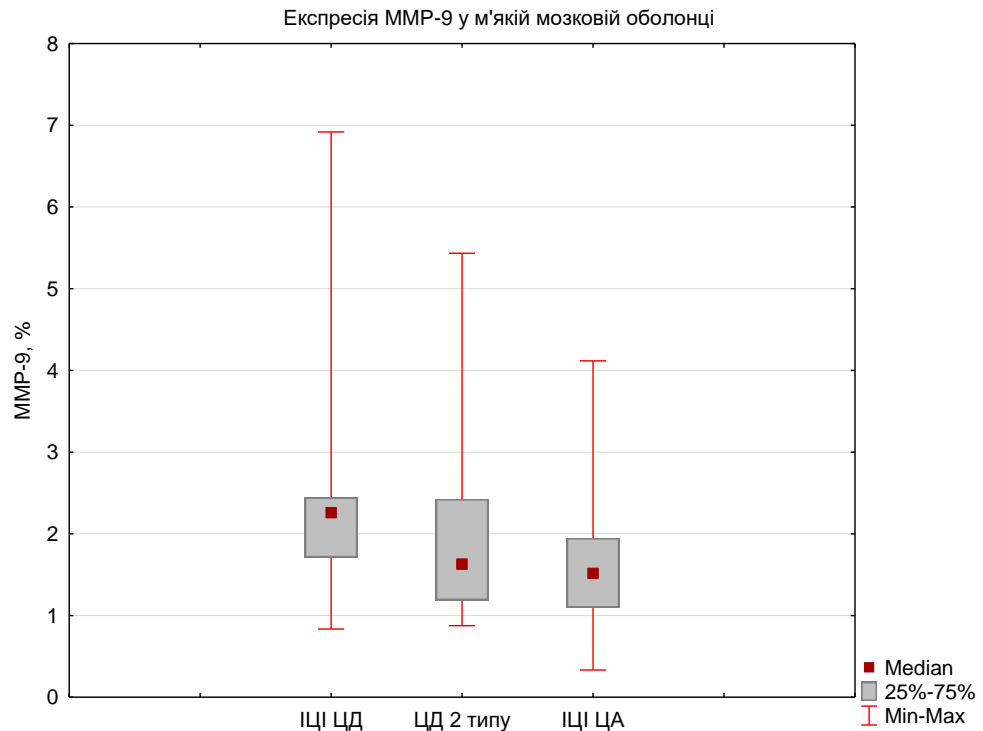


Рисунок 5.44 – Порівняння відносної площі експресії MMP-9 у м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

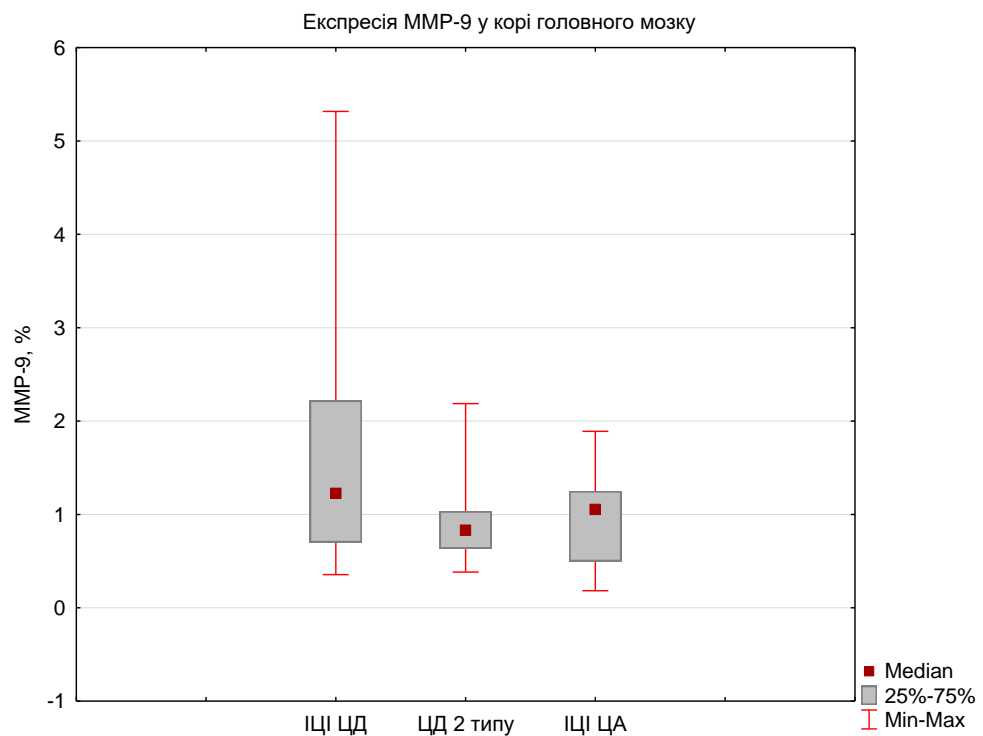


Рисунок 5.45 – Порівняння відносної площі експресії MMP-9 у корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

Цитоплазматична експресія TIMP-1 встановлена в судинах та клітинах м'якої оболонки головного мозку, а також в ендотелії судин і в нейроглії кори головного мозку (рис. 5.46).

В м'якій оболонці головного мозку відносна площа експресії TIMP-1 в групі ІЦІ ЦД дорівнювала 0,13 (0,08; 0,19) %, в групі ЦД 2 типу - 0,11 (0,05; 0,18) %, в групі ІЦІ ЦА становила 0,15 (0,10; 0,22) % (див. табл. 5.4). Між групами порівняння не встановлено статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) (рис. 5.47).

В корі головного мозку відносна площа експресії TIMP-1 в групі ІЦІ ЦД складала 0,23 (0,31; 0,20) %, що статистично достовірно ($p < 0,05$) менше на 17,86%, ніж в групі ЦД 2 типу (0,28 (0,20; 0,55) %). В групі ІЦІ ЦА відносна площа експресії TIMP-1 складала 0,22 (0,17; 0,31) % (див. табл. 5.4) і достовірно не відрізнялася від групи ІЦІ ЦД (рис. 5.48).

Показник співвідношення MMP-9 / TIMP-1 в м'якій оболонці головного мозку в групі ІЦІ ЦА становив 9,96 (6,02; 17,05), в групі ІЦІ ЦД дорівнював 18,55 (10,91; 28,48), що незначно менше, ніж в групі ЦД 2 типу (20,22 (11,99; 31,27)) (див. табл. 5.4). В групі ІЦІ ЦД показник співвідношення MMP-9 / TIMP-1 достовірно ($p < 0,05$) вищий на 86,24 %, ніж в групі ІЦІ ЦА (рис. 5.49).

Співвідношення MMP-9 / TIMP-1 в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦА визначалося на рівні 4,06 (1,98; 6,77), в групі ІЦІ ЦД - на рівні 5,26 (3,18; 11,99) (див. табл. 5.4). Цей показник групі ІЦІ ЦД достовірно ($p < 0,05$) на 92,67 % вищий, ніж в групі ЦД 2 типу (2,73 (1,67; 4,64)), та достовірно ($p < 0,05$) вищий на 29,56 %, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА (рис. 5.50).

За результатами кореляційного аналізу в групі ІЦІ ЦД в м'якій оболонці головного мозку визначена пряма помірної сили кореляція між показниками експресії Collagen-IV і Caspase-3, коефіцієнт Пірсона $r = 0,61$, зворотна помірної сили кореляція між показниками експресії Caspase-3 і CD105, коефіцієнт Пірсона $r = -0,44$, зворотна помірної сили кореляція між показниками експресії VEGFR-2 і CD105, коефіцієнт Пірсона $r = -0,33$, а також помірної сили негативна кореляція між показниками експресії CD31 і Ki-67, коефіцієнт Пірсона $r = -0,46$ (табл. 5.5).

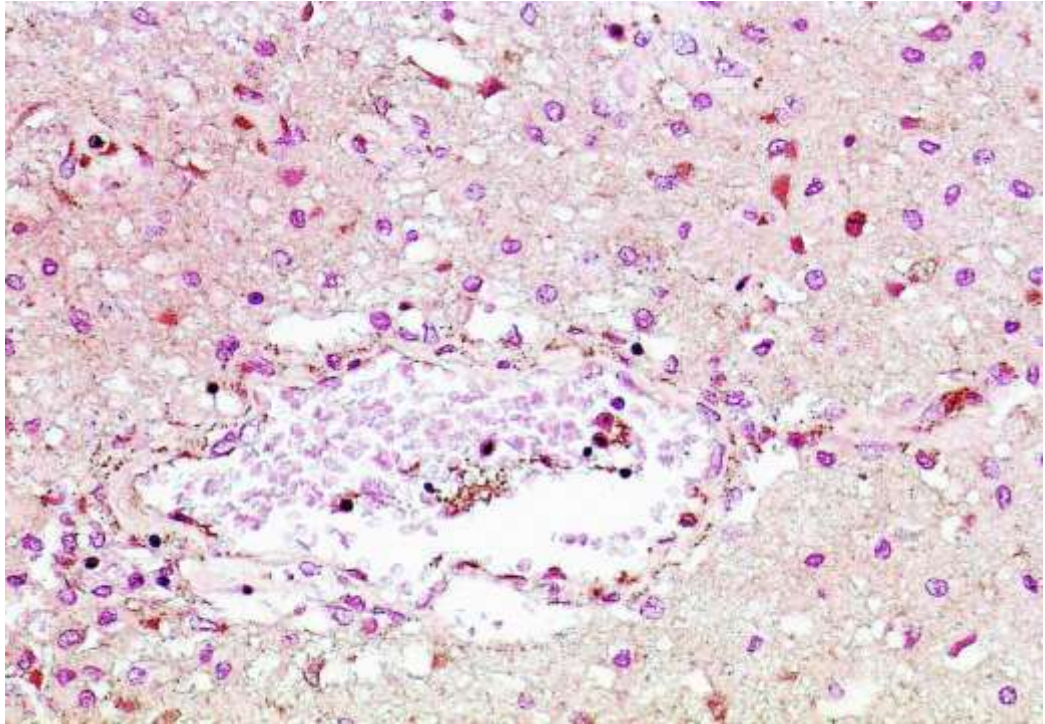


Рисунок 5.46 – Експресія ТІМР-1 в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлого хворого на цукровий діабет 2 типу. Мо *TIMP-1 Ab-2, Clone 102D1*. Зб.: $\times 200$.

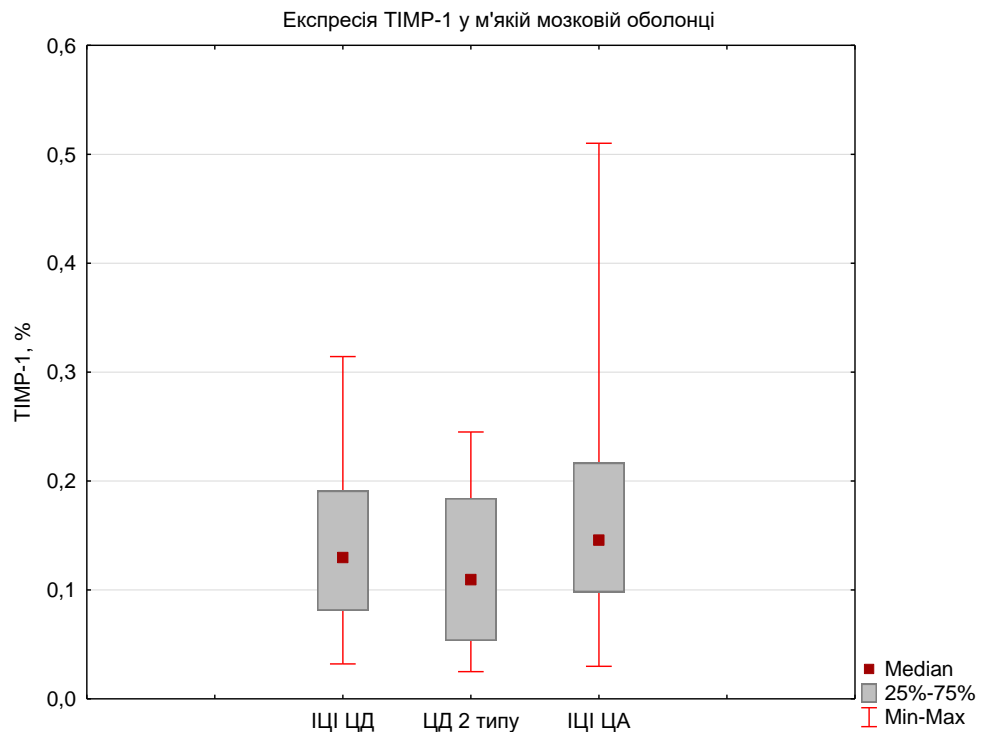


Рисунок 5.47 – Порівняння відносної площі експресії ТІМР-1 у м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

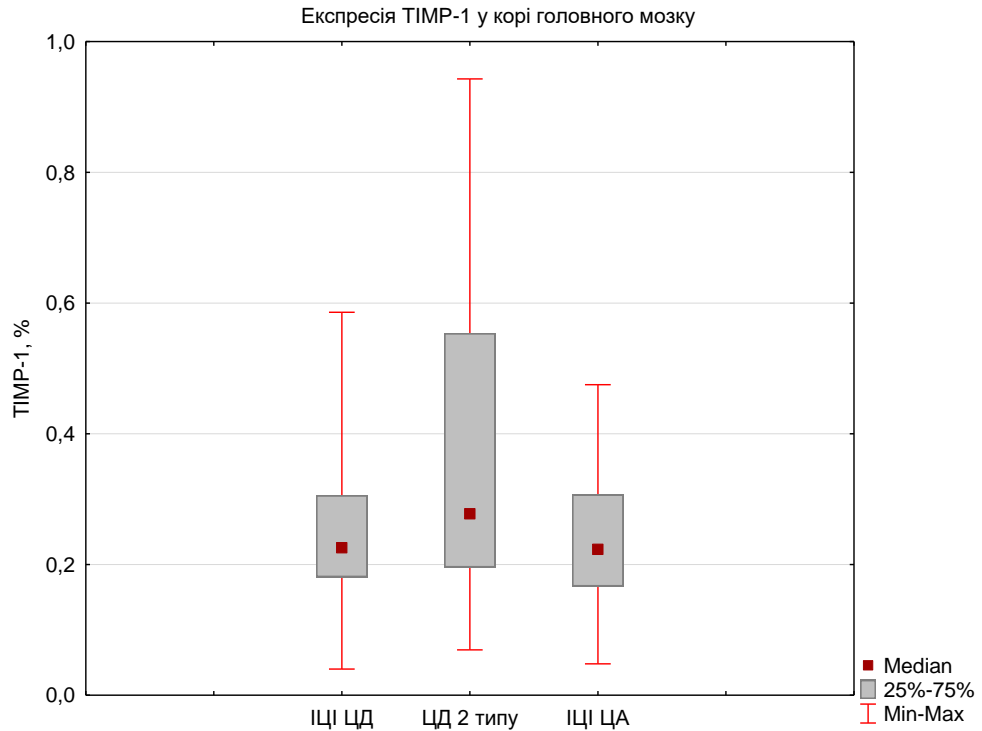


Рисунок 5.48 – Порівняння відносної площі експресії TIMP-1 у корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

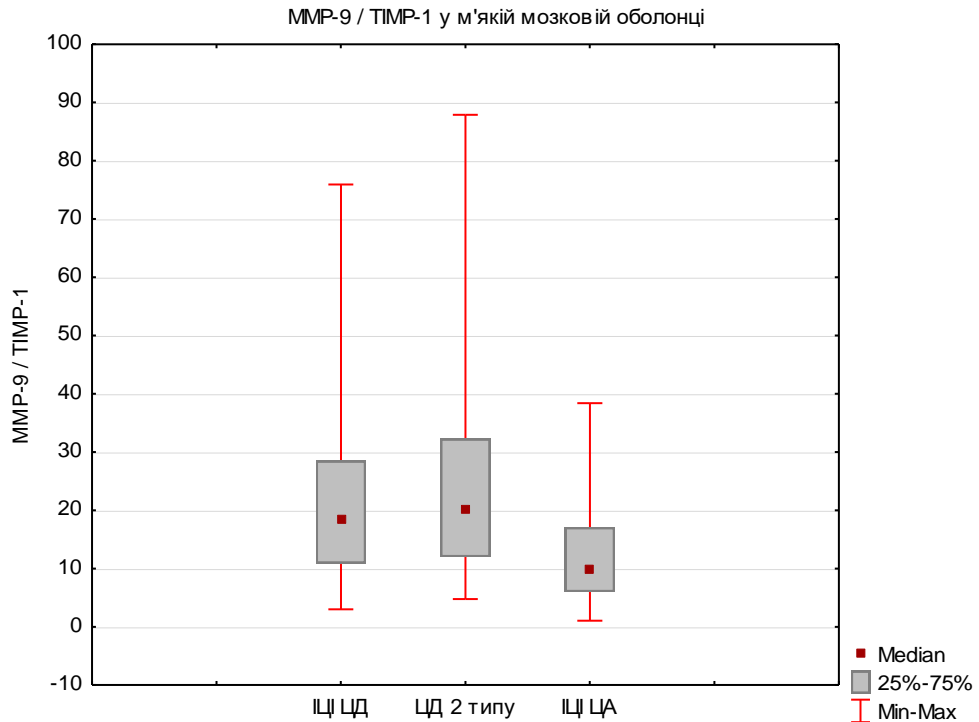


Рисунок 5.49 – Порівняння показників співвідношення MMP-9 / TIMP-1 у м'якій мозковій оболонці головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

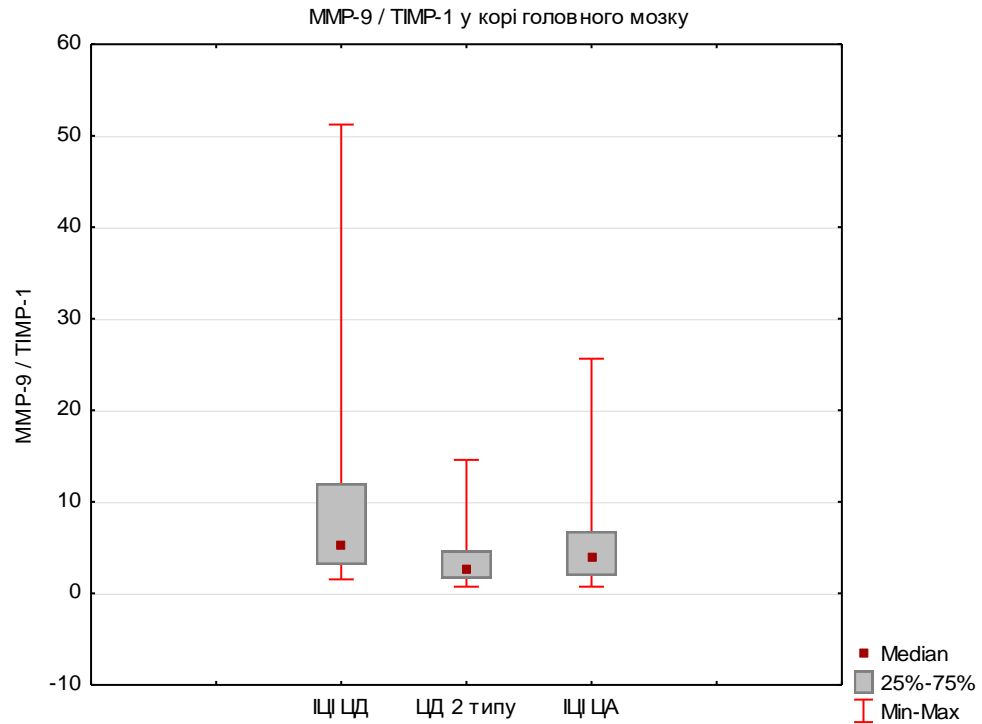


Рисунок 5.50 – Порівняння розмаху показників співвідношення MMP-9 / TIMP-1 у корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на церебральний атеросклероз (ІЦІ ЦА) та на цукровий діабет 2 типу (ІЦІ ЦД), в групі померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу).

Таблиця 5.5 – Кореляційний аналіз імуногістохімічних маркерів, які характеризують зміни мікросудин м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на цукровий діабет 2 типу

	CD31	CD105	VEGF	VEGF R-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD31	1,00	-0,03	0,11	-0,12	0,09	0,24	0,10	-0,11	-0,46*
CD105	-0,03	1,00	0,15	-0,33*	-0,07	-0,01	-0,1	-0,44*	0,01
VEGF	0,11	0,15	1,00	0,22	0,24	0,26	-0,02	-0,35	-0,17
VEGF R-2	-0,12	-0,33*	0,22	1,00	0,04	-0,08	-0,21	-0,03	0,15
MMP-9	0,09	-0,07	0,24	0,04	1,00	0,02	-0,22	-0,32	0,09
TIMP-1	0,24	-0,01	0,26	-0,08	0,02	1,00	0,18	0,02	0,15
Collagen-IV	0,10	-0,1	-0,02	-0,21	-0,22	0,18	1,00	0,61*	-0,18

Продовження таблиці 5.5

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Caspase3	-0,11	-0,44*	-0,35	-0,03	-0,32	0,02	0,61*	1,00	0,20
Ki-67	-0,46*	0,01	-0,17	0,15	0,09	0,15	-0,18	0,20	1,00

Примітка: * – відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

В корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД визначена пряма помірної сили кореляція між показниками експресії CD31 і VEGF, коефіцієнт Пірсона $r = 0,35$, пряма слабкої сили кореляція між показниками експресії VEGF і VEGFR-2, коефіцієнт Пірсона $r = 0,29$, між показниками експресії Ki-67 і CD31 – зворотній помірної сили кореляційний зв'язок, коефіцієнт Пірсона $r = -0,37$ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Кореляційний аналіз змін імуногістохімічних маркерів, які характеризують мікросудин та периваскулярної тканини кори головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на цукровий діабет 2 типу

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase3	Ki-67
CD31	1,00	0,03	0,35*	0,10	0,2	-0,16	-0,11	0,07	-0,37*
CD105	0,03	1,00	0,15	0,01	0,06	-0,08	-0,03	-0,27	-0,15
VEGF	0,35*	0,15	1,00	0,29*	0,26	-0,07	-0,05	0,04	-0,21
VEGFR-2	0,10	0,01	0,29*	1,00	0,10	0,03	0,06	0,18	-0,12
MMP-9	0,2	0,06	0,26	0,10	1,00	0,11	-0,02	-0,22	-0,33
TIMP-1	-0,16	-0,08	-0,07	0,03	0,11	1,00	-0,19	-0,18	-0,20
Collagen-IV	-0,11	-0,03	-0,05	0,06	-0,02	-0,2	1,00	0,20	0,03
Caspase-3	0,07	-0,27	0,04	0,18	-0,22	-0,18	0,20	1,00	0,09
Ki-67	-0,37*	-0,15	-0,21	-0,121	-0,32	-0,20	0,03	0,09	1,00

Примітка. * – відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

В групі ІЦІ ЦА в м'якій оболонці головного мозку визначений статистично значущий зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок між показниками експресії CD105 і Collagen-IV, коефіцієнт Пірсона $r = -0,29$; зворотні помірної сили кореляційні зв'язки між показниками експресії CD31 і TIMP-1, коефіцієнт Пірсона $r = -0,30$ та між показниками експресії CD31 і Caspase-3, коефіцієнт Пірсона $r = -0,47$, між показниками експресії Caspase-3 і VEGF, коефіцієнт Пірсона $r = -0,43$; негативна сильна кореляція між Caspase-3 і VEGFR-2, коефіцієнт Пірсона $r = -0,70$; пряма помірної сили кореляція між показниками експресії Caspase-3 і Collagen-IV (коефіцієнт Пірсона $r = 0,41$), (табл. 5.7). В корі головного мозку в групі ІЦІ ЦА виявлена негативна помірної сили кореляція між показниками експресії TIMP-1 і Caspase-3, коефіцієнт Пірсона $r = -0,43$, а також прямий помірної сили кореляційний зв'язок між показниками експресії TIMP-1 і VEGF, коефіцієнт Пірсона $r = 0,36$ (табл. 5.8).

Таблиця 5.7 – Кореляційний аналіз змін імуногістохімічних маркерів, які характеризують мікросудини м'якої оболонки головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих на церебральний атеросклероз

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR-2	MMP-9	TIMP-1	Collagen-IV	Caspase-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD31	1,00	0,03	-0,01	0,24	0,17	-0,30	0,23	-0,47*	0,01
CD105	0,03	1,00	-0,01	0,22	-0,13	0,18	-0,29*	-0,23	-0,03
VEGF	-0,01	-0,01	1,00	0,11	0,22	0,24	-0,02	-0,43*	-0,09
VEGFR-2	0,24	0,22	0,11	1,00	0,09	-0,09	0,07	-0,70*	-0,05
MMP-9	0,17	-0,13	0,22	0,09	1,00	-0,18	0,07	0,12	-0,13
TIMP-1	-0,30*	0,18	0,24	-0,09	-0,18	1,00	-0,23	-0,22	-0,16
Collagen-IV	0,23	-0,29*	-0,02	0,07	0,07	-0,23	1,00	0,41*	-0,18

Продовження таблиці 5.7

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR -2	MMP-9	TIMP-1	Collag en-IV	Caspa se-3	Ki-67
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Caspase -3	-0,47*	-0,23	-0,43*	-0,70*	0,12	-0,22	0,41*	1,00	-0,11
Ki-67	0,01	-0,03	-0,09	-0,05	-0,13	-0,16	-0,18	-0,11	1,00

Примітка. * – відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 5.8 – Кореляційний аналіз змін імуногістохімічних маркерів, які характеризують мікросудини та периваскулярних тканин кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом у хворих на церебральний атеросклероз

	CD31	CD105	VEGF	VEGFR -2	MMP-9	TIMP-1	Collage n-IV	Caspase -3	Ki-67
CD31	1,00	0,13	0,23	-0,11	-0,09	0,08	-0,01	-0,09	-0,03
CD105	0,13	1,00	-0,08	0,09	-0,1	-0,16	0,18	0,17	-0,02
VEGF	0,23	-0,08	1,00	0,06	0,01	0,36*	-0,07	-0,02	-0,12
VEGFR -2	-0,11	0,09	0,06	1,00	0,01	0,02	-0,06	0,27	0,11
MMP-9	-0,09	-0,1	0,01	0,01	1,00	-0,21	0,14	-0,05	0,13
TIMP-1	0,08	-0,16	0,36*	0,02	-0,21	1,00	-0,03	-0,43*	0,01
Collage n-IV	-0,01	0,18	-0,07	-0,06	0,14	-0,03	1,00	-0,24	0,22
Caspase -3	-0,09	0,17	-0,02	0,27	-0,05	-0,43*	-0,24	1,00	-0,22
Ki-67	0,17	-0,02	-0,12	0,11	0,13	0,01	0,22	-0,22	1,00

Примітка. * – відмічені зв'язки статистично значущі на рівні $p < 0,05$.

Резюме. В корі головного мозку над церебральним ішемічним півкульовим інфарктом мозку у померлих хворих на атеросклероз церебральних судин з артеріальною гіпертензією та на цукровий діабет 2 типу визначався значний

периваскулярний та перицелюлярний набряк. Отримані результати свідчили про те, що при церебральному півкульовому інфаркті в стадії некрозу у померлих хворих на атеросклероз церебральних судин та на цукровий діабет 2 типу над вогнищем інфаркту визначався тяжкий фіброз і гіаліноз артеріол м'яких оболонок і кори головного мозку, який сформувався ще до розвитку ішемічного інфаркту. Несприятливі патологічні зміни піальних і кортикальних мікросудин більш виразні в групі ІЦІ ЦД. При ІЦІ ЦД спостерігався більш значний набряк судинних стінок. Артеріоли м'якої мозкової оболонки над півкульовим церебральним інфарктом в групі ІЦІ ЦД при порівнянні з групою ІЦІ ЦА характеризувалися зниженням показника зовнішнього на 6,9 % та внутрішнього на 3,6 % факторів форми і збільшенням індекса Вогенворта на 22,45 %.

Зовнішній діаметр артеріол кори головного мозку D1 в групі ІЦІ ЦД був достовірно більшим на 7,07 %, ніж в групі ІЦІ ЦА, в той час як внутрішній діаметр D2 в обох групах порівняння достовірно не відрізнявся. В порівнянні з групою ІЦІ ЦА в групі ІЦІ ЦД стінка коркових артеріол була потовщена на 18,21 %. Зовнішній і внутрішній фактори форми в групі ІЦІ ЦА мали тенденцію до збільшення, F2 в групі ІЦІ ЦА був статистично достовірно вищим, ніж в групі ІЦІ ЦД на 3,45 %. Натомість, в групі ІЦІ ЦД фактори форми судин F1 та F2 навпаки були знижені ($p > 0,05$). Індeksi Вогенворта та Керногана артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД були значно збільшені на 20,4 % і на 15,85 при порівнянні з групою цьому ІЦІ ЦА.

Морфометричні параметри капілярів кори головного мозку над півкульовим ішемічним інфарктом в групі ІЦІ ЦА та в групі ІЦІ ЦД характеризувалися збільшенням їх зовнішнім діаметром. Одночасно внутрішній діаметр D2 кортикальних капілярів був достовірно зменшеним в обох групах в порівнянні з групою умовного контролю. Товщина стінки кортикальних капілярів була достовірно збільшеною в обох групах, в групі ІЦІ ЦД стінка капілярів на 12,5 % більше ніж в групі ІЦІ ЦА. Фактори форми капілярів в групі ІЦІ ЦА мали тенденцію до збільшення, в групі ІЦІ ЦД навпаки – відмічена тенденція до

зниження цих показників – внутрішній фактор форми в групі ІЦІ ЦД був достовірно нижчим, ніж в групі ІЦІ ЦА на 3,3 % ($p < 0,05$).

За результатами порівняльного аналізу між групами ІЦІ ЦД і ЦД 2 типу, встановлено, що мікросудини м'якої мозкової оболонки при розвитку ІЦІ ЦД характеризувалися збільшенням зовнішнього і внутрішнього діаметрів на 13,81 % та 8,23 %, мали ще більш потовщену стінку на 32,12 %. Внутрішньокоркові артеріоли при ІЦІ ЦД характеризувалися збільшеним зовнішнім і внутрішнім діаметрами на 13,13 % та на 9,60 %, відмічалася більш потовщена стінка на 27,82 % та збільшений індекс Вогенворта на 9,81 %, в порівнянні з групою ЦД 2 типу. Капіляри кори головного мозку при ІЦІ ЦД мали майже такі самі морфометричні характеристики, як і в групі ЦД 2 типу без інфаркту, відмічалася лише тенденція до збільшення зовнішнього і внутрішнього діаметрів капілярів кори головного мозку. Таким чином, можна зробити заключення про значно знижені реактивні можливості мікросудин м'якої мозкової оболонки і кори головного мозку при розвитку ІЦІ на тлі цукрового діабету 2 типу.

В групі ІЦІ ЦД, в порівнянні з групою умовного контролю, кількість капілярів кори головного мозку над півкульовим церебральним інфарктом в стадії некрозу була достовірно збільшена в порівнянні з групою осіб умовного контролю (цей показник в групі осіб умовного контролю дорівнював 22,00 (19,00; 24,00), в групі ІЦІ ЦД складав 25,00 (23,00; 29,00), в групі ІЦІ ЦА кількість мікросудин дорівнювала 23,00 (21,00; 27,00). Статистично достовірної різниці цього показника між групами ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА не виявлено. В корі головного мозку визначена відносна площа експресії CD31, яка становила в групі ІЦІ ЦД 1,18 (0,854; 1,58) %, в групі ІЦІ ЦА – 0,91 (0,74; 1,17) %, без статистично значущої різниці між групами порівняння. При підрахунку абсолютного числа перицитів в капілярах кори головного мозку встановлено, що в групі ІЦІ ЦД кількість перицитів в капілярах кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом була статистично достовірно меншою, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА (в групі ІЦІ ЦД цей показник складав 4,00 (3,00; 5,00), в групі ІЦІ ЦА – 5,0 (5,00;

7,00)). Це підтверджує результати, викладені в 3 розділі, стосовно того, що при ЦД 2 типу має місце втрата перицитів в капілярах кори головного мозку.

В стадії некрозу ішемічного півкульового інфаркту мозку в обох групах спостережень ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА визначалася активація експресії ангіогенних факторів в м'якій оболонці і в корі головного мозку, більш виразна у померлих хворих з цукровим діабетом 2 типу. В м'якій оболонці головного мозку над півкульовим церебральним інфарктом при ІЦІ ЦД, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, були достовірно вищими показники експресії Ki-67 на 73,86 %, VEGF на 29,75%, VEGFR-2 на 44,65 %, CD105 на 83,86%, MMP-9 на 48,68 % та співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 на 86,24 % за рахунок збільшення експресії MMP-9, а також значне зниження площі експресії колагену 4 типу на 32,4 %. При порівняльному ІГХ аналізі виявлено, що в корі головного мозку над півкульовим інфарктом мозку в групі ІЦІ ЦД, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, мали місце достовірно вищі показники відносної площі експресії: VEGF – на 31,45 %, VEGFR-2 був вищим на 104,02 %, а також були вищими показники співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 на 29,56 % за рахунок збільшення площі експресії MMP-9 на 17,14 %. Незважаючи на те, що в групі ІЦІ ЦД, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, мали місце достовірно вищі показники експресії Ki-67 на 28,22 % в кортикальних мікросудинах, в порівнювальних групах не визначено достовірної різниці рівнів експресії Caspase-3, CD31, CD105, а також колагену 4 типу.

За результатами порівняльного аналізу експресії ангіогенних маркерів між групами ІЦІ ЦД і ЦД 2 типу встановлено, що в м'якій мозковій оболонці при розвитку ішемічного півкульового церебрального інфаркту головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу в некротичну стадію визначалося зростання площі експресії VEGF на 57 %, VEGFR-2 на 43,78 % та MMP-9 на 38,65 % в порівнянні з групою ЦД 2 типу без гострої церебральної патології. В корі головного мозку при розвитку ішемічного півкульового церебрального інфаркту головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу в некротичну стадію визначалося зростання рівня

експресії каспази-3 у мікросудинах на 16,75 %, зростання площі експресії VEGF на 63 %, VEGFR-2 на 208,7 % та MMP-9 на 48,19 %, зниження площі експресії TIMP-1 на 17,86 % та зростання показника співвідношення MMP-9 / TIMP-1 на 92,67 % в порівнянні з аналогічними показниками в групі ЦД 2 типу. При порівнянні щільності мікросудин кори головного мозку в групі ІЦД з групою ЦД 2 типу встановлено статистично недостовірне зниження кількості мікросудин в корі головного мозку в групі ІЦД, а кількість перицитів капілярів кори головного мозку залишалася майже на тому ж самому рівні, як і в групі ЦД. Таким чином не дивлячись на значну активацію ангиогенних стимулів у хворих на цукровий діабет 2 типу в корі головного мозку над півкульовим інфарктом в стадії некрозу спостерігалися лише поодинокі бруньки росту капілярів.

За результатами кореляційного аналізу у померлих від ішемічного інфаркту мозку хворих на цукровий діабет 2 типу в м'якій оболонці головного мозку визначена пряма помірної сили кореляція між експресією Collagen-IV і Caspase-3 (коефіцієнт Пірсона $r = 0,61$), а також зворотна помірної сили кореляція між експресією Caspase-3 і CD105 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,44$), зворотня помірної сили кореляція між експресією VEGFR-2 і CD105 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,33$), помірної сили негативна кореляція між експресією CD31 і Ki-67 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,46$).

В групі ІЦД в корі головного мозку визначені наступні статистично значущі кореляційні зв'язки: між медіаною експресії CD31 і VEGF – пряма помірної сили кореляція (коефіцієнт Пірсона $r = 0,35$); між показниками експресії Ki-67 і CD31 – зворотній помірної сили кореляційний зв'язок (коефіцієнт Пірсона $r = -0,37$); між медіаною експресії VEGF і VEGFR-2 – пряма слабкої сили кореляція (коефіцієнт Пірсона $r = 0,29$).

Матеріали розділу відображені в 1 статті [150] і в 1 наукових тезах [156].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Широке розповсюдження цукрового діабету 2 типу в усьому світі та в Україні зокрема, тяжкі ускладнення до яких він призводить, а також економічні збитки, які мають місце при цьому, спонукають дослідників всього світу шукати патогенетичні механізми, на які можна вплинути для запобігання несприятливих наслідків ЦД.

ЦД 2 типу досліджується досить давно і тому існує уявлення про патогенез цього захворювання, але разом з тим залишається багато питань, особливо щодо патогенетичних ланок розвитку діабетичної енцефалопатії. Встановлено, що розвиток змін в тканині головного мозку має першочергово метаболічний аспект, з часом приєднуються і дисциркуляторні зміни. Діабетична макро- та мікроангіопатія мають значний вплив на розвиток та прогресування змін в тканині головного мозку. Відомо, що гіперглікемія активує процеси вільнорадикального окиснення та неферментативного глікозилювання білків, запускає поліоловий шлях метаболізму глюкози, веде до ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень із розвитком діабетичної мікроангіопатії [157]. Водночас, наявність інсулінорезистентності та гіперінсулінемії при ЦД 2 типу додатково сприяють розвитку дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу [158]. Особливу увагу заслуговує дослідження церебрального мікроциркуляторного русла, оскільки воно є основною системою транспортування та розподілу кисню і поживних речовин. Анатомічні та фізіологічні особливості дрібних судин, (Bosetti F. et al., 2016), значно відрізняють їх від великих судин і ці відмінності ускладнюють їх експериментальне дослідження і тому зміни цих судин важко піддаються якісному вивченню [159]. Порушення функцій дрібних судин має суттєвий вплив, а іноді і вирішальне значення в критичних ситуаціях при розвитку ускладнень при будь-якій патології і при ЦД 2 типу зокрема. В сучасному медичному світі існує думка, що цукровий

діабет може бути асоційований з так званою хворобою дрібних судин (Cerebral small vessel disease), дана патологія стосується переважно перфорантних артерій і артеріол, венул і капілярів. Хвороба дрібних судин – значно поширена проблема, що пов’язана з артеріальною гіпертензією, артеріосклерозом, віковими змінами головного мозку, переддіабетом, що не лікувався, гіперліпідемією, при якій в першу чергу страждають малі перфорантні артерії, також ця патологія визначається як ураження всіх судин в паренхімі мозку плюс судин діаметром менше 500 мкм у лептоменінгеальному просторі, що кровопостачають глибокі мозкові структури [9, 160-162]. Вважається, що ендотеліальні клітини церебральних мікросудин, перицити та астроцити є головними мішенями гіперглікемічного пошкодження, оскільки ці клітини не можуть знижувати швидкість транспорту глюкози при підвищенні її концентрації, що призводить до високих внутрішньоклітинних концентрацій глюкози і дисфункції цих клітин через різні біохімічні шляхи, ініційовані гіперпродукцією мітохондріями активних форм кисню. Це призводить, наприклад, до підвищеної проникності мікросудинних ендотеліальних клітин, адгезії лейкоцитів, більш високої активності прокоагулянтів та зниження доступності оксиду азоту [14].

Проведене комплексне дослідження дозволило визначити основні патогістологічні та імуногістохімічні зміни церебральних мікросудин при цукровому діабеті 2 типу, при ішемічному церебральному півкульовому інфаркті на тлі цукрового діабету 2 типу в порівнянні з групою умовного контролю, групою дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії та групою померлих хворих з ішемічним півкульовим інфарктом головного мозку з церебральним атеросклерозом та артеріальною гіпертензією.

Встановлено, що при цукровому діабеті 2 типу мікросудини головного мозку мали стереотипні суттєві зміни, які проявлялися у збільшенні зовнішнього діаметра судин, нерівномірному потовщенні їх стінки, за рахунок значної проникності, плазматичного просочування, гомогенізації шарів стінки з вогнищевим і / або тотальним накопиченням ШИК-позитивних речовин,

помірного набряку периваскулярних відростків астроцитів. Найбільших змін при цукровому діабеті зазнавала базальна мембрана мікросудин, яка значно потовщувалась, в деяких судинах мала декілька контурів, при ШИК-реакції мала інтенсивне рожеве забарвлення. Всі ці зміни вели до формування судинного гіалінозу в артеріолах м'якої мозкової оболонки, артеріолах та капілярах кори головного мозку. Встановлено прогресування фібротичних змін, як в стінці судин, так і у м'якій мозковій оболонці, яке підтверджується високим рівнем експресії колагену IV типу при ІГХ-дослідженні, який при ЦД збільшувався на 23,02 % в м'якій оболонці та на 22,96 % в мікросудинах кори головного мозку, що є наслідком патогенного впливу гіперглікемії на продукцію ендотеліальними клітинами матриксу колагену IV типу і фібронектину [77, 163] та зміни активності ферментів, що стимулюють синтез колагену [164]. Виявлені нами зміни мікроциркуляторного русла відповідають даним інших дослідників, які також констатували подібні зміни мікросудин в експериментальних моделях на тваринах [75-78, 138].

За даними комп'ютерно-морфометричного вимірювання у померлих хворих на ЦД 2 типу артеріоли м'якої оболонки головного мозку характеризувалися достовірно ($p < 0,05$) більшим зовнішнім та внутрішнім діаметром (зовнішній діаметр – на 32 % більший порівняно з групою умовного контролю та на 9,15 % більшим порівняно з групою ДІЕП, внутрішній діаметр – на 20,46 % більшим порівняно з групою умовного контролю та на 19,64 % більшим порівняно з групою ДІЕП), більш потовщеною судинною стінкою (на 84,53 %, в порівнянні з групою умовного контролю, та на 20,1 % – в порівнянні з групою ДІЕП). Відзначено достовірне збільшення індексу Вогенворта артеріол м'якої оболонки головного мозку на 60,71 % та 20,18 % в порівнянні з групою умовного контролю та групою ДІЕП відповідно, а також збільшення індексу Керногана на 64,34 % в порівнянні з групою умовного контролю.

Патоморфологічні зміни в артеріолах кори головного мозку у хворих на ЦД 2 типу мали схожі характеристики, майже подібні до змін артеріол м'якої

оболонки головного мозку. В групі ЦД 2 типу зовнішній діаметр артеріол кори головного мозку був статистично достовірно більшим, а стінка значно потовщена (зовнішній діаметр – на 8,9 %, ніж у групі умовного контролю, та на 10,77 % більшим, ніж у групі ДІЕП, товщина стінки – на 40,65 %, ніж у групі умовного контролю, та на 5,95 % більшою в порівнянні з групою ДІЕП). Артеріоли кори головного мозку в групі ЦД 2 типу мали достовірно вищі показники функціональних індексів Вогенворта та Керногана – на 73,12 % та 49,26 % при порівнянні з групою умовного контролю та на 22,32 % і 11,18 % відповідно були статистично достовірно більшими, ніж в групі ДІЕП. За даними електронної мікроскопії у померлих хворих на ЦД 2 типу в артеріолах спостерігався апоптоз поодиноких ендотеліальних клітин і перицитів та значне накопичення колагенових волокон в розширених базальних мембранах.

Капіляри кори головного мозку в групі ЦД 2 типу мали достовірно збільшений зовнішній діаметр (в групі ЦД 2 типу на 4,9 % більший, порівняно з групою умовного контролю), зменшений внутрішній діаметр кортикальних капілярів: на 9,78 %, в порівнянні з групою умовного контролю та на 9,03 % ніж в групі ДІЕП; потовщену стінку (на 66,62 % більша, порівняно з групою умовного контролю, та на 20,31 % більша, в порівнянні з групою ДІЕП); визначалася тенденція до зниження показників зовнішнього та внутрішнього факторів форми ($F1 - 0,89 (0,85; 0,94)$, $F2 - 0,90 (0,85; 0,92)$). Видимі при світловій мікроскопії зміни судин головного мозку при діабетичній енцефалопатії, за нашими даними та за даними літератури, неспецифічні [165].

При електронній мікроскопії виявлено, що у померлих хворих на ЦД 2 типу в капілярах кори головного мозку відмічався апоптоз перицитів та поодиноких ендотеліальних клітин, а також вогнищеві та розповсюджені значні розширення субендотеліальних базальних мембран з накопиченням в них електроннощільного аморфного матеріалу та колагенових фібрил. Відзначалися бруньки росту капілярів. Наші дані співвідносяться з даними літератури, в якій описують ультраструктурні зміни мікросудин, які відзначалися вже на першому місяці

експериментального аллоксанового діабету: потовщення базальної мембрани капілярів за рахунок накопичення в субмембранному і субендотеліальному шарі аморфного матеріалу, розшарування її через вплетіння коротких колагенових мікрофібрилл, збільшення відкладень ліпопротеїдів, значне набухання та дистрофічні зміни ендотеліальних клітин, а також зменшення мікропіноцитозу, що свідчить про зниження активності трансцеллюлярних обмінних процесів [166-168]. По мірі наростання тяжкості цукрового діабету і метаболічних порушень відзначається пошкодження органел і мікрокламатоз ендотеліальних клітин, стоншення ендотеліального покриття та поява у потоншеній цитоплазмі ендотеліоцитів числених пор і фенестр, розширення міжендотеліальних з'єднань, утворення «локусів витоку», через які мігрує плазма і формені елементи крові [169].

Проявом мікроангіопатії при цукровому діабеті 2 типу є збільшення індексів Вогенворта та Керногана, які за даними дослідників [170-171] відображають функціональний стан артерій, а виражені їх зміни свідчать про погіршення кровопостачання органу. Збільшення товщини мікросудин та індексу Вогенворта свідчать про суттєве зниження пропускної здатності досліджуваних судин. Підвищення індексу Керногана, в результаті збільшення співвідношення товщини стінки мікросудин до її просвіту, свідчить на користь зниження еластичності судин та підвищення жорсткості стінки артерій і артеріол [172]. При діабеті фактори форми мікросудин також зазнають змін, особливо внутрішній фактор форми, що вказує на деформування просвіту мікросудин, і як наслідок – утруднення вільного протікання крові, збільшення ризику тромбоутворення.

При цукровому діабеті встановлена вогнищева гіперплазія ендотеліоцитів, як в мікросудинах м'якої оболонки, так і в корі головного мозку, що підтверджується збільшенням площі експресії судинних маркерів в порівнянні з групою умовного контролю, таких як CD31 на 52,83 % в коркових мікросудинах, CD105 на 50,92 % в судинах ММО та на 22,86 % в коркових мікросудинах, VEGF на 197,63 % в корі головного мозку та VEGFR-2 в ММО на 47,32 %. Визначено

статистично значущий прямий помірної сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії CD31 і CD105 в м'якій мозковій оболонці і корі головного мозку (коефіцієнт Пірсона $r = 0,29$ та $r = 0,39$, відповідно). Ендоглієн є рецептором надсімейства TGF- β в ендотеліальних клітинах [162]. Взаємодія ендоглієну та VEGFR-2 сприяє ангіогенезу, викликаному VEGF-A, та передачі сигналів VEGF [173-174]. Підвищений рівень експресії VEGF свідчить про інтенсивні процеси реендотелізації мікросудин кори головного мозку у відповідь на постійне значне їх пошкодження. За даними Zhen Zhang et al., (2018) активація гена HIF-1 забезпечує відповідь на гіпоксичний стрес, в першу чергу – відповідь генів, які регулюють процес ангіогенеза та сприяють утворенню фактору росту ендотелію судин VEGF-A [175]. В нашому дослідженні встановлена наявність статистично достовірної ($p < 0,05$) прямої середньої сили кореляції між рівнями експресії CD105 і VEGFR-2: $r = 0,31$ в корі головного мозку. Значно зростає рівень експресії маркера проліферації Ki-67 в церебральних мікросудинах: в м'якій мозковій оболонці – на 328,15 %, в коркових судинах – на 186,38 %. Також збільшується показник щільності мікросудин кори головного мозку, який при ЦД 2 типу був статистично достовірно на 27,27 % вищим в порівнянні з групою умовного контролю та на 21,74 %, ніж в групі ДІЕП, зі значним зниженням абсолютної кількості перицитів в коркових капілярах – на 57,14 % в порівнянні з групою умовного контролю та на 50 % меншим показником за аналогічний в групі ДІЕП. Ці зміни можна розцінювати, як компенсаторний механізм на значне персистуюче метаболічно-ішемічне ушкодження тканини головного мозку, але ця компенсація набуває дефективного характеру і сприяє подальшому прогресуванню місцевих розладів. За даними досліджень P. Gerald et al., (2009) встановлено втрату перицитів капілярами сітківки при діабетичній ретинопатії за рахунок високої концентрації глюкози в крові і активування протеїнкінази C δ (PKC- δ) та MAP-кінази (англ. mitogen-activated protein kinase – мітоген-активована протеїнкіназа), які пригнічують передачу ендотеліального PDGF-BB-сигналу перицитам через цей рецептор, що призводить до апоптозу перицитів та

зменшення їх кількості в капілярах [176]. При діабеті апоптоз клітин піальних та коркових мікросудин збільшувався на 165,95 % та на 230,85 %, відповідно в порівнянні з групою умовного контролю, незважаючи на посилення регуляції потужного фактора виживання VEGF та його основного рецептора – VEGFR-2, що відображається у позитивній помірної сили кореляції між VEGF і Caspase-3, $r = 0,41$ та VEGFR-2 і Caspase-3, $r = 0,43$ у м'якій мозковій оболонці. Такі зміни можна пояснити тим, що підвищений рівень глюкози порушує VEGF сигнал, що направлений на виживання клітин мікросудин, через пероксинітрит-опосередковану зміну Akt-1 / p38 сигнальний шлях MAP-кінази, що було продемонстровано в дослідженнях *in vitro* Elshaer et al. (2018) [177].

В м'якій мозковій оболонці та корі головного мозку в групі ЦД 2 типу мав місце достовірно вищий показник співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 (на 430,96 % та на 96,4 % відповідно, ніж в групі умовного контролю). Основою підвищення показника співвідношення було зростання рівня експресії MMP-9 та одночасне зниження рівня експресії TIMP-1. У м'якій мозковій оболонці та корі головного мозку визначалося зростання відносної площі MMP-9 на 214,89 % та на 91,01 %, разом з тим відносна площа експресії TIMP-1 в корі головного мозку знижувалася на 38,22 %. Експериментальні дані *in vivo* і *in vitro* демонструють, що гіперглікемічне діабетичне середовище викликає зміни експресії генів MMPs [178], індукує продукцію активних форм кисню, що призводить до підвищення активності матриксної металопротеїнази-9 [179] і обумовлює дисбаланс гомеостазу судинного матриксу.

При дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії морфологічна картина дрібних артерій і артеріол м'якої мозкової оболонки і кори головного мозку характеризувалися аналогічними змінами, як і при ЦД 2 типу, але ступінь цих змін був значно менш виражений. За результатами ІГХ-дослідження в групі ДІЕП в ММО та корі головного мозку отримані дані свідчили про процеси реендотелізації в мікросудинах головного мозку під впливом гемодинамічної гіпоксії, як прояв адаптивних механізмів, хоча вони не такі активні, як при ЦД 2

типу та мають більш регульований механізм. Поміж тим, при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії ми бачимо більш виражений фіброз м'якої оболонки та мікросудин кори головного мозку в порівнянні з цукровим діабетом 2 типу, як прояв хронічних змін, що підтверджується гістохімічними методами при фарбуванні трихром Массон. При проведенні електронної мікроскопії звертала увага збільшена кількість колагенових волокон в розширених базальних мембранах адвентиції артеріол. Наші дані узгоджуються з іншими дослідниками. Так, за даними Т.С. Гулевської, П.Л. Ануфрієва (2017) до хронічних змін церебральних мікросудин відноситься фіброз та потовщення стінок капілярів та інших мікросудин [180].

Загальними змінами в групах порівняння у померлих хворих групи ЦД 2 типу та групи ДІЕП в головному мозку були мікроскопічні ознаки хронічної церебро-васкулярної недостатності: ішемічні зміни певної частини нервових клітин, так звані судинні конволюти (мікросудини з декількома просвітами внаслідок перекалібровки судин при їх недостатній гемоперфузії), а також велика кількість крохмалоподібних тілець (*corpora amyloacea* – сферичних базофільних або амфіфільних утворень) навколо кортикальних дрібних венул та у верхньому молекулярному шарі кори головного мозку.

Характерними відмінностями між групами ЦД 2 типу та ДІЕП були значно виражені зміни усіх 3-х функціональних рівнів при цукровому діабеті, більш виражені морфологічні, функціональні зміни, активний процес реендотелізації мікросудин та прояви ангиогенезу – утворення нових судин з передіснуючих мікросудин за рахунок проліферації їх клітинних компонентів, що підтверджується багатьма іншими дослідниками як в експериментальних моделях тварин, так і дослідженнями головного мозку людей [83, 137, 180]. Дисфункціональна неоваскуляризація особливо в церебральних мікросудинах та мікросудинах сітківки виявлена в експериментальних дослідженнях (Prakash R., et al. 2013), у щурів з діабетом Гото-Какідзакі спостерігається як мікро-, так і макросудинний ангиогенез, тоді як у діабетичних щурів *Leprdb / db* підвищується

лише щільність мікросудин [132]. Новоутворені мозкові капіляри мали менше число перицитів, а деякі були без ознак перфузії, що свідчить про незрілість цих судин. Також було відзначено збільшення звивистості та розгалуження мозкових артеріол (Prakash R., et al. 2012, 2013) [82, 132]. За результатами нашого ІГХ-дослідження в групі цукрового діабету 2 типу у порівнянні з групою ДІЕП визначалося статистично достовірне збільшення відносної площі експресії маркерів ангиогенезу: Ki-67 на 129,68 % у м'якій мозковій оболонці та на 68,42 % у корі головного мозку; збільшення показників експресії VEGF у корі головного мозку на 40,85 %; збільшення відносних показників експресії маркерів, що свідчать про інтенсивні процеси реендотелізації у відповідь на значне пошкодження судин: в корі головного мозку CD105 на 22,86 %; у м'якій мозковій оболонці та корі головного мозку рівня Caspase-3 на 205,84 % та на 81,67 % відповідно; збільшення співвідношення MMP-9 / TIMP-1, як показника порушення гомеостазу екстрацелюлярного матриксу, на 68,08 % в м'якій мозковій оболонці та на 78,43 % в корі головного мозку, за рахунок збільшення відносної площі експресії MMP-9 та зниження TIMP-1 у корі головного мозку на 37,39 %.

Діабет призводить до дезадаптивних змін у судинно-мозковій системі, що в підсумку обмежує нейрональне відновлення та відновлення функцій після інсульту. Цукровий діабет пов'язаний з порушенням мозкового кровотоку вцілілих регіонів мозку після інфаркту, а також зі значним порушенням гематоенцефалічного бар'єру [137, 181].

В корі головного мозку над церебральним ішемічним півкульовим інфарктом у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу та церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією визначався значний периваскулярний та перицелюлярний набряк. Результати патоморфологічних і морфометричних досліджень свідчили про тяжкий фіброз і гіаліноз артеріол м'яких оболонок і кори головного мозку над вогнищем інфаркту, який сформувався ще до розвитку ішемічного інфаркту. Це підтверджують такі морфометричні показники в групі ІЦІ ЦД, як достовірне потовщення стінок артеріол м'якої мозкової оболонки (на

32,12 % більше в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу), значне збільшення їх зовнішнього (на 13,81 % більше в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу) і внутрішнього діаметру (на 8,23 % збільшений в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу), зниження показника зовнішнього (на 6,9 %) та внутрішнього (на 3,6 %) факторів форми в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, збільшені індекса Вогенворта мікросудин м'якої мозкової оболонки (iW – на 22,45 % вище в порівнянні з групою ІЦІ ЦА). Неприятливі патологічні зміни піальних і кортикальних мікросудин більш виразні в групі ІЦІ ЦД. При ІЦІ ЦД спостерігався більш значний набряк судинних стінок. Встановлено значне збільшення зовнішнього діаметра артеріол кори головного мозку (на 13,13 % більше, ніж в групі цукрового діабету 2 типу та на 7,07 % більше, ніж в групі ІЦІ ЦА) зі збільшенням внутрішнього діаметру на 9,6 % в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу; потовщення стінок кортикальних артеріол на 27,82 % та на 18,21 % в порівнянні з групою цукрового діабету і групою ІЦІ ЦА, відповідно. Зовнішній і внутрішній фактори форми артеріол кори в групі ІЦІ ЦА мали тенденцію до збільшення – $F2$ в групі ІЦІ ЦА був статистично достовірно вищим, ніж в групі ІЦІ ЦД на 3,45 %. Натомість, в групі ІЦІ ЦД фактори форми судин $F1$ навпаки були знижені ($p > 0,05$). Відзначено значне збільшення індексів Вогенворта (в порівнянні з групою цукрового діабету 2 типу на 9,81 % та на 20,4 % порівняно з групою ІЦІ ЦА) та Керногана (iK – на 15,85 % вищий за групу ІЦІ ЦА) артеріол кори головного мозку в групі ІЦІ ЦД та в групі ІЦІ ЦА, при цьому в групі ІЦІ ЦД вони були достовірно вищими, ніж в групі ІЦІ ЦА. В дослідженнях Ch. Rong., et al. (2016), також відзначається, що у осіб з діабетом 2 типу виявляються зниження еластичності артерій порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем глюкози [182].

Морфометричні параметри капілярів кори головного мозку над півкульовим ішемічним інфарктом в стадії некрозу в групі ІЦІ ЦД характеризувався тенденцією до збільшення зовнішнього діаметра. Товщина стінки кортикальних капілярів була достовірно збільшеною на 12,5 % ніж в групі ІЦІ ЦА. Фактори

форми капілярів в групі ІЦІ ЦА мали тенденцію до збільшення, тоді як в групі ІЦІ ЦД навпаки – відмічена тенденція до зниження цих показників, внутрішній фактор форми в групі ІЦІ ЦД був достовірно нижчим на 3,3 %, ніж в групі ІЦІ ЦА, ($p < 0,05$). Капіляри кори головного мозку при ІЦІ ЦД мали майже такі самі морфометричні характеристики, як і в групі ЦД 2 типу. У хворих з церебральним інфарктом на тлі цукрового діабету 2 типу спостерігалось значно знижена реактивність мікроциркуляторного русла, що було найбільш вираженим в капілярах кори головного мозку, які практично не змінювали свої морфометричні профілі під впливом гострої ішемії. Грунтуючись на даних літератури, відомо що у пацієнтів з цукровим діабетом визначаються знижена судинна реактивність та прояви цереброваскулярної дисфункції, в результаті чого порушується церебральна гемодинаміка [182-184].

При церебральному ішемічному півкульовому інфаркті мозку у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу кількість мікросудин в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу була достовірно збільшена на 13,64 %, в порівнянні з групою осіб умовного контролю. Статистично достовірної різниці цього показника між групою ІЦІ ЦД 2 та групою ІЦІ ЦА не виявлено. Площа експресії CD31 виявилася без статистично значущої різниці між групами порівняння. При підрахунку абсолютного числа перицитів в мікросудинах кори головного мозку встановлено, що в групі ІЦІ ЦД кількість перицитів в мікросудинах кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом була статистично достовірно меншою на 42,86 % та 20 %, в порівнянні з контролем і групою ІЦІ ЦА відповідно. Це підтверджує результати, викладені в 3 розділі, стосовно того, що при ЦД 2 типу має місце втрата перицитів в капілярах кори головного мозку.

У сучасному науковому суспільстві не існує чіткого уявлення про те, що відбувається з мікросудинами в стадію некрозу при ішемічному інфаркті головного мозку на тлі цукрового діабету. Є різні думки, які в своїй більшості ґрунтуються на експериментальних даних. Так, за даними деяких дослідників у

тварин з індукованим діабетом розвивається значна вазорегресія в обох півкулях у порівнянні з контрольними тваринами, у яких спостерігається репаративна неоваскуляризація як в ішемічній, так і в неішемічній півкулях [132-134]. Існує й інша думка щодо післяінфарктного ангіогенезу в тканині головного мозку, за якою морфологічні зміни при діабеті призводять до більш виражених порушень гематоенцефалічного бар'єру [134-136]. Діабет стимулює дисфункціональний і неконтрольований ангіогенез судинної мережі головного мозку [83]. Інсулінотерапія відразу після інсульту на фоні діабету часто є недостатньою для поліпшення або нормалізації кровотоку і цілісності структур гематоенцефалічного бар'єру [131, 134]. Це означає, що гіперглікемія, навіть протягом відносно коротких періодів часу, може істотно змінити внутрішньоклітинну сигнальну передачу в ендотелії судин. Ці сигнальні зміни, що, ймовірно, проявляються на епігенетичному рівні, обумовлюють ступінь адаптації судинної мережі до ішемічної події [185].

В стадії некрозу ішемічного півкульового інфаркту мозку в обох групах – ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА – визначалася активація експресії ангіогенних факторів та матриксних металопротеїназ в м'якій оболонці і в корі головного мозку, більш виразна у померлих хворих на цукровий діабет 2 типу. В м'якій оболонці головного мозку над півкульовим церебральним інфарктом в групі ІЦІ ЦД у порівнянні з групою ІЦІ ЦА визначалося достовірне збільшення відносної площі експресії VEGF на 29,75 %, VEGFR-2 – на 44,65 %, CD105 – на 83,86 %, MMP-9 – на 48,68 %, співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 – на 86,24 % та збільшення рівня експресії Ki-67 на 73,86 %. При ІЦІ ЦД в м'якій мозковій оболонці визначається достовірно зниження рівня експресії колагену 4 типу на 32,4 % в порівнянні з ІЦІ ЦД. Також в групі ІЦІ ЦД, в порівнянні з групою ІЦІ ЦА, в кортикальних мікросудинах мали місце достовірно вищі показники рівня експресії Ki-67 на 28,22 % та достовірно вищі показники відносної площі експресії VEGF на 31,45 %, VEGFR-2 – на 104,02 %, MMP-9 – на 17,14 %, були вищими показники співвідношення експресії MMP-9 / TIMP-1 на 29,56 %. Відомо,

що гіперглікемія індукує підвищення рівнів активних форм кисню, що в свою чергу призводить до підвищення активності матричної металопротеїнази-9 [186], яка безпосередньо приймає участь в патогенезі інсульту [187-188]. Цей показник позитивно корелює з тяжкістю інсульту і збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру [189-191]. За даними A. Rosell et al. (2006) тканина мозку пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом, досліджена протягом 6 годин після смерті, виявила більш високі рівні MMP-9 порівняно з контрольними зразками. Так, в інфарктному ядрі MMP-9 був виявлений в периваскулярній тканині, тоді як у періінфарктній тканині цей маркер значно експресували мікрогліальні клітини [192]. Підвищення рівнів MMP-9 пов'язують з реперфузійним пошкодженням, оксидативним стресом, активацією тканинного активатора плазміногена (tPA-activation), а також продукцією нейтрофілами і макрофагами pro-MMP-9 [193]. TIMP є ендogenous інгібітором MMP, присутнім в тканинах в нормальних умовах [194]. В дослідженнях S. Rivera et al. (2002) було продемонстровано порушення експресії TIMP-1 при розвитку інфаркту головного мозку [195]. Загалом дані наукової літератури щодо експресії TIMP-1 у хворих з ЦД 2 типу неоднозначні. Так, більшість дослідників стверджують, що в гострому періоді інфаркту головного мозку при діабеті і без нього рівень TIMP-1 підвищується (як компенсаторна реакція на підвищений рівень циркуляції MMPs) для підтримання балансу між протеазами і інгібіторами [196]. У роботі і T. Morishita et al. (2017) продемонстровано, що ішемічне пошкодження і подальше відновлення ЦНС може призвести як до збільшення MMPs, так і до зниження рівня TIMP у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемією [197]. За даними S. S. Moore і S. J. Crocker (2012) в умовах патології підвищена експресія MMP веде до загального збільшення MMP-опосередкованого протеолізу, що також призводить до виснаження білків TIMP, доступних для забезпечення рецептор-опосередкованої передачі сигналів, через що знижується рівень експресії TIMP [198]. У дослідженні V. Piccardi. et al. (2015) продемонстровано, що у мишей з вимкненим TIMP-1 визначається надекспресія MMP-9, посилення проникності

ГЕБ і ішемічне пошкодження головного мозку [199]. Крім того, співвідношення MMP-9 / TIMP-1 було запропоновано як маркер інсульту. За даними D. D. Li et al. (2013) кореляція співвідношення MMP-9 / TIMP-1 з набряком мозку була навіть сильнішою, ніж визначення лише MMP-9 після ішемічного інсульту у щурів [200]. За даними S. Ikemoto et al. (2018) співвідношення MMP-9 / TIMP-1 відображає ступінь пошкодження ГЕБ, що проявляється більш значним набряком тканини головного мозку при ішемічному пошкодженні [201]. Наші дослідження підтверджують вказану закономірність. Так, в групах ІЦІ ЦД та ІЦІ ЦА тканина головного мозку поблизу вогнищ інфаркту характеризувалася значним збільшенням співвідношення MMP-9 / TIMP-1 і демонструвала значні набрякові зміни.

За результатами порівняльного аналізу експресії ангиогенних маркерів між групами ІЦІ ЦД і ЦД 2 типу встановлено, що в м'якій мозковій оболонці при розвитку ішемічного півкульового церебрального інфаркту головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу в некротичну стадію відбувається зростання площі експресії CD31 на 62,64 %, CD105 – на 77,55 %, зниження площі експресії колагену IV типу на 20,5 %, зростання площі експресії VEGF на 57 %, VEGFR-2 – на 43,78 % та MMP-9 – на 38,65 % в порівнянні з групою ЦД 2 типу без гострої церебральної патології. В корі головного мозку при розвитку ішемічного півкульового церебрального інфаркту головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу в некротичну стадію відбувалося зростання рівня експресії каспази-3 на 16,57 %, зниження площі експресії колагену 4 типу на 22,04 %, зростання площі експресії VEGF на 63 %, VEGFR-2 – на 208,70 % та MMP-9 – на 48,19 %, зниження площі експресії TIMP-1 на 17,86 % та зростання показника співвідношення MMP-9 / TIMP-1 на 92,67 % в порівнянні з аналогічними показниками в групі ЦД 2 типу. При порівнянні щільності мікросудин кори головного мозку між групами ІЦІ ЦД та ЦД 2 типу встановлено статистично недостовірне зниження кількості мікросудин в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦД, також кількість перицитів капілярів кори головного мозку залишалася

зниженою майже на тому ж самому рівні, що і в групі ЦД 2 типу. Таким чином, не дивлячись на значну активацію ангіогенних стимулів над півкульовим інфарктом в стадії некрозу у померлих хворого на цукровий діабет 2 типу в м'якій оболонці та корі головного мозку не відбувалося утворення достатньої кількості судин для компенсації, до того ж профілі утворених мікросудин були незрілими і тому не могли в повній мірі забезпечити достатнього живлення для процесів репарації, а лише поглиблювали ішемію за рахунок значної проникності, яку до того ж стимулювали значно збільшені площі експресії VEGF і MMP-9. Після інфаркту експресія VEGFR-2 в периінфарктних регіонах є значною і не до кінця зрозумілою, але є дані, що свідчать про захисні властивості VEGFR-2, який може попереджувати загибель клітин у вразливих судинах, також може ініціювати ангіогенні процеси для відновлення кровотоку [135, 202], але підвищена сигналізація VEGFR-2 також може викликати надлишкову проникність ГЕБ та набряк тканини мозку [202].

За даними кореляційного аналізу в м'якій мозковій оболонці при ІЦІ на тлі ЦД визначається статистично достовірний негативний кореляційний зв'язок помірної сили між рівнями експресії Caspase-3 і CD105, $r = -0,44$ – відомо, що ендоглін пригнічує апоптоз клітин, тому що має анти-апоптотичну дію і, таким чином, сприяє ангіогенезу [197]. Також встановлено статистично достовірний негативний кореляційний зв'язок помірної сили між рівнями експресії VEGFR-2 і CD105, $r = -0,33$. Як припускає група науковців на чолі з Н. Tian et al. (2018) ендоглін регулює інтерналізацію VEGFR-2 та визначає його подальшу долю між активацією і деградацією. Також вони спостерігали взаємозв'язок між втратою ендогліну та зменшенням базального рівня VEGFR-2 [203]. CD105 регулює клітинний рівень VEGFR-2 залежно від рівня VEGF-A, тому в умовах гіпоксії і гіперглікемії зниження рівня експресії ендогліну позитивно впливає на експресію VEGFR-2 в м'якій мозковій оболонці головного мозку при ІЦІ на тлі ЦД 2 типу [168]. Визначений прямий помірної сили кореляційний зв'язок між Collagen-IV і Caspase-3, $r = 0,61$ – апоптоз ендотеліальних клітин стимулює утворення Collagen-

IV в м'якій мозковій оболонці при ЦД 2 типу. За даними дослідження P. Laplante et al. (2009) паракринні медіатори, секретовані апоптотичними ендотеліальними клітинами, можуть відігравати безпосередню роль у фіброгенезі, регулюючи стійкість до апоптозу та диференціювання фібробластів в м'якій мозковій оболонці [204]. В корі головного мозку встановлено статистично достовірний прямий слабкої сили кореляційний зв'язок між VEGF і VEGFR-2, $r = 0,29$ – підвищення рівня експресії VEGF сприяє зростанню експресії VEGFR-2, як основного рецептора з яким він з'єднується і через який реалізує свій ефект, встановлена негативна помірної сили кореляція між CD31 і Ki-67, $r = -0,37$ – у відповідь на гіпоксію відбувається активація проліферації ендотеліоцитів [205]. Достовірний помірної сили кореляційний зв'язок між VEGF і CD31, $r = 0,35$, демонструє важливий вплив васкулоендотеліального фактора росту на збільшення та виживаність ендотеліоцитів в період гострих судинних порушень в корі головного мозку [206].

Встановленні кореляції в групі ІЦІ ЦА свідчать про активацію ангиогенних факторів при ІЦІ ЦА таких як VEGF, VEGFR-2, що проявляють антиапоптотичні та нейропротективні властивості, якщо вони мають дозований вплив [206-207]. Саме тому має місце в м'якій мозковій оболонці помірний та сильний негативний кореляційний зв'язок між VEGF і VEGFR-2 та каспазою-3 відповідно: Caspase-3 і VEGF (коефіцієнт Пірсона $r = -0,43$), Caspase-3 і VEGFR-2 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,70$). В свою чергу каспаза-3 має позитивний кореляційний зв'язок з колагеном 4 типу – втрата ендотеліальних клітин та ендогліну стимулює накопичення колагену в м'якій мозковій оболонці головного мозку: статистично значущий зворотній слабкої сили кореляційний зв'язок між показниками експресії CD105 і Collagen-IV (коефіцієнт Пірсона $r = -0,29$), прямий помірної сили кореляційний зв'язок між показниками експресії Caspase-3 і Collagen-IV (коефіцієнт Пірсона $r = 0,41$). Також відомо, що TIMP-1 має антиапоптотичну, протективну дію [208-209] та виступає в ролі антоганіста ангиогенеза [210-211]: в корі головного мозку в групі ІЦІ ЦА виявлена негативна помірної сили кореляція

між медіаною експресії TIMP-1 і Caspase-3 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,43$), а також прямий помірної сили кореляційний зв'язок між медіаною експресії TIMP-1 і VEGF (коефіцієнт Пірсона $r = 0,36$); в м'якій мозковій оболонці – зворотні помірної сили кореляційні зв'язки між показниками експресії CD31 і TIMP-1 (коефіцієнт Пірсона $r = -0,30$).

За даними літератури відомо, що аномальна церебральна гіпоксія індукує компенсаторні та адаптаційні механізми для запобігання гіперперфузійного пошкодження та збереження відновлення функції мозку [212-213]. Частина цих адаптивних механізмів включає збільшення діаметра капілярів, неоваскуляризацію та посилену експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). В стані хронічної церебральної гіперперфузії, індукований гіпоксією фактор 1 (HIF-1) є одним з найважливіших факторів транскрипції, які беруть участь в ендогенній адаптаційній відповіді. HIF-1 α регулює більше 2 % генів в ендотеліальних клітинах судин людини [214] і на теперішній час визнаний регулятором переважної більшості індукованих гіпоксією генів, які відповідають за адаптацію клітин до гіпоксії, включаючи ангиогенез, анаеробний метаболізм, мітохондріальний біогенез, еритропоез, вазомоторний контроль та проліферацію клітин, ендотеліальний фактор росту судин, транспортер глюкози-1 (GLUT-1) та еритропоетин – усі фактори, що призводять до виживання в гіпоксичних умовах [215-216]. В дослідженнях M. Pointhevin et al. (2015) приведені прямі докази того, що діабет змінює вазореактивність головного мозку, щільність мікросудин, проникність та стабільність, і всі вони впливають на пошкодження нейронів та судин внаслідок ішемічної травми мозку не тільки в короткостроковій, але й у більш тривалій терміні [217]. Незважаючи на значну активацію ангиогенних факторів, в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу у померлих хворих групи ІЦІ ЦД визначалися лише поодинокі бруньки росту капілярів та тенденція до зниження щільності мікросудин (в порівнянні з групою ЦД 2 типу). Аналогічні результати в експериментах на тваринах отримали A. Ergul et al. (2014). Це пояснюється тим, що, найбільш ймовірно, підвищений рівень

ангіогенних факторів з кори головного мозку дистанційно активує ангіогенез в перинфарктній зоні для процесу резорбції некротичних мас. Дані H.-S. Kim et al. (2014), X. Shen et al. (2020) також свідчать про те, що при інфаркті головного мозку має місце зростання рівня факторів ангіогенезу не лише в перинфарктній зоні, а і в інших відділах враженої півкулі головного мозку [218, 219]. Іншими авторами [220] також було показано підвищення експресії факторів ангіогенезу і в перинфарктній зоні, і в інших іпсілатеральних зонах головного мозку.

Результати нашого дослідження свідчать про значно обмежені можливості адаптивної вазомотії артеріол м'якої оболонки мозку, артеріол і капілярів кори головного мозку над церебральним півкульовим інфарктом в стадії некрозу у хворих на цукровий діабет 2 типу через тяжкий фіброз і поширений гіаліноз артеріол і капілярів з втратою капілярами перицитів. Ішемічний некроз головного мозку активує експресію васкулоендотеліального фактору росту, рецепторів до нього, активує протеолітичну систему матриксних металопротеїназ, більш виразну в групі ІЦІ ЦД. Незважаючи на індукований ангіогенез в перинфарктних зонах, в корі головного мозку над інфарктом в стадії некрозу має місце незначне збільшення кількості мікросудин, які не забезпечують в достатньому об'ємі гемомікроциркуляцію, а втрата одного з основних компонентів ГЕБ – перицитів, сприяє патологічному зростанню проникності мікросудин. Значне збільшення співвідношення MMP / TIMP при ІЦІ на тлі ЦД 2 типу є ознакою збільшення протеолітичної активності MMP та визначає наявність стійкого дисбалансу в гомеостазі тканини головного мозку [221]. Одну з центральних ролей у судинній патології при діабеті відіграє аберантна збиткова сигналізація VEGF, тому занадто велика кількість сигналів, таких як MMP, VEGF на фоні діабету посилюють судинну дисфункцію після ішемічної катастрофи та сприяють поглибленню неврологічного дефіциту [222].

ВИСНОВКИ

Незважаючи на широку розповсюдженість цукрового діабету 2 типу, який ускладнюється діабетичною енцефалопатією та інсультом, патоморфологічні особливості діабетичної церебральної мікроангіопатії розроблені недостатньо. В дисертації вирішується актуальне питання патологічної анатомії щодо патоморфологічних параметрів мікросудин м'якої оболонки і кори головного мозку у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у порівнянні зі змінами аналогічних мікросудин при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії (ДІЕП), а також при півкульовому інфаркті головного мозку у хворих на ЦД 2 типу та у хворих на церебральний атеросклероз з артеріальною гіпертензією (АГ).

1. При ЦД 2 типу артеріоли м'якої оболонки головного мозку у померлих хворих характеризуються потовщенням базальної і внутрішньої еластичних мембран та нерівномірним потовщенням судинної стінки через її просочення ШИК+ компонентами плазми крові та через гіаліноз з втратою гладком'язових клітин. Товщина стінки артеріол на 84,53 % і на 20,1 % більша, ніж в групі умовного контролю та в групі ДІЕП (відповідно), а показники індексів Вогенворта і Керногана на 60,71 % і на 64,34 %, відповідно, вищі, ніж в групі умовного контролю; та на 20,18 %, вищий індекс Керногана, в порівнянні з групою ДІЕП.

2. При ЦД 2 типу в артеріолах м'якої оболонки головного мозку має місце достовірно вищий рівень експресії каспази-3 (на 165,95 % і на 205,84 %, ніж в групі умовного контролю та в групі ДІЕП, відповідно), на 328,15 % і на 129,08 % вищий рівень експресії Ki-67 (у порівнянні з групами умовного контролю та ДІЕП, відповідно), а також визначаються вогнища гіперплазії ендотеліоцитів, що свідчить про реендотелізацію артеріол у відповідь на інтенсивний апоптоз ендотеліальних клітин. Відносна площа експресії VEGF в м'якій оболонці головного мозку достовірно не відрізняється в групах порівняння, а відносна площа експресії VEGFR-2 при ЦД 2 типу достовірно на 47,32 % вища, ніж в групі умовного контролю. Позитивний помірної сили кореляційний зв'язок між

експресією VEGF і каспази-3, $r = 0,41$ та VEGFR-2 і каспази-3, $r = 0,43$ підтверджує, що зростання рівня апоптозу ендотелію судин стимулює експресію VEGF та його рецептора VEGFR-2. Вищий на 214,89 % рівень експресії MMP-9 та знижений рівень експресії TIMP-1 з підвищенням на 430,71 % співвідношення MMP-9 / TIMP-1 при ЦД 2 типу (в порівнянні з групою умовного контролю) сприяє руйнуванню міжклітинного матриксу та розвитку фіброзу м'якої оболонки головного мозку зі збільшенням на 23,02 % відносної площі депонування в ній колагену 4 типу.

3. При ЦД 2 типу артеріоли кори головного мозку мають потовщені базальні і внутрішні еластичні мембрани, а також нерівномірно потовщену стінку через просочення ШИК+ глікопротеїдами плазми крові та через її гіаліноз з втратою гладком'язових клітин. Стінки артеріол достовірно на 40,65 % і 5,95 % товстіші, ніж в групах умовного контролю і ДІЕП, відповідно; індекси Вогенворта та Керногана артеріол кори головного мозку при ЦД також достовірно збільшені. За даними ЕМ в артеріолах визначається апоптоз ендотелію і перицитів та значне накопичення колагенових волокон в розширених базальних мембранах. Відносна площа експресії колагену 4 типу в мікросудинах кори головного мозку достовірно на 22,96 % більша, ніж в групі умовного контролю, та не відрізняється від підвищеного аналогічного показника групи ДІЕП.

4. При ЦД 2 типу капіляри кори головного мозку у померлих хворих мають найбільш суттєві патологічні зміни: на 66,62 % більш потовщені стінки через плазматичне просочення та гіаліноз і на 9,78 % менший внутрішній діаметр (у порівнянні з групою умовного контролю). За даними ЕМ в капілярах визначається апоптоз перицитів і поодиноких ендотеліальних клітин, накопичення колагенових фібрил та електроннощільного аморфного матеріалу в значно розширених базальних мембранах. Кількість перицитів в потовщених стінках капілярів достовірно менша: на 57,14 % і на 50 %, в порівнянні з групами умовного контролю і ДІЕП, відповідно.

5. . В корі головного мозку при ЦД 2 типу, в порівнянні з групою умовного

контролю, визначаються достовірно вищі рівні експресії каспази-3 (на 230,85 %) і Ki-67 (на 186,38 %), достовірно вища на 197,63 % відносна площа експресії VEGF, на 27,27 % вищий показник щільності капілярів кори (за експресією CD31), підвищена відносна площа експресії CD31 і CD105, підвищена експресія MMP-9 і знижена - TIMP-1, на 96,4 % підвищене співвідношення MMP-9/TIMP-1. Підвищені показники експресії VEGF і Ki-67, а також статистично значущі прямі помірної сили кореляційні зв'язки між підвищеними показниками експресії CD31 і CD105 ($r = 0,39$), між показниками експресії CD105 і VEGFR-2 ($r = 0,31$), свідчать про інтенсивні процеси реендотелізації мікросудин мозку активованими CD105+ ендотеліоцитами.

6. В некротичну стадію півкульового інфаркту мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу артеріоли м'якої оболонки головного мозку мають на 32,12 % більш потовщену стінку (в порівнянні з групою ЦД 2 типу) через її фіброз та гіаліноз, збільшений зовнішній і внутрішній діаметр, а також достовірно вищий індекс Вогенворта. В м'якій оболонці головного мозку над півкульовим церебральним інфарктом визначені достовірно вищі показники експресії Ki-67, CD105, VEGF, VEGFR-2 та співвідношення MMP-9 / TIMP-1, порівняно з групою померлих від півкульового інфаркту мозку хворих на церебральний атеросклероз з АГ.

7. В некротичну стадію півкульового інфаркту мозку у померлих хворих на ЦД 2 типу в корі головного мозку над вогнищем інфаркту визначаються фіброз і гіаліноз артеріол зі значним на 27,82 % потовщенням їх стінок (у порівнянні з групою ЦД 2 типу) та збільшенням діаметру судин, а також потовщені через гіаліноз капіляри зі зменшеним числом перицитів. В корі головного мозку визначаються вищі (ніж при інфаркті мозку у хворих на церебральний атеросклероз з АГ) показники експресії Ki-67, VEGF, VEGFR-2 та співвідношення MMP-9 / TIMP-1, які стимулюють неоангіогенез в перинфарктній зоні, в той час як в корі головного мозку над інфарктом визначаються поодинокі бруньки росту капілярів та тенденція до зниження щільності мікросудин (в порівнянні з групою ЦД 2 типу).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При диференціальній патоморфологічній діагностиці діабетичної енцефалопатії/мікроангіопатії та дисциркуляторно-ішемічної енцефалопатії на тлі церебрального атеросклерозу і артеріальної гіпертензії, а також при оцінці церебрального неоангіогенезу рекомендується звернути увагу на наступне.

1. При цукровому діабеті, в порівнянні з дисциркуляторно-ішемічною енцефалопатією, артеріоли м'якої мозкової оболонки і кори головного мозку, через плазматичне просочення та гіаліноз, мають більш потовщену стінку і збільшений зовнішній діаметр; в корі головного мозку збільшена щільність мікросудин з наявністю бруньок росту капілярів, а також зменшена кількість перицитів в капілярах, потовщених і звужених через гіаліноз.

2. При оцінці інтенсивності ангіогенезу в головному мозку померлих хворих на цукровому діабеті 2 типу доцільним є визначення ІГХ площі експресії VEGF і VEGFR-2, підрахунок щільності мікросудин за експресією CD31 в судинному ендотелії та мікроскопічне виявлення вогнищевої гіперплазії ендотелію, бруньок росту та судинних паростків в артеріолах і капілярах кори головного мозку.

3. При оцінці інтенсивності ангіогенезу в головному мозку померлих хворих на церебральний ішемічний інфаркт доцільним є визначення ІГХ площі експресії VEGF і VEGFR-2 в корі головного мозку, а також підрахунок щільності мікросудин за експресією CD31 в судинному ендотелії та мікроскопічне виявлення вогнищевої гіперплазії ендотелію, бруньок росту та судинних паростків в перинфарктній зоні та в корі головного мозку над півкульовим інфарктом мозку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. Madhu S. V, Srivastava S. (2015) Diabetes Mellitus: Diagnosis and Management Guidelines. *JIMSA*, 28(1), P 47-50.
3. 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). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
4. Ткаченко В. І. (2015) Поєднання цукрового та нецукрового діабету в лікарській практиці: диференційна діагностика та клінічний випадок. *Ліки України*, №5(191), С 28-32.
5. Ткаченко В. І. (2014) Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. *Ліки України*, №4(21), С 55-59.
6. Всесвітній день боротьби з діабетом: що треба знати про хворобу. (n.d.). Moz.gov.ua. Retrieved November 1, 2020, from <https://moz.gov.ua/article/health/vsesvitnij-den-borotbi-z-diabetom-scho-treba-znati-pro-hvorobu>Global report on diabetes. (n.d.). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf
7. Global report on diabetes. (n.d.). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf
8. Дорогой А.П. (2007). Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті: Динаміка показників. *Международный эндокринологический журнал*, 3(9).

9. Маньковский Б.Н. (2010). Инсульт у больных сахарным диабетом. *Практична ангиологія*, 2-1. URL: <https://angiology.com.ua/ru/archive/2010/2-1/article-307/insult-u-bolnyh-saharnym-diabetom>.
10. Пашковська Н.В., Пашковський В.М. (2011). Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет. *Практична ангиологія*, 5-6 (44-45). URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/5-6%2844-45%29/article-423/gostri-porushennya-mozkovogo-krovoobigu-u-hvorih-na-cukroviy-diabet>.
11. Liu, J., Rutten-Jacobs, L., Liu, M., Markus, H. S., & Traylor, M. (2018). Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 49(6), 1325–1331. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020536>
12. Umemura, T., Kawamura, T., & Hotta, N. (2016). Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(2), 134–148. <https://doi.org/10.1111/jdi.12545>
13. Sanahuja, J., Alonso, N., Diez, J., Ortega, E., Rubinat, E., Traveset, A., Alcubierre, N., Betriu, À., Castelblanco, E., Hernández, M., Purroy, F., Arcidiacono, M. V., Jurjo, C., Fernández, E., Puig-Domingo, M., Groop, P.-H., & Mauricio, D. (2016). Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy. *Diabetes Care*, 39(9), 1614–1620. <https://doi.org/10.2337/dc15-2671>
14. van Sloten, T. T., Sedaghat, S., Carnethon, M. R., Launer, L. J., & Stehouwer, C. D. A. (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)
15. Kulik, T., Kusano, Y., Aronhime, S., Sandler, A. L., & Winn, H. R. (2008). Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology*, 55(3), 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.04.017>
16. Зинчук В.В., Балбатун О.А., Емельянчик Ю.М. (2010). Нормальная физиология. Краткий курс: учебное пособие под ред. Зинчука В.В. 3-е изд., стер, Минск, Вышэйшая школа, 431с.: ил.

17. Гайкова О.Н., Одинак М.М., Вознюк И.А., Ананьева Н.И., Онищенко Л.С., Лупина Н.А. (2007) Морфология дисциркуляторной энцефалопатии. *Науч.-практ. журн. «Библиотека патологоанатома»*, 86, 37.
18. Лазаренко В.В. (2000) Автореферат «Морфологическая характеристика пиального сосудистого русла некоторых зон коры большого мозга человека» Уфа, с163.
19. Клоссовский Б.Н. (1951) Циркуляция крови в мозгу. Москва, 356 с.
20. Cipolla, M. J. (2009). The Cerebral Circulation. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, 1(1), 1–59. <https://doi.org/10.4199/c00005ed1v01y200912isp002>
21. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. (1976). Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М., «Медицина». 284 с ил.
22. Федин А.И., Кузнецов М.Р., Холопова Е.А. (2009). Диагностика ауторегуляции мозгового кровотока. *Клиническая физиология кровообращения*, №4, 28-33.
23. Атаман А.В. (2008). Патологическая физиология в вопросах и ответах. Издание второе дополненное и переработанное: учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации. Винница «Новая книга». 544 с. Ил.
24. Reina-De La Torre, F., Rodriguez-Baeza, A., & Sahuquillo-Barris, J. (1998). Morphological characteristics and distribution pattern of the arterial vessels in human cerebral cortex: A scanning electron microscope study. *The Anatomical Record*, 251(1), 87–96. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0185\(199805\)251:1<87::aid-ar14>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0185(199805)251:1<87::aid-ar14>3.0.co;2-7)
25. Беков Д.Б., Михайлов С.С. (1979). Атлас артерий и вен головного мозга. Монография. Москва, 288.
26. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008). Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. *Український хіміотерапевтичний журнал*. №1-2(22), 22-28.

27. Степаненко А.Ю. (2010) Микроциркуляторное русло в зернистом слое палеоцереbellума человека (количественное исследование). *Клінічна анатомія та оперативна анатомія*, 9, №2, 48-50.
28. Hawkins, B. T., & Davis, T. P. (2005). The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacological Reviews*, 57(2), 173–185. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
29. Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
30. Hermann, D. M., & Bassetti, C. L. (2007). Implications of ATP-binding cassette transporters for brain pharmacotherapies. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(3), 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.01.007>
31. Hermann, D. M., & ElAli, A. (2012). The Abluminal Endothelial Membrane in Neurovascular Remodeling in Health and Disease. *Science Signaling*, 5(236), re4–re4. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002886>
32. Gaengel, K., Genové, G., Armulik, A., & Betsholtz, C. (2009). Endothelial-Mural Cell Signaling in Vascular Development and Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(5), 630–638. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.161521>
33. Gaengel, K., Genové, G., Armulik, A., & Betsholtz, C. (2009). Endothelial-Mural Cell Signaling in Vascular Development and Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(5), 630–638. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.161521>
34. Liebner, S., Czupalla, C. J., & Wolburg, H. (2011). Current concepts of blood-brain barrier development. *The International Journal of Developmental Biology*, 55(4–5), 467–476. <https://doi.org/10.1387/ijdb.103224sl>
35. Бабак О. Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. (2004). Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. *Укр. терапевт журнал*, 1, 14–21.

36. Бабак О. Я., Топчий И. И. (2004). Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующих заболеваниях почек. *Укр. терапевт, журн.*, № 4, 10–17.
37. Бувальцев В. И., Камышева Т. В., Спасская М. В. (2002). Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции. *Клинич. фармакология и терапия*, № 11(5), 30–32.
38. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. (2011). Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. *Fundamental research*, №7, 248-252.
39. Armulik, A., Genové, G., & Betsholtz, C. (2011). Pericytes: Developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, Problems, and Promises. *Developmental Cell*, 21(2), 193–215. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.001>
40. Bandopadhyay, R., Orte, C., Lawrenson, J. G., Reid, A. R., De Silva, S., & Allt, G. (2001). Contractile proteins in pericytes at the blood–brain and blood–retinal barriers. *Journal of Neurocytology*, 30(1), 35–44. <https://doi.org/10.1023/a:1011965307612>
41. Díaz-Flores, L., Gutiérrez, R., Madrid, J. F., Varela, H., Valladares, F., Acosta, E., Martín-Vasallo, P., & Díaz-Flores, L., Jr (2009). Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histology and histopathology*, 24(7), 909–969. <https://doi.org/10.14670/HH-24.909>
42. Dore-Duffy, P., & Cleary, K. (2011). Morphology and properties of pericytes. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 686, 49–68. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-938-3_2
43. Stenzel, Denise & Nye, Emma & Nisancioglu, Maya & Adams, Ralf & Yamaguchi, Yu & Gerhardt, Holger. (2009). Peripheral mural cell recruitment requires cell-autonomous heparan sulfate. *Blood*. 114. 915-24. [10.1182/blood-2008-10-186239](https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186239).
44. Winkler, E. A., Bell, R. D., & Zlokovic, B. V. (2011). Central nervous system pericytes in health and disease. *Nature neuroscience*, 14(11), 1398–1405. <https://doi.org/10.1038/nn.2946>

45. Thomsen, M. S., Routhe, L. J., & Moos, T. (2017). The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(10), 3300–3317. <https://doi.org/10.1177/0271678X17722436>
46. Мотавкин П. А., Черток В. М., (2008) Иннервация мозга. *Тихоокеанский медицинский журнал*, № 3, 11-23.
47. Александрин В. В. (2012). Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии. *Патогенез*, 10(1), 27-30.
48. Peterson, E. C., Wang, Z., & Britz, G. (2011). Regulation of Cerebral Blood Flow. *International Journal of Vascular Medicine*, 2011(Article ID 823525), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2011/823525>
49. Reis, D. J., Golanov, E. V., Galea, E., & Feinstein, D. L. (1997). Central Neurogenic Neuroprotection: Central Neural Systems That Protect the Brain from Hypoxia and Ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 835(1 Frontiers of), 168–186. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48628.x>
50. Леменева В. Л., Асланяна Л. С., Ахметова В. В., Шамшилина А. А. (2011). Современные представления о патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии. *Нейрохирургия*, №1, 71-72.
51. Евстигнеев В. В., Федулов А. С. (1998) *Здравоохранение*, №6, 26–32.
52. Оверченко К. В., Рудас М. С., Шмырев В. И., Морозов С. П. (2012). Церебральный метаболизм при дисциркуляторной энцефалопатии – возможности позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-2-фтордезоксид-Д-глюкозой. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 3, 13-15.
53. Неверов И. В. (2001). Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. *РМЖ*, 9(18), 3–8.
54. Федорова Т. Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений. Дис. докт. биол. наук. М., 2004.
55. Bagchi, D., Sen, C. K., Ray, S. D., Das, D. K., Bagchi, M., Preuss, H. G., & Vinson, J. A. (2003). Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape

seed proanthocyanidin extract. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 523–524(4), 87–97. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00324-x](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00324-x).

56. Radbill, B., Murphy, B., & LeRoith, D. (2008). Rationale and Strategies for Early Detection and Management of Diabetic Kidney Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(12), 1373–1381. <https://doi.org/10.4065/83.12.1373>

57. Баранова Г. А., Ермолаева А. И. (2012). Дисциркуляторная энцефалопатия (хроническая недостаточность мозгового кровообращения). Учебное пособие, Пенза, 49.

58. Захаров В. В., Сосина В. Б. (2010). Возможности антиоксидантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Здоров'я України*, № 1, 18–19.

59. Sima, A. A. F., Kamiya, H., & Guo Li, Z. (2004). Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *European Journal of Pharmacology*, 490(1–3), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.056>

60. Астапенко А.В. (2011). Дисциркуляторная энцефалопатия и нейропротекция: новые возможности лечения. *Медицинские новости*, №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/distsirkulyatornaya-entsefalopatiya-i-neuroprotektsiya-novye-vozmozhnosti-lecheniya> (дата обращения: 08.09.2020).

61. Левин О. С. (2011). Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты. *Журнал «Трудный пациент»*, № 12 (9), 16-22.

62. O'Sullivan, M. (2008). Leukoaraiosis. *Practical Neurology*, 8(1), 26–38. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.139428>

63. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. (1997). Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, с. 287.

64. Сорокоумов В.А., Савелло А.В. (2014) Атеросклероз внутрішньочерепних артерій: причини ішемічного інсульту, діагностика та лікування. *Неврологія, нейропсихіатрія, психосоматика*, (спецвипуск 2): 50-55 <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-50-55>
65. De Jong R.N. (1950). The nervous system complications of diabetes mellitus, with special reference to cerebrovascular changes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 111(3), 181–206. <https://doi.org/10.1097/00005053-195011130-00001>
66. O'Sullivan, M. (2008). Leukoaraiosis. *Practical Neurology*, 8(1), 26–38. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.139428>
67. Мироненко Т. В., Мироненко М. О., Канівець В. Р., Шутлів С. М. (2011) Діабетична енцефалопатія. терапевтичні підходи. *Перспективи медицини та біології*, 3(1), 66-70.
68. Михайличенко Т. Є., Маньковський Б. М. (2011). Оптимізація діагностики діабетичної енцефалопатії. *Ліки України. Діабет і серце*. 10 (156), 93-95.
69. Перцева Т. Г. (2007). Структурно-функціональні зміни речовини головного мозку у хворих з дисциркуляторною енцефалопатією і сахарним діабетом II типу. *Український вісник психоневрології*, 15(3), (52), 16-18.
70. Товажнянская Е. Л., Безуглова И. О., Наврузов М. Б., Балковая Н. С. (2012). Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. *Международный медицинский журнал*, №1, 6-9 <http://www.imj.kh.ua/archive/2012/1/1>
71. Морозова О. Г. (2011). Метаболічні аспекти патогенетичної терапії церебральних ускладнень цукрового діабету. *Ліки України. Діабет і серце*, №2 (148), 50-57.
72. Паньків В. І. (2008). Когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Здоров'я України*, 19, 55–56.

73. Beckman, J. A., Creager, M. A., & Libby, P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287(19), 2570–2581. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2570>

74. Баранцевич Е. Р., Посохина О. В. (2010). Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета. *Журн. неврологии и психиатрии*, № 4, 63–67.

75. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. (1998). Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология*, № (9), 68–80.

76. Qian, H., Neplioueva, V., Shetty, G. A., Channon, K. M., & George, S. E. (1999). Nitric Oxide Synthase Gene Therapy Rapidly Reduces Adhesion Molecule Expression and Inflammatory Cell Infiltration in Carotid Arteries of Cholesterol-Fed Rabbits. *Circulation*, 99(23), 2979–2982. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.23.2979>

77. Twigg, S. (2008). Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vascular Health and Risk Management*, Volume 4(3), 575–596. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s1991>

78. Geraldes, P., & King, G. L. (2010). Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research*, 106(8), 1319–1331. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.217117>

79. Ergul, A., Kelly-Cobbs, A., Abdalla, M., & C. Fagan, S. (2012). Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 12(2), 148–158. <https://doi.org/10.2174/187153012800493477>

80. Салтыков Б. Б., Пауков В. С. (2002). Диабетическая микроангиопатия. М.: Медицина, 2002–2223.

81. Зубкова, С. (2011). Клинические и диагностические аспекты периферической диабетической ангиопатии. *Практична Ангіологія*, 8–1. <https://angiology.com.ua/ru/archive/2011/8-1/article-448/klinicheskie-i-diagnosticheskie-aspekty-perifericheskoy-diabeticheskoy-angiopatii-s-t-zubkova->

82. Prakash, R., Somanath, P. R., El-Remessy, A. B., Kelly-Cobbs, A., Stern, J. E., Dore-Duffy, P., Johnson, M., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2012). Enhanced cerebral but not peripheral angiogenesis in the Goto-Kakizaki model of type 2 diabetes involves VEGF and peroxynitrite signaling. *Diabetes*, *61*(6), 1533–1542. <https://doi.org/10.2337/db11-1528>
83. Ergul, A., Abdelsaid, M., Fouda, A. Y., & Fagan, S. C. (2014). Cerebral Neovascularization in Diabetes: Implications for Stroke Recovery and beyond. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *34*(4), 553–563. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.18>
84. Beauquis, J., Homo-Delarche, F., Giroix, M. H., Ehses, J., Coulaud, J., Roig, P., Portha, B., De Nicola, A. F., & Saravia, F. (2010). Hippocampal neurovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations in spontaneously type 2 diabetic GK rats. *Experimental neurology*, *222*(1), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.12.022>
85. Greenberg, D. A., & Jin, K. (2013). Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *70*(10), 1753–1761. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1282-8>
86. Вагапова Г. Р., Хасанова Д. Р., Нефедьева Д. Л., Демин Т.В. (2008). Особенности течения острого ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Казанский медицинский журнал*, том 89, № 6, 795-800.
87. Schrandt, C. J., Kazmi, S. S., Jones, T. A., & Dunn, A. K. (2015). Chronic Monitoring of Vascular Progression after Ischemic Stroke Using Multiexposure Speckle Imaging and Two-Photon Fluorescence Microscopy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *35*(6), 933–942. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.26>.
88. Mostany, R., Chowdhury, T. G., Johnston, D. G., Portonovo, S. A., Carmichael, S. T., & Portera-Cailliau, C. (2010). Local Hemodynamics Dictate Long-Term Dendritic Plasticity in Peri-Infarct Cortex. *Journal of Neuroscience*, *30*(42), 14116–14126. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3908-10.2010>.

89. Shih, A. Y., Friedman, B., Drew, P. K., Tsai, P. S., Lyden, P. D., & Kleinfeld, D. (2009). Active Dilation of Penetrating Arterioles Restores Red Blood Cell Flux to Penumbral Neocortex after Focal Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(4), 738–751. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.166>.
90. Mărgăritescu O, Mogoantă L, Pirici I, et al. (2009) Histopathological changes in acute ischemic stroke. *Romanian Journal of Morphology and Embryology Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*. ;50(3):327-339.
91. Демидов В. И., Константинов А. С. (2012). Морфологические особенности ангиогенеза в периинфарктной зоне головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Ивановской медицинской академии*, Т.17, №4.
92. Демидов, В. И., Конкина, Е. А., & Майорова, М. В. (2008). Патоморфология микроциркуляторного русла периинфарктных зон головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Ивановской медицинской академии*, 13 (1-2), 10-16.
93. Pinard, E., Nallet, H., MacKenzie, E. T., Seylaz, J., & Roussel, S. (2002). Penumbral Microcirculatory Changes Associated With Peri-infarct Depolarizations in the Rat. *Stroke*, 33(2), 606–612. <https://doi.org/10.1161/hs0202.102738>
94. Beck, H., Acker, T., Wiessner, C., Allegrini, P. R., & Plate, K. H. (2000). Expression of Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, and Tie Receptors after Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat. *The American Journal of Pathology*, 157(5), 1473–1483. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64786-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64786-4)
95. Hayashi, T., Noshita, N., Sugawara, T., & Chan, P. H. (2003). Temporal Profile of Angiogenesis and Expression of Related Genes in the Brain after Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23(2), 166–180. <https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000041283.53351.cb>
96. Marti, H. J. H., Bernaudin, M., Bellail, A., Schoch, H., Euler, M., Petit, E., & Risau, W. (2000). Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor Expression Precedes Neovascularization after Cerebral Ischemia. *The American Journal of Pathology*, 156(3), 965–976. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64964-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64964-4)

97. Krupinski, J., Kaluza, J., Kumar, P., Kumar, S., & Wang, J. M. (1994). Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke. *Stroke*, 25(9), 1794–1798. <https://doi.org/10.1161/01.str.25.9.1794>
98. Pearson-Fuhrhop, K. M., Kleim, J. A., & Cramer, S. C. (2009). Brain Plasticity and Genetic Factors. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 16(4), 282–299. <https://doi.org/10.1310/tsr1604-282>
99. Гусев Е. И., Скворцова В. И. (2001). Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 328с.
100. Виничук С. М. (2009). Новые возможности патогенетической коррекции ишемических повреждений ткани головного мозг. *Украинский Медицинский Журнал*, №2(70), III – IV.
101. Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K. (2006). Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6627-36. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0149-06.2006>
102. Kokaia, Z., Thored, P., Arvidsson, A., & Lindvall, O. (2006). Regulation of Stroke-Induced Neurogenesis in Adult Brain—Recent *Scientific Progress*. *Cerebral Cortex*, 16(suppl_1), i162–i167. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj174>
103. Thored, P., Wood, J., Arvidsson, A., Cammenga, J., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2007). Long-Term Neuroblast Migration Along Blood Vessels in an Area With Transient Angiogenesis and Increased Vascularization After Stroke. *Stroke*, 38(11), 3032–3039. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.488445>
104. Slevin, M., Krupinski, J., & Badimon, L. (2009). Controlling the angiogenic switch in developing atherosclerotic plaques: Possible targets for therapeutic intervention. *Journal of Angiogenesis Research*, 1, 4. <https://doi.org/10.1186/2040-2384-1-4>

105. Lei, Z.-N., Zhang, L.-M., & Sun, F.-Y. (2008). β -Catenin siRNA inhibits ischemia-induced striatal neurogenesis in adult rat brain following a transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience Letters*, 435(2), 108–112. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.031>
106. Conductier, G., Blondeau, N., Guyon, A., Nahon, J.-L., & Rovère, C. (2010). The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. *Journal of Neuroimmunology*, 224(1–2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.05.010>
107. Sakurai-Yamashita Y, Shigematsu K, Yamashita K, Niwa M. (2006). Expression of MCP-1 in the hippocampus of SHRSP with ischemia-related delayed neuronal death. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(4-6), 823-831. DOI: 10.1007/s10571-006-9077-1.
108. Qiu, J., Xu, J., Zheng, Y., Wei, Y., Zhu, X., Lo, E. H., Moskowitz, M. A., & Sims, J. R. (2010). High-Mobility Group Box 1 Promotes Metalloproteinase-9 Upregulation Through Toll-Like Receptor 4 After Cerebral Ischemia. *Stroke*, 41(9), 2077–2082. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.590463>
109. Kurzepa, J., Bielewicz, J., Grabarska, A., Stelmasiak, Z., Stryjecka-Zimmer, M., & Bartosik-Psujek, H. (2010). Matrix metalloproteinase-9 contributes to the increase of tau protein in serum during acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(8), 997–999. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.01.005>
110. Dong, X., Song, Y.-N., Liu, W.-G., & Guo, X.-L. (2009). MMP-9, a Potential Target for Cerebral Ischemic Treatment. *Current Neuropharmacology*, 7(4), 269–275. <https://doi.org/10.2174/157015909790031157>
111. Suzuki, Y. (2010). Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Journal of Pharmacological Sciences*, 113(3), 203–207. <https://doi.org/10.1254/jphs.10r01cp>
112. Jin, R., Yang, G., & Li, G. (2010). Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix

metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator. *Neurobiology of disease*, 38(3), 376–385. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.03.008>

113. Bäck, M., Ketelhuth, D. F. J., & Agewall, S. (2010). Matrix Metalloproteinases in Atherothrombosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 52(5), 410–428. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.12.002>

114. Rosenberg, G. A. (2002). Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia*, 39(3), 279–291. <https://doi.org/10.1002/glia.10108>

115. Kang, S. S., Kook, J. H., Hwang, S., Park, S. H., Nam, S. C., & Kim, J.-K. (2008). Inhibition of matrix metalloproteinase-9 attenuated neural progenitor cell migration after photothrombotic ischemia. *Brain Research*, 1228, 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.056>

116. Baker, A. H., Sica, V., Work, L. M., Williams-Ignarro, S., de Nigris, F., Lerman, L. O., Casamassimi, A., Lanza, A., Schiano, C., Rienzo, M., Ignarro, L. J., & Napoli, C. (2007). Brain protection using autologous bone marrow cell, metalloproteinase inhibitors, and metabolic treatment in cerebral ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(9), 3597–3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611112104>

117. Fujimoto, M., Takagi, Y., Aoki, T., Hayase, M., Marumo, T., Gomi, M., Nishimura, M., Kataoka, H., Hashimoto, N., & Nozaki, K. (2008). Tissue inhibitor of metalloproteinases protect blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28(10), 1674–1685. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.59>

118. Rajpathak, S. N., Wassertheil-Smoller, S., Crandall, J., Liu, S., & Ho, G. Y. (2010). Hepatocyte growth factor and clinical diabetes in postmenopausal women. *Diabetes care*, 33(9), 2013–2015. <https://doi.org/10.2337/dc10-0710>

119. Nagayama, T., Nagayama, M., Kohara, S., Kamiguchi, H., Shibuya, M., Katoh, Y., Itoh, J., & Shinohara, Y. (2004). Post-ischemic delayed expression of

hepatocyte growth factor and c-Met in mouse brain following focal cerebral ischemia. *Brain Research*, 999(2), 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.052>

120. Cui, X., Chen, J., Zacharek, A., Roberts, C., Yang, Y., & Chopp, M. (2009). Nitric oxide donor up-regulation of SDF1/CXCR4 and Ang1/Tie2 promotes neuroblast cell migration after stroke. *Journal of Neuroscience Research*, 87(1), 86–95. <https://doi.org/10.1002/jnr.21836>

121. Rosenstein, J. (2004). New roles for VEGF in nervous tissue?beyond blood vessels. *Experimental Neurology*, 187(2), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.01.022>

122. Plate, K. H., Beck, H., Danner, S., Allegrini, P. R., & Wiessner, C. (1999). Cell Type Specific Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor in an MCA-occlusion Model of Cerebral Infarct. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(6), 654–666. <https://doi.org/10.1097/00005072-199906000-00010>.

123. Punglia, R. S., Lu, M., Hsu, J., Kuroki, M., Tolentino, M. J., Keough, K., Levy, A. P., Levy, N. S., Goldberg, M. A., D'Amato, R. J., & Adamis, A. P. (1997). Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor I. *Diabetes*, 46(10), 1619–1626. <https://doi.org/10.2337/diabetes.46.10.1619>

124. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I: Insulin-like growth factor I is required for vessel remodelling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101(26):9833-8, Epub 2004 Jun 21.

125. Schwab, S., Spranger, M., Krempien, S., Hacke, W., & Bettendorf, M. (1997). Plasma Insulin-like Growth Factor I and IGF Binding Protein 3 Levels in Patients With Acute Cerebral Ischemic Injury. *Stroke*, 28(9), 1744–1748. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.9.1744>

126. Denti, L., Annoni, V., Cattadori, E., Angela Salvagnini, M., Visioli, S., Francesca Merli, M., Corradi, F., Ceresini, G., Valenti, G., Hoffman, A. R., & Paolo Ceda, G. (2004). Insulin-like growth factor 1 as a predictor of ischemic stroke outcome in the elderly. *The American Journal of Medicine*, 117(5), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.02.049>

127. Beilharz, E. J., Russo, V. C., Butler, G., Baker, N. L., Connor, B., Sirimanne, E. S., Dragunow, M., Werther, G. A., Gluckman, P. D., Williams, C. E., & Scheepens, A. (1998). Co-ordinated and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury. *Brain research. Molecular brain research*, 59(2), 119–134. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00122-3)
128. Endres, M., Piriz, J., Gertz, K., Harms, C., Meisel, A., Kronenberg, G., & Torres-Aleman, I. (2007). Serum insulin-like growth factor I and ischemic brain injury. *Brain Research*, 1185, 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.053>
129. Чугунова Л. А. (2006). Инсульт и сахарный диабет типа 2: место статинов в профилактике инсульта. *Consilium medicum. Болезни Сердца и Сосудов*, 02(2).
130. Нефедьева Д. Л., Демин Т. В. (2007). Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом. *«Практическая медицина» Тема номера: Неврология. Психиатрия*, 3(22), 9-11.
131. Tennant, K. A., & Brown, C. E. (2013). Diabetes Augments In Vivo Microvascular Blood Flow Dynamics after Stroke. *Journal of Neuroscience*, 33(49), 19194–19204. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3513-13.2013>
132. Prakash, R., Li, W., Qu, Z., Johnson, M. A., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2013). Vascularization Pattern After Ischemic Stroke is Different in Control Versus Diabetic Rats. *Stroke*, 44(10), 2875–2882. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.113.001660>
133. Cui, X., Chopp, M., Zacharek, A., Ye, X., Roberts, C., & Chen, J. (2011). Angiopietin/Tie2 pathway mediates type 2 diabetes induced vascular damage after cerebral stroke. *Neurobiology of Disease*, 43(1), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.04.005>
134. Ye, X., Chopp, M., Cui, X., Zacharek, A., Cui, Y., Yan, T., Shehadah, A., Roberts, C., Liu, X., Lu, M., & Chen, J. (2011). Niaspan enhances vascular remodeling after stroke in type 1 diabetic rats. *Experimental Neurology*, 232(2), 299–308. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.022>

135. Reeson, P., Tennant, K. A., Gerrow, K., Wang, J., Weiser Novak, S., Thompson, K., Lockhart, K.-L., Holmes, A., Nahirney, P. C., & Brown, C. E. (2015). Delayed Inhibition of VEGF Signaling after Stroke Attenuates Blood-Brain Barrier Breakdown and Improves Functional Recovery in a Comorbidity-Dependent Manner. *Journal of Neuroscience*, *35*(13), 5128–5143. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2810-14.2015>.
136. Poittevin, M., Bonnin, P., Pimpie, C., Rivière, L., Sebricé, C., Dohan, A., Pocard, M., Charriaut-Marlangue, C., & Kubis, N. (2014). 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*, *64*(3), 999–1010. <https://doi.org/10.2337/db14-0759>
137. Reeson, P., Jeffery, A., & Brown, C. E. (2016). Illuminating the Effects of Stroke on the Diabetic Brain: Insights From Imaging Neural and Vascular Networks in Experimental Animal Models. *Diabetes*, *65*(7), 1779–1788. <https://doi.org/10.2337/db16-0064>.
138. Li, W., Prakash, R., Kelly-Cobbs, A. I., Ogbi, S., Kozak, A., El-Remessy, A. B., Schreihofner, D. A., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2009). Adaptive Cerebral Neovascularization in a Model of Type 2 Diabetes: Relevance to Focal Cerebral Ischemia. *Diabetes*, *59*(1), 228–235. <https://doi.org/10.2337/db09-0902>
139. Elgebaly, M. M., Prakash, R., Li, W., Ogbi, S., Johnson, M. H., Mezzetti, E. M., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2010). Vascular Protection in Diabetic Stroke: Role of Matrix Metalloprotease-Dependent Vascular Remodeling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *30*(12), 1928–1938. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.120>
140. Navaratna, D., Guo, S. -z., Hayakawa, K., Wang, X., Gerhardinger, C., & Lo, E. H. (2011). Decreased Cerebrovascular Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Neuroprotection in the Diabetic Brain. *Diabetes*, *60*(6), 1789–1796. <https://doi.org/10.2337/db10-1371>
141. Автандилов Г.Г. (2002) Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина, 240 с.

142. Шкробот Л. В. (2013) Особливості ремоделювання та морфометрична характеристика судин печінки і нирок за умов реперфузії тонкої кишки після усунення її експериментальної непрохідності. *Таврический медико-биологический вестник*, Т16, №1(2), 232-237. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Tmbv_2013_16_1%282%29__63

143. Шульгай, А. Г., & Кицак, Я. М. (2013). Морфометрическая оценка особенностей ремоделирования сосудистого русла терминального отдела подвздошной кишки при механической желтухе. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, (2(42)), 39-42.

144. Bosari, S., Lee, A. K. C., DeLellis, R. A., Wiley, B. D., Heatley, G. J., & Silverman, M. L. (1992). Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Human Pathology*, 23(7), 755-761. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90344-3](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90344-3)

145. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. (2013). Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*, №4 (79), 39-42.

146. Авраменко Ю. Н. (2015). Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*, №2, 70-72.

147. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. (2017). Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*, Том 11, № 1, 58-61.

148. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. (2019). Сравнительная морфометрия пиальных сосудов при дисциркуляторно-ишемической и диабетической энцефалопатиях. *Патология*, Т.16, № 1(45), 94–98. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166331

149. Авраменко Ю. Н. (2020). Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

Патология, Том 17, № 1(48), 46-51. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203736>

150. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. (2020). Морфометрические показатели артериол коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и инфаркте мозга на ее фоне. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(156), 305-308. DOI 10.29254/2077-2414-2020-2-156-305-308.

151. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. (2020). Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал*, Т. 22, № 4(121), 468-472. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.4.208355

152. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. (2012). Патоморфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної патоморфології», присвячена 90-річчю з дня заснування кафедри патологічної і топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. *Патологія*, Т.9, №3,124.

153. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. (2015). Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при сахарном диабете 2 типа. Збірник міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах». Дніпропетровськ, №1 (80), с.7-9.

154. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. (2015). Сравнительная патогистологическая характеристика микрососудов мозга при диабетической и атеросклеротической энцефалопатиях. Збірник тез міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» Львів, №1, с.7-8.

155. Авраменко Ю. Н. (2015). Патоморфологические изменения пиллярных сосудов при сахарном диабете 2-го типа. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю

«Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015»
Запоріжжя, с.12.

156. Шаврин В. О., Авраменко Ю. М. (2019). Морфометричні параметри резистивних судин кори головного мозку при ішемічному інфаркті головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*. Тернопіль 15-17 квітня, с. 332.

157. Pashkovska, N. V., & Pashkovskyu, V. M. (2018). Diabetes mellitus and cerebral stroke: a modern look at the problem. *International journal of endocrinology*, 14(4), 298–309. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.4.2018.140181>

158. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

159. Bosetti, F., Galis, Z. S., Bynoe, M. S., Charette, M., Cipolla, M. J., del Zoppo, G. J., Gould, D., Hatsukami, T. S., Jones, T. L. Z., Koenig, J. I., Luty, G. A., Maric-Bilkan, C., Stevens, T., Tolunay, H. E., Koroshetz, W., Agalliu, D., Antonetti, D. A., Boehm, M., Brooks, C. E., ... Zlokovic, B. V. (2016). “Small Blood Vessels: Big Health Problems?”: Scientific Recommendations of the National Institutes of Health Workshop. *Journal of the American Heart Association*, 5(11). <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004389>

160. Thorn, L. M., Shams, S., Gordin, D., Liebkind, R., Forsblom, C., Summanen, P., Hägg-Holmberg, S., Tatlisumak, T., Salonen, O., Putaala, J., Martola, J., & Groop, P.-H. (2018). Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 42(2), 327–330. <https://doi.org/10.2337/dc18-1302>

161. Liu, J., Rutten-Jacobs, L., Liu, M., Markus, H. S., & Traylor, M. (2018). Causal Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 49(6), 1325–1331. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020536>

162. Hakim, A. M. (2019). Small Vessel Disease. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01020>

163. 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>
164. Geraldес, P., & King, G. L. (2010). Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research*, 106(8), 1319–1331. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.217117>
165. Пашковська Н.В. (2008) Гистопатологические особенности эндотелиальной дисфункции сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при диабетической энцефалопатии. *Морфология*. Т. 2, №1, С 86–90 Режим доступа: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2008-02-01/08pvnvzde.pdf
166. Qiu, C., Cotch, M. F., Sigurdsson, S., Garcia, M., Klein, R., Jonasson, F., Klein, B. E. K., Eiriksdottir, G., Harris, T. B., van Buchem, M. A., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2008). Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Diabetes*, 57(6), 1645–1650. <https://doi.org/10.2337/db07-1455>
167. 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>
168. Williams, E., Timperley, W. R., Ward, J. D., & Duckworth, T. (1980). Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Pathology*, 33(5), 462–470. <https://doi.org/10.1136/jcp.33.5.462>
169. Варакута Е.Ю. (2002) Структурные изменения сетчатки глаза на ранней стадии аллоксанового диабета при действии света высокой интенсивности: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 03.00.25, Томск: СГМУ, 174 с.
170. Шорманов И.С. (2004). Структурное ремоделирование сосудистого бассейна почек при экспериментальном стенозе легочного ствола, *Морфология*, Вып. 1, С. 46-49.

171. Татарчук Л.В. (2012). Особливості структурно-функціональних змін в артеріях шлуночків серця при пострезекційній легеневої гіпертензії. *Медицина хімія*, Т 14, № 3 (52), С. 89-93. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Med_chim_2012_3_21.

172. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.И., Никельский В.П. (1993). Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии; механочувствительность эндотелия. *Физиологический журнал*, №8, с 1-2.

173. Tian, H., Mythreya, K., Golzio, C., Katsanis, N., and Blobel, G. C. (2012) Endoglin mediates fibronectin/α5β1 integrin and TGF-β pathway crosstalk in endothelial cells. *EMBO J.* 31, 3885–3900

174. Tian, H., Huang, J. J., Golzio, C., Gao, X., Hector-Greene, M., Katsanis, N., & Blobel, G. C. (2018a). Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis. *The FASEB Journal*, 32(6), 2934–2949. <https://doi.org/10.1096/fj.201700867rr>

175. Zhang, Zhen, Yao, L., Yang, J., Wang, Z., & Du, G. (2018). PI3K/Akt and HIF 1 signaling pathway in hypoxia ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>

176. Geraldine, P., Hiraoka-Yamamoto, J., Matsumoto, M., Clermont, A., Leitges, M., Marette, A., Aiello, L. P., Kern, T. S., & King, G. L. (2009). Activation of PKC-δ and SHP-1 by hyperglycemia causes vascular cell apoptosis and diabetic retinopathy. *Nature medicine*, 15(11), 1298–1306. <https://doi.org/10.1038/nm.2052>

177. Elshaer, S., Lemtalsi, T., & El-Remessy, A. (2018). High Glucose-Mediated Tyrosine Nitration of PI3-Kinase: A Molecular Switch of Survival and Apoptosis in Endothelial Cells. *Antioxidants*, 7(4), 47. <https://doi.org/10.3390/antiox7040047>

178. De Senna, P. N., Xavier, L. L., Bagatini, P. B., Saur, L., Galland, F., Zanotto, C., Bernardi, C., Nardin, P., Gonçalves, C. A., & Achaval, M. (2015). Physical training improves non-spatial memory, locomotor skills and the blood brain barrier in

diabetic rats. *Brain Research*, 1618, 75–82.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.026>

179. Setyopranoto, I., Malueka, R. G., Panggabean, A. S., Widyadharna, I. P. E., Sadewa, A. H., Lamsudin, R., & Wibowo, S. (2018). Association between Increased Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels with Hyperglycaemia Incidence in Acute Ischemic Stroke Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(11), 2067–2072. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.459>

180. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. (2017). Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения. *Современные проблемы науки и образования*, №4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26720>

181. Sweetnam, D., Holmes, A., Tennant, K. A., Zamani, A., Walle, M., Jones, P., Wong, C., & Brown, C. E. (2012). Diabetes Impairs Cortical Plasticity and Functional Recovery Following Ischemic Stroke. *Journal of Neuroscience*, 32(15), 5132–5143. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5075-11.2012>

182. Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016). Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American journal of the medical sciences*, 351(4), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>

183. Lin, V. W., Brosgol, Y., Homel, P., Hsu, E., Ali, N., Chatterjee, M., & Pavlakis, S. G. (2015). Young Patients With Diabetes Have Decreased Cerebrovascular Reactivity Under Hypercapnic Conditions. *Pediatric Neurology*, 53(6), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.08.019>

184. Drewes, A. M. (2016). Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms. *World Journal of Diabetes*, 7(2), 14. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i2.14>

185. Popov, D. (2010). Endothelial cell dysfunction in hyperglycemia: Phenotypic change, intracellular signaling modification, ultrastructural alteration, and

potential clinical outcomes. *International Journal of Diabetes Mellitus*, 2(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2010.09.002>

186. Uemura, S., Matsushita, H., Li, W., Glassford, A. J., Asagami, T., Lee, K.-H., Harrison, D. G., & Tsao, P. S. (2001). Diabetes Mellitus Enhances Vascular Matrix Metalloproteinase Activity. *Circulation Research*, 88(12), 1291–1298. <https://doi.org/10.1161/hh1201.092042>

187. Aljada, A., Ghanim, H., Mohanty, P., Syed, T., Bandyopadhyay, A., & Dandona, P. (2004). Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(1), 51–57. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.51>

188. Zhao, B.-Q., Tejima, E., & Lo, E. H. (2007). Neurovascular Proteases in Brain Injury, Hemorrhage and Remodeling After Stroke. *Stroke*, 38(2), 748–752. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000253500.32979.d1> PMID:17261731

189. Montaner, J., Alvarez-Sabín, J., Molina, C., Anglés, A., Abilleira, S., Arenillas, J., González, M. A., & Monasterio, J. (2001). Matrix Metalloproteinase Expression After Human Cardioembolic Stroke. *Stroke*, 32(8), 1759–1766. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1759> PMID:11486102

190. Hassan, E., Abdelnaseer, M., Elfayomi, N., Kamal, M., Hamdy, A., & Elsayy, E. (2015). Serum matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke and its relation to stroke severity. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 52(4), 274. <https://doi.org/10.4103/1110-1083.170661>

191. Barr, T. L., Latour, L. L., Lee, K.-Y., Schaewe, T. J., Luby, M., Chang, G. S., El-Zammar, Z., Alam, S., Hallenbeck, J. M., Kidwell, C. S., & Warach, S. (2010). Blood–Brain Barrier Disruption in Humans Is Independently Associated With Increased Matrix Metalloproteinase-9. *Stroke*, 41(3). <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.570515> PMCID:PMC2827673

192. Rosell, A., Ortega-Aznar, A., Alvarez-Sabín, J., Fernández-Cadenas, I., Ribó, M., Molina, C. A., et al. (2006). Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*, 37, 1399–1406. doi: 10.1161/01.STR.0000223001.06264.af
193. Watanabe, R., Maeda, T., Zhang, H., Berry, G. J., Zeisbrich, M., Brockett, R., Greenstein, A. E., Tian, L., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2018). MMP (Matrix Metalloprotease)-9-Producing Monocytes Enable T Cells to Invade the Vessel Wall and Cause Vasculitis. *Circulation Research*, 123(6), 700-715. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313206>
194. Cunningham L.A., Wetzel M. and Rosenberg G.A. (2005) Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*, 50, 329–339. doi: 10.1002/glia.20169
195. Rivera S., Ogier C., Jourquin J., Timsit S., Szklarczyk A.W., Miller K., Gelatinase B., et al. (2002) and TIMP-1 are regulated in a cell- and time- dependent manner in association with neuronal death and glial reactivity after global fore brain ischemia. *Eur. J. Neurosci.*, 15, 19–32. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01838.x
196. Lorente, L., Martín, M. M., Ramos, L., Cáceres, J. J., Solé-Violán, J., Argueso, M., Jiménez, A., Borreguero-León, J. M., Orbe, J., Rodríguez, J. A., & Páramo, J. A. (2015). Serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction. *BMC Neurology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0364-7>
197. Morishita, T., Uzui, H., Mitsuke, Y., Amaya, N., Kaseno, K., Ishida, K., Fukuoka, Y., Ikeda, H., Tama, N., Yamazaki, T., Lee, J.-D., & Tada, H. (2017). Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*, 4(3), 321–330. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12137>
198. Moore, C. S., & Crocker, S. J. (2012). An Alternate Perspective on the Roles of TIMPs and MMPs in Pathology. *The American Journal of Pathology*, 180(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.008>

199. Piccardi, B., Palumbo, V., Nesi, M., Nencini, P., Gori, A. M., Giusti, B., Pracucci, G., Tonelli, P., Innocenti, E., Sereni, A., Sticchi, E., Toni, D., Bovi, P., Guidotti, M., Tola, M. R., Consoli, D., Micieli, G., Tassi, R., Orlandi, G., ... Inzitari, D. (2015). Unbalanced Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Ratios Predict Hemorrhagic Transformation of Lesion in Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolysis: Results from the MAGIC Study. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00121>

200. Li D.D., Song J.N., Huang H., Guo X.Y., An J.Y., Zhang M., et al (2013) The roles of MMP-9 / TIMP-1 in cerebral edema following experimental acute cerebral infarction in rats. *Neurosci. Lett.*, 550, 168–172. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.034

201. Ikemoto, S., Matsuura, R., Hamano, S. -I., Daida, A., Kubota, J., Hirata, Y., & Koichihara, R. (2018). Elevated Serum MMP-9 and MMP/ TIMP-1 Ratio in Patients with Migrainous Infarction and Hemiplegic Migraine. *Journal of Neurology and Neuroscience*, 9(6), Article 278. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.1000278>

202. Hermann, D. M., & Zechariah, A. (2009). Implications of Vascular Endothelial Growth Factor for Postischemic Neurovascular Remodeling. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(10), 1620–1643. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.100>

203. Bus, P., Gerrits, T., Heemskerk, S. A. C., Zandbergen, M., Wolterbeek, R., Bruijn, J. A., Baelde, H. J., & Scharpfenecker, M. (2018). Endoglin Mediates Vascular Endothelial Growth Factor-A–Induced Endothelial Cell Activation by Regulating Akt Signaling. *The American Journal of Pathology*, 188(12), 2924–2935. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.08.005>

204. Laplante, P., Sirois, I., Raymond, M.-A., Kokta, V., Béliveau, A., Prat, A., Pshezhetsky, A. V., & Hébert, M.-J. (2009). Caspase-3-mediated secretion of connective tissue growth factor by apoptotic endothelial cells promotes fibrosis. *Cell Death & Differentiation*, 17(2), 291–303. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.124>

205. Michael, O. O., Gbolahan, B. W., Ansa, C. E., Abdulbasitand, A., & Azeez, I. O. (2015). Endothelial proliferation modulates neuron-glia survival and

differentiation in ischemic stress. *Annals of Neurosciences*, 22(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.220305>

206. Tong, Y., Guo, H., Zhou, H., Lu, J., Qu, Y., & Yu, D. (2016). Vascular endothelial growth factor: an attractive target in the treatment of hypoxic/ischemic brain injury. *Neural Regeneration Research*, 11(1), 174. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.175067>

207. Lange, C., Storkebaum, E., de Almodóvar, C. R., Dewerchin, M., & Carmeliet, P. (2016). Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nature Reviews Neurology*, 12(8), 439–454. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.88>

208. Tang, J., Kang, Y., Huang, L., Wu, L., & Peng, Y. (2020). TIMP1 preserves the blood–brain barrier through interacting with CD63/integrin 1 complex and regulating downstream FAK/RhoA signaling. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(6), 987–1003. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.015>

209. Kim, H. S., Vargas, A., Eom, Y. S., Li, J., Yamamoto, K. L., Craft, C. M., & Lee, E.-J. (2018). Tissue inhibitor of metalloproteinases 1 enhances rod survival in the rd1 mouse retina. *PLOS ONE*, 13(5), e0197322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197322>

210. Moore, C. S., Milner, R., Nishiyama, A., Frausto, R. F., Serwanski, D. R., Pagarigan, R. R., Whitton, J. L., Miller, R. H., & Crocker, S. J. (2011). Astrocytic Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) Promotes Oligodendrocyte Differentiation and Enhances CNS Myelination. *Journal of Neuroscience*, 31(16), 6247–6254. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5474-10.2011>

211. Sang, Q. X. A. (1998). Complex role of matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Cell Research*, 8(3), 171–177. <https://doi.org/10.1038/cr.1998.17>

212. Farkas, E., Luiten, P. G. M., & Bari, F. (2007). Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Research Reviews*, 54(1), 162–180. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.003>

213. Choy, M., Ganesan, V., Thomas, D. L., Thornton, J. S., Proctor, E., King, M. D., van der Weerd, L., Gadian, D. G., & Lythgoe, M. F. (2006). The Chronic Vascular and Haemodynamic Response after Permanent Bilateral Common Carotid Occlusion in Newborn and Adult Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26(8), 1066–1075. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600259>
214. Manalo, D. J., Rowan, A., Lavoie, T., Natarajan, L., Kelly, B. D., Ye, S. Q., Garcia, J. G. N., & Semenza, G. L. (2005). Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*, 105(2), 659–669. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2958>
215. Correia, S. C., & Moreira, P. I. (2010). Hypoxia-inducible factor 1: a new hope to counteract neurodegeneration? *Journal of Neurochemistry*, 112(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06443.x>
216. Benarroch, E. E. (2009). Hypoxia-induced mediators and neurologic disease. *Neurology*, 73(7), 560–565. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b2a719>
217. Poittevin, M., Bonnin, P., Pimpie, C., Rivière, L., Sebricé, C., Dohan, A., Pocard, M., Charriaut-Marlangue, C., & Kubis, N. (2014). 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*, 64(3), 999–1010. <https://doi.org/10.2337/db14-0759>
218. Shen, X., Luo, L., Wang, F., Yu, K., Xie, H., Tian, S., Liu, G., Bao, C., Fan, Y., Xing, Y., Wang, N., Li, S., Liu, L., Zhang, Q., & Wu, Y. (2020). An Enriched Environment Enhances Angiogenesis Surrounding the Cingulum in Ischaemic Stroke Rats. *Neural Plasticity*, 2020, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2020/8840319>
219. Kim, H.-S., Song, S., Park, J.-T., Na, J., Park, M.-S., Lee, J.-K., & Lee, M.-C. (2014). Early expressions of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor increase the neuronal plasticity of activated endogenous neural stem cells after focal cerebral ischemia. *Neural Regeneration Research*, 9(9), 912. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.133136>

220. Taylor, C., Weston, R., Dusting, G., & Roulston, C. (2013). NADPH Oxidase and Angiogenesis Following Endothelin-1 Induced Stroke in Rats: Role for Nox2 in Brain Repair. *Brain Sciences*, 3(4), 294–317. <https://doi.org/10.3390/brainsci3010294>

221. Raeeszadeh-Sarmazdeh, M., Do, L., & Hritz, B. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*, 9(5), 1313. <https://doi.org/10.3390/cells9051313>

222. Kota, S. K., Meher, L. K., Jammula, S., Kota, S. K., Krishna, S. V., & Modi, K. D. (2012). Aberrant angiogenesis: The gateway to diabetic complications. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(6), 918–930. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.102992>

ДОДАТОК А1

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Української медичної
стоматологічної академії
проф. З.М. Дворник



2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика діабетичної церебральної мікроангіопатії.

2. **Установа-розробник**: Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Шаврін В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко ЮМ.

3. **Джерела інформації:**

3.а. Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.

3.б. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.

3.в. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.

3.д. Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Том 17, № 1(48), 46-51.

4. **Де і коли введено:** кафедра патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії, квітень 2020 р. – вересень 2020 р.

5. **Результати застосування методу.** Отримані результати щодо морфологічних та імуногістохімічних особливостей діабетичної церебральної мікроангіопатії впроваджені у навчальний процес зі здобувачами вищої освіти, лікарями інтернами (в лекційний курс, практичні заняття) та науково-дослідну роботу кафедри.

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3).** Використання результатів роботи в навчальному процесі та науково-дослідній роботі дозволяє поглибити й підвищити знання студентів, лікарів-інтернів, аспірантів щодо морфологічних змін структур головного мозку у хворих на цукровий діабет.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Пропозиція обговорена і затверджена на кафедральному засіданні № 2 від 10.09.2020.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри
патологічної анатомії з секційним курсом
д.мед.н., професор

І.І. Старченко

ДОДАТОК А2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика діабетичної церебральної мікроангіопатії.
2. **Установа розробника:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: професор Шаврін В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко ЮМ.
3. **Джерело інформації:** Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.
 Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.
 Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.
 Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Том 17, № 1(48), 46-51.
 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(121), 468-472.
4. **Впроваджено:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика мікросудин головного мозку при цукровому діабеті 2 типу
5. **Термін впровадження:** вересень 2020 року
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України.
7. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з патоморфології, а також в наукову роботу кафедри.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України (протокол від 10.12.2020р № 5).

Завідувач кафедри патологічної анатомії та судової медицини
 Львівського національного медичного університету
 ім. Данила Галицького МОЗ України

д.мед.н., проф.

Ю.О. Поспішіль

ДОДАТОК АЗ


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.В. М'ясоєдов
 «04» 11 _____ 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): Патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика діабетичної церебральної мікроангіопатії.
2. Ким і коли запропонований: Шаврін В.О., професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ, Авраменко Ю.М., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ; Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини; просп. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.):
 - Авраменко Ю.Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. № 2, 70-72.
 - Туманский В.А., Авраменко Ю.Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4 (79), 39-42.
 - Шаврин В.А., Авраменко Ю.Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.
 - Авраменко Ю.Н. Имуногістохімічна характеристика процесів ангиогенеза в ткани головного мозгу при сахарному діабеті 2 типу. *Патологія*. 2020. Том 17, № 1 (48), 46-51.
 - Шаврин В.А., Авраменко Ю.Н. Имуногістохімічна характеристика експресії маркерів MMP-9 и TIMP-1 в корі головного мозгу при сахарному діабеті 2 типу. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Том 22, № 4 (121), 468-472.
4. Де і коли введено: кафедра патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, 2020 р.
5. Результати застосування методу за період з 01.09.2020 р. по 30.10.2020 р.: Впровадження у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ А3

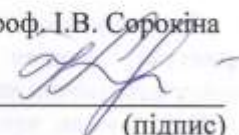
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів роботи в навчальному процесі та науково-дослідній роботі дозволяє поглибити знання студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів і аспірантів щодо вдосконалення морфологічної діагностики діабетичної церебральної мікроангіопатії за даними патоморфологічних і імуногістохімічних досліджень церебральних мікросудин при цукровому діабеті 2 типу.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний(і) за впровадження
в.о. завідувача кафедри
патологічної анатомії ХНМУ

проф. І.В. Сорокіна

_____ (дата)


_____ (підпис)

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Медичного інституту
Сумського державного університету
МОН України

проф. д.мед.н Лобода А.М.

«18» _12_ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика діабетичної церебральної мікроангіопатії.

2. **Установа розробника:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Шаврин В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко ЮМ.

3. **Джерело інформації:** Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.

Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.

Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.

Авраменко Ю. Н. Имуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Том 17, № 1(48), 46-51.

Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Имуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 4(121), 468-472.

4. **Впроваджено:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика церебральних мікросудин при цукровому діабеті 2 типу

5. **Термін впровадження:** вересень 2020 року

6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету МОН України.

7. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з патоморфології, а також в наукову роботу кафедри.

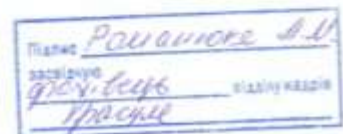
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету МОН України (протокол від 17.12. 2020 р № 5).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету МОН України

д.мед.н., проф.

А.М. Романюк



ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Харківської медичної академії
 післядипломної освіти МОЗ
 України
 проф., д.м.н. Георгіянц М.А.
 « 28 » 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика діабетичної церебральної мікроангіопатії.
2. **Установа розробника:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Шаврін В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко ЮМ.
3. **Джерело інформації:** Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.
 Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.
 Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11. № 1, 58-61.
 Авраменко Ю. Н. Имуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Том 17. № 1(48), 46-51.
 Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Имуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров MMP-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 4(121), 468-472.
4. **Впроваджено:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика мікросудин головного мозку при цукровому діабеті 2 типу
5. **Термін впровадження:** вересень 2020 року
6. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.
7. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять з патологічної анатомії, а також в наукову роботу кафедри.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися

Пропозиція обговорена та затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (протокол від 09 вересня 2020р № 10).

Завідувач кафедри патологічної анатомії
 Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

д.мед.н., проф.



І.І. Яковцова

ДОДАТОК А6

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник КЗ «Дніпропетровське
обласне патологоанатомічне бюро»

П.О. Гриценко
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** патоморфологічна і імуногістохімічна характеристика мікросудин головного мозку при цукровому діабеті 2 типу.

2. **Установа розробника:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини. Автори: професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Шаврін В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко ЮМ.

3. **Джерело інформації:** Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.

Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.

Шаврін В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфологія*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.

Шаврін В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия пинальных сосудов при дисциркуляторно-ишемической и диабетической энцефалопатиях. *Патологія*. 2019. Т.16, № 1(45), 94-98.

Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патологія*. 2020. Том 17, № 1(48), 46-51.

4. **Впроваджено:** в КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро»

5. **Строки впровадження:** січень-жовтень 2020 року

6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)** - запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності патологоанатомічної діагностики уражень судин головного мозку при цукровому діабеті 2 типу.	15 %	10 %

7. **Зауваження, додатки** не вносилися

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення загальної патології

(посад, підпис, ПІБ)


« 15 » 10

Р.В. Лісуненко

2020 р.

ДОДАТОК А7

ЗАТВЕРДЖУЮ



Генеральний директор
КНП «Чернігівське обласне
патологоанатомічне бюро» ЧОР

В.О. Синиця
В.О. Синиця
2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Прогнози для впровадження:** патоморфологічна характеристика мікросудин головного мозку при цукровому діабеті II типу.
- Установа розробника:** Запорізький державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної анатомії і судової медицини.
Автори: професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Шаврін В.О., асистент кафедри патологічної анатомії і судової медицини ЗДМУ Авраменко Ю.М.
- Джерело інформації:** Авраменко Ю.Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. №2, 70-72.
Туманский В.А., Авраменко Ю.Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. №4 (79), 39-42.
Шаврін В.А., Авраменко Ю.Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфология*. 2017. Том 11, № 1, 58-61.
Шаврін В.А., Авраменко Ю.Н. Сравнительная морфометрия пилальных сосудов при дисциркуляторно-ишемической и диабетической энцефалопатиях. *Патология*. 2019. Т.16, № 1(45), 94-98.
Шаврін В.А., Авраменко Ю.Н. Морфометрические показатели артериол коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и инфаркте мозга на ее фоне. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. 2(156), 305-30.
- Впроваджено:** в КНП «Чернігівське обласне патологоанатомічне бюро» ЧОР.
- Строки впровадження:** січень - жовтень 2020 року.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п. 3)** - запропоновані критерії ефективні

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Підвищення точності патологоанатомічної діагностики уражень мікросудин головного мозку при цукровому діабеті II типу.	15 %	12 %

- Зауваження, додатки:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
завідувач Чернігівського
І міського патологоанатомічного
відділення

Злепко Едвард Михайлович
(зав. відділенням, підпис, ПІБ)

Злепко Едвард Михайлович

21.12.2020

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Некоторые аспекты морфогенеза диабетической энцефалопатии. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4 (79). С. 39-42. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.4.16835> (*Дисертант виконала підбір літератури*).

2. Авраменко Ю. Н. Некоторые особенности структурной перестройки церебральных микрососудов при сахарном диабете. *Якутский медицинский журнал*. 2015. № 2. С. 70-72.

3. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия церебральных микрососудов при атеросклеротической и диабетической энцефалопатиях. *Морфологія*. 2017. Т. 11. № 1. С. 58-61. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2017.1.58-61> (*Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів*).

4. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Сравнительная морфометрия пиальных сосудов при дисциркуляторно-ишемической и диабетической энцефалопатиях. *Патология*. 2019. Т. 16. № 1(45). С. 94–98. DOI: [10.14739/2310-1237.2019.1.166331](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166331) (*Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів*).

5. Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Патология*. 2020. Т. 17. № 1(48). С. 46-51. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203736>

6. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Морфометрические показатели артериол коры головного мозга при диабетической микроангиопатии и инфаркте мозга на ее фоне. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. № 2(156). С. 305-308. DOI [10.29254/2077-2414-2020-2-156-305-308](https://doi.org/10.29254/2077-2414-2020-2-156-305-308) (*Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів*).

7. Шаврин В. А., Авраменко Ю. Н. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии маркеров ММР-9 и TIMP-1 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22. № 4(121). С. 468-472. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.4.208355 (Дисертант виконала набір матеріалу, ІГХ дослідження та статистичну обробку результатів).

8. Туманский В. А., Авраменко Ю. Н. Патоморфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии. *Актуальні питання сучасної патоморфології* : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 90-річчю з дня заснування кафедри патологічної і топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. (Київ, 4-5 жовтня 2012). Запоріжжя: *Патологія* 2012, Т. 9. № 3. С. 124. (Дисертант виконала набір матеріалу, патогістологічне дослідження).

9. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. Морфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при сахарном диабете 2 типа. *Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах*: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 16-17 січня 2015. Дніпропетровськ, 2015. С. 7-9. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Авраменко Ю. Н., Шаврин В. А. Сравнительная патогистологическая характеристика микрососудов мозга при диабетической и атеросклеротической энцефалопатиях. *Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку*: зб. тез міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 30-31 січня 2015. Львів, 2015. С. 7-8. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Авраменко Ю. Н. Патоморфологические изменения пиллярных сосудов при сахарном диабете 2-го типа. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015*: зб. тез всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя. 26-27 березня 2015. Запоріжжя, 2015. С. 12. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).

12. Шаврин В. О., Авраменко Ю. М. Морфометричні параметри резистивних судин кори головного мозку при ішемічному інфаркті головного мозку на тлі цукрового діабету 2 типу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених: матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 15-17 квітня. Тернопіль, 2019. С. 332. (Дисертант виконала набір матеріалу, морфометричне дослідження та статистичну обробку результатів).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Практична конференція «Актуальні питання сучасної патоморфології», присвячена 90-річчю з дня заснування кафедри патологічної і топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ, 2012) – публікація тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина в сучасних умовах». (Дніпропетровськ, 2015) – публікація тез.

3. Міжнародна науково-практична конференція «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2015) – публікація тез.

4. Межрегиональная научно-практическая конференция «Итоги и перспективы развития патологоанатомической службы республики Саха (Россия, Якутия, 2015) – публікація статті.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015» (Запоріжжя, 2015) – публікація тез.

6. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019) – публікація тез.