

# РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ У МОРФОГЕНЕЗІ ЗМІН СУДИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ, УСКЛАДНЕНОМУ ІНСУЛЬТОМ



Чуйко Наталія Ярославівна,  
chuiko.natalia78@gmail.com

Чуйко Н.Я.

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження стану ендотелію артерій головного мозку при метаболічному синдромі, ускладненому ішемічним і геморагічним інсультом, з використанням ендотеліального клітинного маркера CD31. Встановлені структурні зміни ендотелію у вигляді розриву, десквамації і відшарування, утворення скупчень десквамованих ендотеліоцитів, що є важливою складовою морфогенезу змін артерій головного мозку при метаболічному синдромі.

**Ключові слова:** ендотелій, ендотеліальний клітинний маркер CD31, ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, метаболічний синдром.

**Вступ.** Цереброваскулярні захворювання є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Найчастіше вони виникають як ускладнення метаболічного синдрому (МС), що поєднує артеріальну гіпертензію, дисліпидемію, цукровий діабет 2 типу та абдомінальне ожиріння [5]. Основним морфологічним субстратом ураження артерій при описаних проявах МС є атеросклероз (АС), морфогенез якого на сьогоднішній день вивчений недостатньо, незважаючи на велику кількість теорій, що намагаються пояснити його виникнення [2]. Експериментальні роботи не можуть відтворити реальної послідовності подій, що відбуваються при утворенні атеросклеротичної бляшки, тому потрібно знаходити нові підходи до вивчення аутопсійного і операційного матеріалу.

Важлива роль у пато- і морфогенезі атеросклерозу відводиться ендотелію, що знайшло своє відображення у “теорії пошкодження ендотелію”. Згідно з цією теорією, причиною розвитку атеросклеротичного ураження артерій є виникнення дефектів у ендотелії з адгезією тромбоцитів, яка супроводжується вивільненням біологічно активних речовин, що активують тромбоцитарну агрегацію і формування тромба. Однак, в останні роки висуваються такі теорії, як “моноклональна” і теорія “імунного запалення”, які заперечують роль механічного пошкодження ендотелію і пропонують спиратися на зміни проникності ендотелію і проліферації клітин судинної стінки [2].

Ендотелій на сьогоднішній день розглядається як складна метаболічна система, якій відводиться важлива роль в ауторегуляції кровообігу, підтримці гомеостазу шляхом регуляції тону судин [3]. Отже, актуальним є вивчення ролі ендотелію у морфогенезі ураження артерій головного мозку, зокрема при метаболічному синдромі.

**Метою дослідження** стало вивчення стану ендотелію судин головного мозку у пацієнтів з метаболічним синдромом, ускладненим ішемічним і геморагічним інсультом.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджені судини головного мозку 30 померлих з геморагічними інсультами, 30 – з ішемічними інфарктами на фоні МС, і 20 померлих від причин, не пов’язаних із цереброваскулярними захворюваннями (група порівняння). Середній вік померлих з геморагічним інсультом становив  $52,6 \pm 2,8$  років, з ішемічним інсультом –  $54,8 \pm 3,6$  років, групи порівняння  $50,4 \pm 4,7$  років. Досліджували артерії двох структурно-функціональних рівнів: магістральні – сонні артерії і екстрацеребральні – артерії основи мозку. Гістологічні препарати судин фарбували гематоксиліном-еозином, а також проводили імуногістохімічне дослідження з використанням маркера CD 31/ PECAM-1 (Endothelial Cell Marker) Ab-1.

Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили за загальноприйнятою методикою. Для проведення імуногістохімічних реакцій

зрізи товщиною 5 мкм монтували на адгезивні скельця Super Frost Plus (фірми Menzel), депарафінували, гідратували і обробляли 3% розчином перекису водню для блокування ендогенної пероксидази. В якості других антитіл використовували набір Ultra Vision Detection System (фірми Thermo Scientific).

Імунопозитивність маркера CD 31 відмічається в цитоплазмі та клітинній оболонці. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом в балах від 0 до 6 за загальноприйнятою методикою з урахуванням зафарбованих клітин [1]. 0 балів визначали при відсутності зафарбування, 1 бал – до 10%, 2 бали – до 20%, 3 бали – до 30%, 4 бали – до 40%, 5 балів – до 50%, 6 балів – більше 50% зафарбованих клітин. Крім того, оцінювали ступінь інтенсивності забарвлення: 0 – відсутність забарвлення, 1 (+) – слабе забарвлення світло-коричневого кольору, 2 (++) – помірне забарвлення коричневого кольору, 3 (+++) – виражене забарвлення темно-коричневого кольору. Гістологічне дослідження і фотозйомку мікропрепаратів проводили на мікроскопі AxioScop 40 (Zeiss).

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні маркера CD31 в стінці артерій у групі хворих з ішемічним інсультом було виявлено нерівномірне відкладання антигену в ендотелії –  $3,2 \pm 0,3$  бали. У групі з геморагічним інсультом також спостерігалась нерівномірна експресія, причому вогнищево висока експресія межувалась з її відсутністю, і становила в середньому  $3,8 \pm 0,2$  бали ( $p > 0,05$ ). Ендотелій судин головного мозку при ішемічних і геморагічних інсультах на фоні МС набуває структурних змін у вигляді розриву, десквамації і відшарування, утворення скупчень десквамованих ендотеліоцитів (Рис. 1-3). Разом з тим, у групі порівняння в реакції до CD31 виявлялось рівномірне відкладання антигену –  $5,6 \pm 0,2$  бали, що достовірно більше, ніж у досліджуваних групах ( $p < 0,05$ ) (Рис.4).

Слід зазначити, що при геморагічному інсульті в артеріях головного мозку визначається більш потовщений ендотелій у порівнянні з судинами при ішемічному інсульті, однак клітини ендотелію також з дистрофічними, некротичними змінами, десквамацією (Рис. 5, 6).

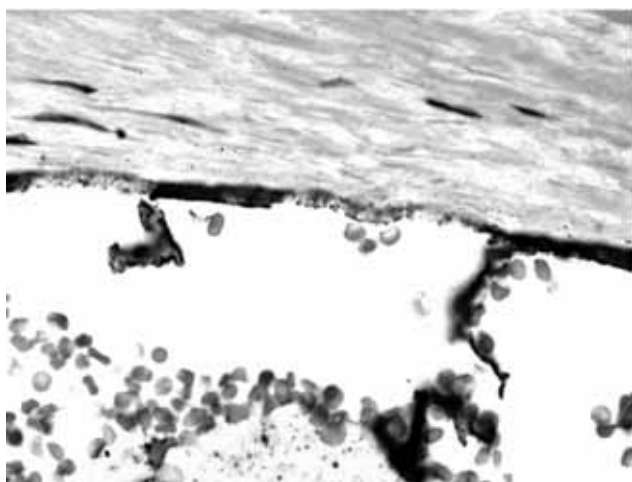


Рис. 1. Експресія маркеру CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – десквамація, відшарування ендотелію. x1000.

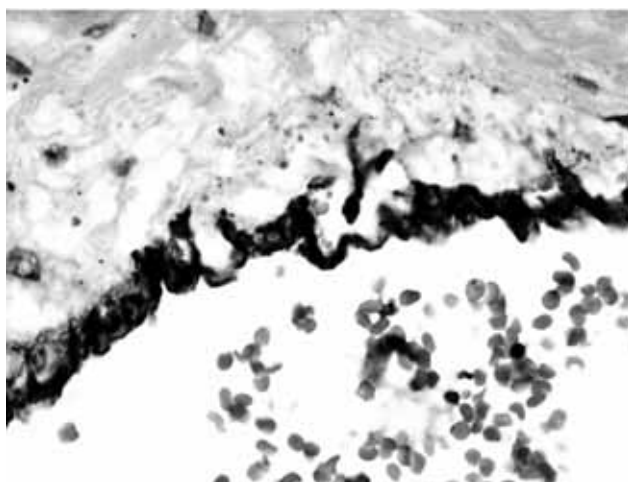


Рис. 2. Експресія маркеру CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – дистрофічні зміни, відшарування ендотелію. x1000.

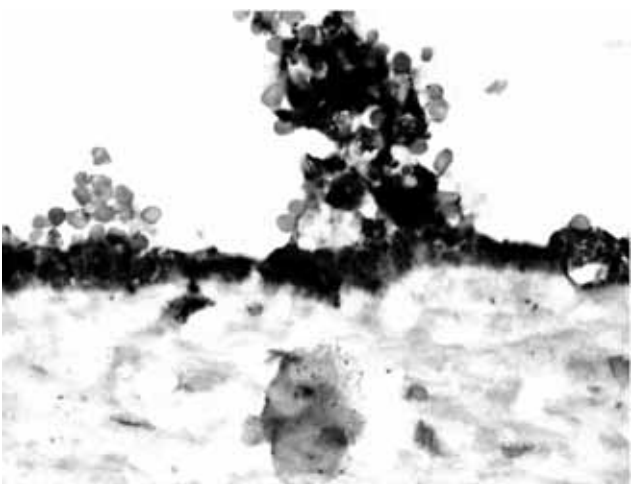


Рис. 3. Експресія маркеру CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – утворення скупчень десквамованих ендотеліоцитів. x1000.

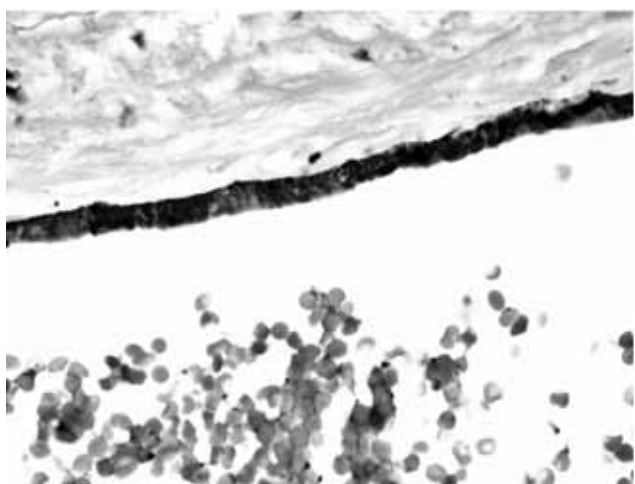


Рис. 4. Експресія маркеру CD31 в непошкодженому ендотелії артерії в групі порівняння. x1000.

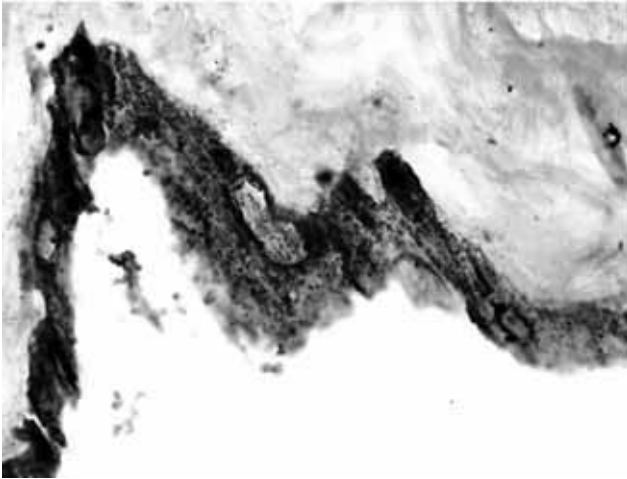


Рис. 5. Експресія маркеру CD31 в ендотелії артерії пацієнта з геморагічним інсультом – потовщення ендотелію; клітини з дистрофічними змінами.  $\times 1000$ .

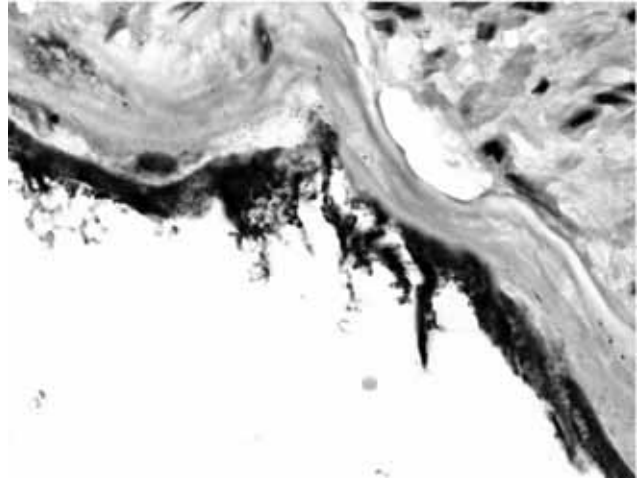


Рис. 6. Експресія маркеру CD31 в ендотелії артерії пацієнта з геморагічним інсультом – вогнищево: некроз, десквамація ендотелію.  $\times 1000$ .

Отже, говорячи про пошкодження ендотелію, не слід вважати, що зміни повинні відбуватися на макроскопічному рівні, достатньо ураження ендотелію на клітинному рівні, тобто змін морфології ендотеліальних клітин в місцях, де в подальшому можуть розвиватись атеросклеротичні бляшки. Вважають, що ендотеліальний бар'єр відіграє активну роль у виникненні атеросклеротичної бляшки шляхом регуляції проникнення ендотеліального покриву, шляхом локальної секреції вазоактивних медіаторів [6]. Ендотелій крупних судин може вивільнювати простагландини, руйнувати брадикінін і генерувати ангіотензин [8]. Встановлено, що при порушенні мозкового кровообігу активується вільнорадикальне окислювання, що призводить до змін білково-ліпідних компонентів клітинних мембран, в тому числі ендотеліальних [4].

Активне формування гістаміну ендотеліальними клітинами в результаті функціонування гістидин-карбоксилазна системи в ділянці судинної стінки з підвищеним гемодинамічним напруженням є однією з причин збільшення локальної проникності артерій [9]. Також, гістидин-карбоксилазна активність в ендотелії може збільшуватись під впливом таких факторів, як гіпертензія, гіперхолестеринемія [7].

#### Висновки

Для утворення атеросклеротичних уражень артерій крім дисліпопротеїдемії необхідне ураження ендотелію на рівні змін ендотеліальних клітин, що секретують фактори, які впливають на адгезію і проникнення в інтиму ліпопротеїдів низької щільності.

**Перспективою досліджень** у цьому напрямку є подальше вивчення механізмів ураження судинної стінки артерій головного мозку при метаболічному синдромі для розробки шляхів корекції цих змін і запобігання таких важких укладень, як інсульти.

Рецензент: д.мед.н., професор Черкасов В.Г.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Н.В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... к. мед. н. / Н.В.Андреева. – М., 2006. – 25с.
2. Бобрышев Ю.В. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление / Ю.В.Бобрышев, В.Н.Карагодин, Ж.И.Ковалевская [и др.] // Фундаментальные науки и практика. – 2010. – № 1(4). – С. 140-148.
3. Василенко И.В. Морфологические особенности эндотелиальной дисфункции при неоваскулярной глаукоме / И.В. Василенко, О.Н. Мухина, Е.А. Дядык // Питание экспериментальной та клінічної медицини. – 2012. – Вип. 16, Т. 4. – С. 197-202.
4. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при церебральной патологии / П.В. Волошин, В.А.Малахов, А.Н. Загородняя. – Харьков, 2006. – 92с.
5. Мычка В.Б. Метаболический синдром / В.Б. Мычка, И.Е.Чазова // Системные гипертензии. – 2009. – №1. – С.50-53.
6. Endothelial progenitor cells, atheroma burden and clinical outcome in patients with coronary artery disease / G.J. Padfield, O. Tura-Ceide, E. Freyter [et al.] // Heart. – 2013. – Vol. 99. – P. 791–798. doi:10.1136/heartjnl-2012-302949.
7. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>Flk-1<sup>+</sup>) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / W. Yao, A.L. Firth, R.S. Sacks [et al.] // American Journal of Physiology. – 2009. – Vol. 296. – P. 870-878. DOI: 10.1152/ajplung.90413.2008.
8. Friedrich E.B. CD34<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>/VEGFR-2<sup>+</sup> endothelial progenitor cell subpopulation with potent vasoregenerative capacities / E.B. Friedrich, J. Scharlau, G. Nickenig, N. Werner N // Circ. Res. – 2006. – Vol.98, N 3. – 20- 25. doi: 10.1161/01.RES.0000205765.28940.93.
9. Number and Function of Endothelial Progenitor Cells as a Marker of Severity for Diabetic Vasculopathy / G.P. Fadini, S. Sartore, M.Albiero [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – Vol. 26. – P. 2140-2146. doi: 10.1161/01.ATV.0000237750.44469.88.
10. Puztaszeri M. P. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Flk-1 in Normal Human Tissues / M.P. Puztaszeri, W. Seelentag, F. T. Bosman // Journal of Histochemistry. – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 385–395. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В МОРФОГЕНЕЗЕ  
ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ,  
ОСЛОЖНЕННОМ ИНСУЛЬТОМ**

*Н.Я. Чуйко*

*Івано-Франківський національний  
медичинський університет  
г. Івано-Франківськ, Україна*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования состояния эндотелия артерий головного мозга при метаболическом синдроме, осложненном ишемическим и геморрагическим инсультом, с использованием эндотелиального клеточного маркера CD31. Установлены структурные изменения эндотелия в виде разрыва, десквамации, отслаивания, образования скопленных десквамированных эндотелиоцитов, что является важной составляющей морфогенеза изменений артерий головного мозга при метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** эндотелий, эндотелиальный клеточный маркер CD31, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, метаболический синдром.

**ROLE OF ENDOTHELIUM IN MORPHOGENESIS  
OF FEATURES OF BLOOD VESSEL  
IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME  
COMPLICATED BY STROKE**

*N. Chuiko*

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine*

**Abstract.** The article presents the results of investigation of endothelium of blood vessel in patients with metabolic syndrome, complicated by ischemic and hemorrhagic stroke, with endothelial cell marker CD31.

The structural changes of endothelia as a break, desquamation, removing layer by layer, formation of accumulations of endothelial cell are important in morphogenesis of changes of brain arteries at metabolic syndrome.

**Key words:** endothelium, endothelial cell marker CD31, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, metabolic syndrome.