

Роль ендотелію у морфогенезі змін судин головного мозку при метаболічному синдромі, ускладненому інсультом

Н.Я. Чуйко

Івано-Франківський національний медичний університет

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

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

Цереброваскулярні захворювання є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Найчастіше вони виникають як ускладнення метаболічного синдрому (МС), що поєднує артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, цукровий діабет 2-го 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 автопсійного і операційного матеріалу.

Важливу роль у пато- і морфогенезі АС відводять 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 ак-

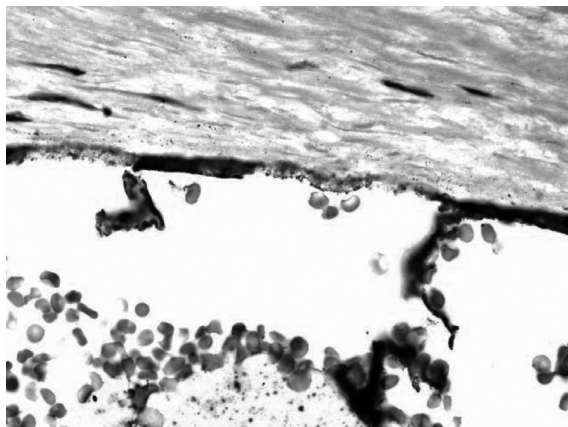
тивують тромбоцитарну агрегацію і формування тромба. Однак в останні роки висувують такі теорії, як «моноклональна» і теорія «імунного запалення», що заперечують роль механічного пошкодження ендотелію і пропонують спиратися на зміни проникності ендотелію і проліферації клітин судинної стінки [2]. Ендотелій на сьогоднішній день розглядають як складну метаболічну систему, якій відводять важливу роль у авторегуляції кровообігу, підтримці гомеостазу шляхом регуляції тонуусу судин [3]. Отже, актуальним є вивчення ролі ендотелію у морфогенезі ураження артерій головного мозку, зокрема при МС.

Мета дослідження: вивчення стану ендотелію судин головного мозку у пацієнтів з МС, ускладненим ішемічним і геморагічним інсультом.

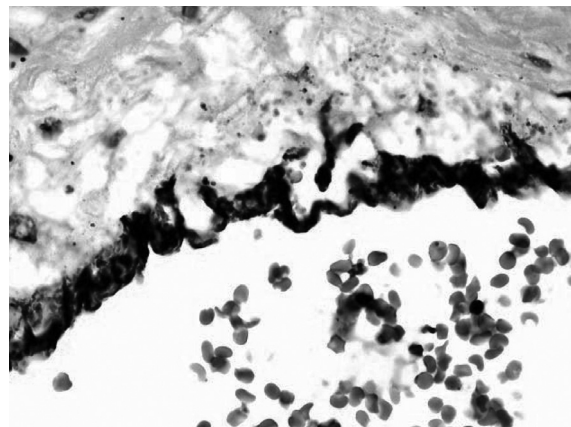
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджені судини головного мозку 30 померлих з геморагічним інсультом, 30 – з ішемічним інсультом на фоні МС і 20 померлих від причин, не пов'язаних із цереброваскулярними захворюваннями (група порівняння). Середній вік померлих з геморагічним інсультом становив $52,6 \pm 2,8$ року, з ішемічним інсультом – $54,8 \pm 3,6$ року, групи порівняння – $50,4 \pm 4,7$ року. 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 CD31/PECAM-1 (Endothelial Cell Marker) Ab-1.

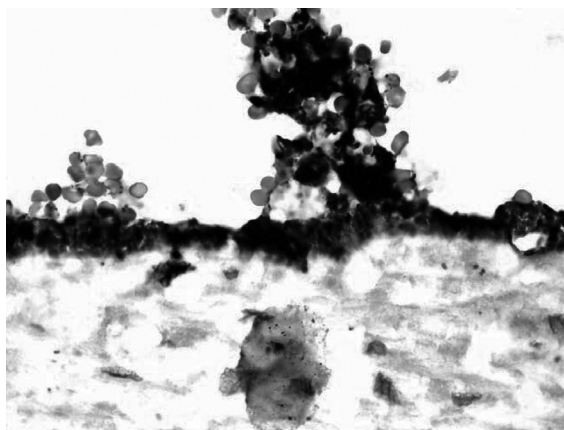
Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили за загальноприйнятою методикою. Для проведення імуногістохімічних реакцій зрізи



Мал. 1. Експресія маркера CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – десквамація, відшарування ендотелію. $\times 1000$



Мал. 2. Експресія маркера CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – дистрофічні зміни, відшарування ендотелію. $\times 1000$



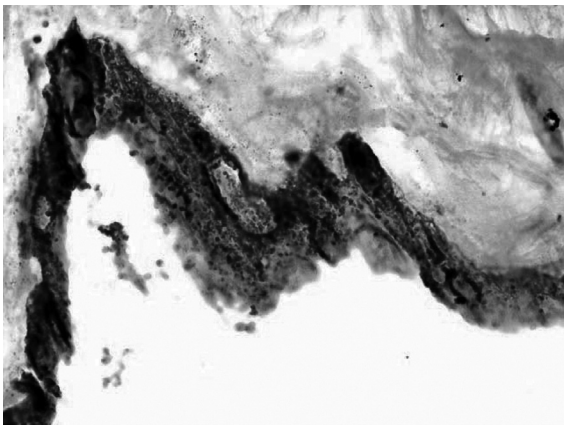
Мал. 3. Експресія маркера CD31 в ендотелії артерії пацієнта з ішемічним інсультом – утворення скупчень десквамованих ендотеліоцитів. $\times 1000$

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

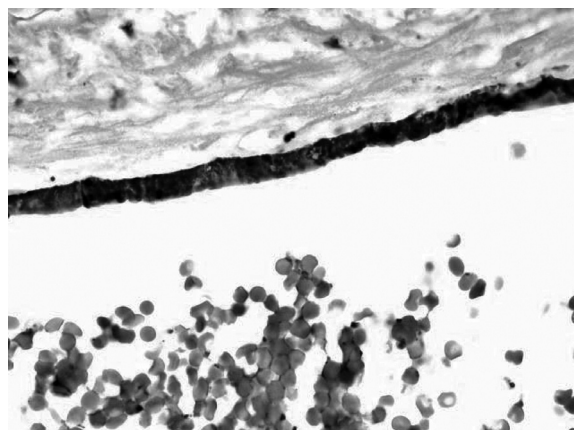
Імунопозитивність маркера CD31 відзначали у цитоплазмі і клітинній оболонці. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом у балах від 0 до 6 за загальноприйнятою методикою з урахуванням зафарбованих клітин [1]. Нуль (0) балів визначали при відсутності зафарбування, 1 бал – 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 (+) – слабке 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 ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні маркера CD31 в стінці артерій у групі хворих з ішемічним інсультом було виявлено нерівномірне відкладання антигену в ендотелії – $3,2 \pm 0,3$ бала. У групі з геморагічним інсультом також спостерігали нерівномірну експресію, причому вогнищево висока експресія межувалась з її відсутністю і становила в середньому $3,8 \pm 0,2$ бала ($p > 0,05$).



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

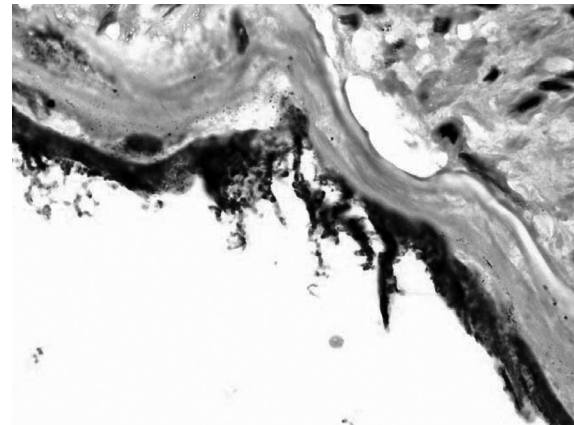


Мал. 4. Експресія маркера CD31 у непошкодженому ендотелії артерії в групі порівняння. $\times 1000$

Експресія маркера CD31 у непошкодженому ендотелії артерії в групі порівняння виявляла рівномірне відкладання антигену – $5,6 \pm 0,2$ бала, що достовірно більше, ніж у досліджуваних групах ($p < 0,05$) (мал. 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 (мал. 5, 6).

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 великих судин може вивільнювати простагландини, руйнувати брадикінін і генерувати ангіотензин [8]. Установлено, що при порушенні мозкового кровообігу активується вільнорадикальне окиснювання, що призводить до змін білково-



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

ліпідних компонентів клітинних мембран, у тому числі ендотеліальних [4].

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

Роль эндотелия в морфогенезе изменений сосудов головного мозга при метаболическом синдроме, осложненном инсультом
Н.Я. Чуйко

В статье представлены результаты исследования состояния эндотелия артерий головного мозга при метаболическом синдроме (МС), 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 МС.

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

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 розроблення шляхів корекції цих змін і запобігання таких важких ускладнень, як інсульти.

Role of endothelium in morphogenesis of features of blood vessel in patients with metabolic syndrome complicated by stroke
N. Chuiko

In the article 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 is shown. The structural changes of endothelia as a break, desquamation, removing layer by layer, formation of accumulations of endothelial cell, that is the important in morphogenesis of changes of brain arteries at metabolic syndrome.

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

Сведения об авторе

Чуйко Наталия Ярославовна – кафедра патоморфологии и судебной медицины Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76019, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (067) 781-91-99

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Н.В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.В. Андреева. – М., 2006. – 25 с.
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 // *Питання експериментальної 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. – 92 с.
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⁺CD133⁺Fli-1⁺) 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⁺/CD133⁺/VEGFR-2⁺ 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. – P. 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. Puzstaszeri M.P. Immunohistochemical Expression of Endothelial Markers
11. CD31, CD34, von Willebrand Factor, and Fli-1 in Normal Human Tissues / M.P. Puzstaszeri, W. Seelentag, F.T. Bosman // *Journal of Histochemistry*. – 2006. – Vol. 54, № 4. – P. 385–395. doi: 10.1369/jhc.4A6514.2005

Статья поступила в редакцию 17.09.2014