

DOI: 10.26693/jmbs05.02.070

УДК 616-091+616.43+616.892.32

Михайличенко Т. Є.<sup>1</sup>, Волос Л. І.<sup>2</sup>

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА: НЕЙРОМОРФОЛОГІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

liliya.volos@gmail.com

tetyana.mykhaylichenko@gmail.com

Робота присвячена дослідженню нейроморфологічних змін, які потенційно впливають на когнітивні порушення при цукровому діабеті 2 типу та хворобі Альцгеймера. Авторами наведені результати патоморфологічного дослідження тканини головного мозку 11 автопсійних випадків цукрового діабету 2 типу та 15 спостережень хвороби Альцгеймера. Встановлено, що при цукровому діабеті 2 типу основними цито-ангіоархітектонічними проявами діабетичного ураження мозку є дифузна альтерація базальних мембран та ендотелію судин мікрогемодиркуляторного русла як білої, так сірої речовин, капілярний фіброз і гіаліноз, проліферація перичитів, що супроводжується різким порушенням транскапілярного транспорту. Має місце випадання нейронів, їх дистрофічні пошкодження, спонгіоз, формування бляшок, які обумовлюють основну клінічну симптоматику. У ділянках хронічної ішемії зустрічаються нейрони чи групи нейронів з морфологічними ознаками нейродистрофії типу Альцгеймера. При оцінці гістологічної структури головного мозку при хворобі Альцгеймера звертає на себе увагу значний поліморфізм якісних змін нейронів і різноманітність бляшок. Крім того, при хворобі Альцгеймера практично у всіх випадках має місце конгофільна ангіопатія не тільки дрібних судин, але й судин середнього калібру. В низці спостережень до додаткових чинників, що впливають на мікроскопічну картину, слід віднести атеросклеротичні пошкодження судин, які призводять до ішемії тканини мозку. Але вони, на нашу думку, не є визначним компонентом морфологічного діагнозу хвороби Альцгеймера, хоча широко поширені у хворих на цукровий діабет. Альцгеймерівські нейрофібрили та альцгеймерівські бляшки є типовими ознаками хвороби Альцгеймера. Поєднання судинного і нейродегенеративного компонентів можуть взаємно потенціювати один одного, що зумовлює клінічну симптоматику когнітивного дефіциту.

**Ключові слова:** діабетична енцефалопатія, хвороба Альцгеймера, морфологічна діагностика.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Спонгіформні енцефалопатії людини: кількісна морфологія і диференціальна діагностика», № державної реєстрації 0101U007996, шифр УН 02.01.24.

**Вступ.** Взаємозв'язок цукрового діабету (ЦД) і хвороби Альцгеймера (ХА) останнім часом є предметом пильної уваги і вивчення фахівців. ЦД – одне з найпоширеніших захворювань у світі [1]. У 2015 році чисельність хворих на ЦД досягла 415 млн. осіб і, згідно з прогнозами IDF (International Diabetes Federation), у 2040 році збільшиться до 642 млн. осіб [2]. Велика соціальна значущість діабету є в тому, що захворювання призводить до ранньої інвалідизації і летальності внаслідок розвитку у пацієнтів серцево-судинної, в тому числі цереброваскулярної патології. Спостереження за пацієнтами з ЦД протягом 15 років показали, що вони вдвічі більше були схильні до розвитку ХА – нейродистрофічного захворювання з прогресуванням розладів пам'яті та вищих кіркових функцій [3]. Нейропатологічними ознаками ХА є позаклітинні відкладення β-амілоїдних пептидів, внутрішньоклітинні гіперфосфорильовані відкладення tau, який утворює нейрофібрилярні клубки [4]. Зв'язок між ЦД і ХА складний, обидва пов'язані з інсулінорезистентністю, порушенням сигналів фактору росту інсуліну, механізмів передачі кінази глікогенсинтази, утворенням амілоїду [5]. Передбачається наявність безпосереднього зв'язку між інсуліном і ХА [6]. Інсулін бере участь в регуляції синтезу β-амілоїду, а також регулює фосфорилування tau-протеїну, які є ключовими факторами в патогенезі ХА. Інші дослідники показали, що рівень інсуліну в головному мозку і число рецепторів до нього в осіб з ХА знижується. Також була вивчена роль синаптичних зв'язків в механізмах пам'яті на нативній культурі нейронів гіпокампу до і після токсичної дії протеїну амілоїда, який є β-похідним від здатних до внутрішньоклітинного проникнення ліганд (amyloid β-derived diffusible ligands – ADDLs) і визначається в головному мозку в осіб з ХА [7]. Було встановлено,

що даний протеїн є причиною швидкої і суттєвої втрати інсулінових рецепторів на поверхні нейронів з розвитком інсулінової резистентності, як можливої втрати пам'яті при ХА. Передача інсуліну також модулює активність нейротрансмітерного каналу, синтез холестерину в головному мозку і функцію мітохондрій. Порушення дії інсуліну в головному мозку призводить до порушення функції нейронів і синаптогенезу [8]. Таким чином, зміни дії інсуліну в головному мозку можуть сприяти розвитку нейродегенеративних пошкоджень. Деякими дослідниками була підтримана ідея, відповідно з якою ХА розглядається, як ЦД 3 типу [9, 10]. Однак точний зв'язок між ХА і ЦД не ясний. Останнім часом в літературі з'явилися доведення того, що глікогенсинтази кіназа-3  $\beta$  (GSK-3  $\beta$ ) може бути потенційним зв'язком між ЦД і ХА [11]. При ЦД GSK-3  $\beta$  є одним з ключових чинників, які призводять до дефіциту інсуліну і резистентності до інсуліну. При ХА GSK-3  $\beta$  є однією з важливих кіназ тау протеїну. Крім того, резистентність до інсуліну при ЦД може викликати відкладення амілоїду. GSK-3  $\beta$  вважається загальною кіназою в сигнальній трансдукції і фосфорилуванні тау білка, тому є підстава вважати, що GSK-3  $\beta$  є потенційно пов'язана між ХА і ЦД. При цьому конкретний механізм розвитку ХА на фоні підвищеної концентрації глюкози не встановлений. Незважаючи на встановлені зв'язки між ЦД 2 типу і ХА, взаємопов'язані механізми до кінця незрозумілі.

**Мета дослідження** – визначити патоморфологічні зміни головного мозку при діабетичній енцефалопатії та хворобі Альцгеймера і встановити можливі спільні нейроморфологічні ознаки, які зумовлюють клінічну симптоматику когнітивного дефіциту.

**Матеріал та методи дослідження.** Проведено клініко-морфологічне зіставлення даних амбулаторних карт та історій хвороби і протоколів розтину 11 випадків ЦД 2 типу та 15 спостережень ХА. Середній вік пацієнтів з ХА до початку захворювання склав  $59,3 \pm 6,1$  роки, а середній вік хворих на ЦД  $51,6 \pm 3,4$  роки. В якості контрольної групи досліджено головний мозок у 6 психічно здорових осіб (дані зібрані шляхом катанезу), що загинули в результаті нещасних випадків. Вік контрольної групи склав  $60,5 \pm 2,5$  року. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Забір шматочків тканини головного мозку проводили з різних відділів півкуль, лімбічної системи,

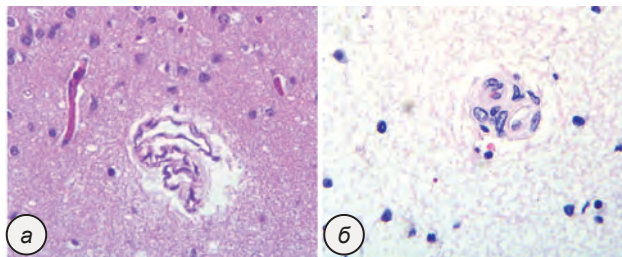
subiculum (стара кора в глибині гіпокампової звивини), гіпокампу і мозочка не пізніше 8 годин після настання смерті. Шматочки тканини мозку фіксували в розчині IHC Zinc Fixative (PharMingen, USA), заливали в парафін і виготовляли серійні парафінні зрізи товщиною  $5 \pm 1$  мкм. Препарати забарвлювали за стандартними методами: гематоксиліном і еозинном, тіоніном за методом Нісля, імпрегнували нітратом срібла за методом Більшовського і хлоридом золота за Кахалем. Для виявлення амілоїду препарати забарвлювали конго-рот. Гістологічне дослідження здійснювалося за допомогою мікроскопа Hund H500 (Німеччина).

Статистичний аналіз проводився за допомогою пакета прикладних програм «Microsoft Excel 2010». Вірогідність розходження значень середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента для абсолютних величин і t-критерієм Фішера для відносних величин. Розходження вважали вірогідними при  $p < 0,05$ , що свідчило про 95% вірогідність. Величина показника  $0,05 < p < 0,1$  свідчила про наявність тенденції до вірогідності розходжень значень показників, що порівнювалися.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Патоморфологічне дослідження головного мозку в осіб з ЦД 2 типу показало, що маса головного мозку була дещо знижена, коливалася в діапазоні від 1250 г до 1400 г і складала  $1320 \pm 80$  г, але вона не мала достовірних відмінностей від контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Маса головного мозку в осіб контрольної групи склала -  $1430 \pm 110$  г. Достовірною залежністю між ступенем зменшення маси мозку і тривалістю захворювання була відсутня. Ступінь зменшення маси мозку при ХА в більшості випадків був значним і коливався в широкому діапазоні (маса становила від 900 г до 1300 г і більше). Достовірної різниці між ступенем зменшення маси мозку і тривалістю захворювання також не встановлено ( $p > 0,005$ ), оскільки в 53,3% хворих з тривалим терміном хвороби (7-10 років і більше) маса мозку перевищувала 1200 г, а в 46,7% хворих із тривалістю хвороби до 5 років маса мозку була 1100 г і менше. На поперечних серійних розрізах відзначено, що межа між сірою і білою речовиною чітка на всьому протязі, атрофія помірно виражена в більшому ступені в сірій, ніж у білій речовині мозку при ЦД. Також звертає на себе увагу симетричність та однотипність структурних змін ангіо- і цитоархітектоники в лобовій, скроневій, тім'яній і потиличній областях головного мозку. Порушення ангіоархітектоники стосувались, головним чином, судин мікроциркуляторного русла як білої, так і кіркової речовини: капілярів, прекапілярів, венул, артеріол, внутрішньомозкових артерій і вен. При ЦД спостерігається широкий спектр структурних змін з боку капілярного

русла. Перш за все, звертає на себе увагу висока щільність капілярної сітки, особливо в кірковій речовині лобової і скроневої ділянок. Основними цито-ангіоархітектонічними проявами діабетичного ураження мозку у всіх наших випадках є дифузна альтерація базальних мембран та ендотелію судин мікрогемодикуляторного русла як білої, так сірої речовини, капілярний фіброз і гіаліноз, проліферація перичитів, що супроводжується різким порушенням транскапілярного транспорту (рис. 1).

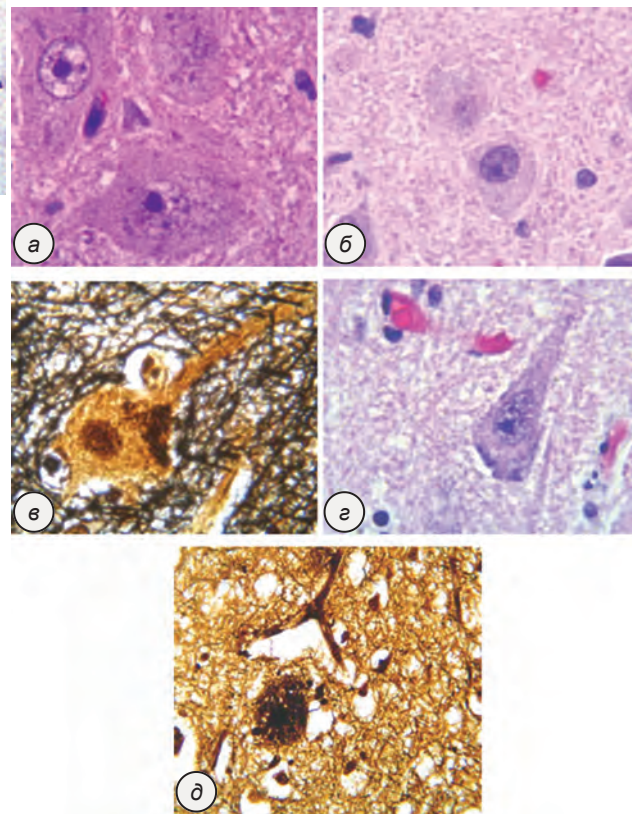


**Рис. 1.** Діабетичне ураження головного мозку. Фіброз і зміни конфігурації капіляра (а) з вогнищевою проліферацією перичитів (б). Забарвлення гематоксиліном та еозином. x400

Порушення кровопостачання призводять до формування лакунарних інфарктів, лейкоареозу та атрофічних змін. Прямі залежності між питомим об'ємом судин мікрогемодикуляторного русла і щільністю розподілу нейронів в корі не встановлено. Незважаючи на те, що структурні пошкодження судин мікроциркуляторного русла при ЦД є маніфестними, однак проведене морфологічне дослідження кори головного мозку у всіх спостереженнях ЦД показало, що випадання нейронів, гострі і хронічні дистрофічні пошкодження їх, спонгіоз, формування бляшок, які обумовлюють основну клінічну симптоматику, також досить чітко виражені. Так, відсоток випадання нейронів у 10 полі за Бродманом (лобовий полюс) склав 30,2%, у 44 і 45 полях (область Брока), відповідно 27,4% і 25,7%. Звертає на себе увагу високий рівень середньоквадратичного відхилення при визначенні показника питомого об'єму нейронів у полях лобової ділянки. Цей факт пояснюється тим, що розрідження і випадання нейронів при діабетичній енцефалопатії відзначалося переважно за ходом судин МГЦР, у стінці яких виявлялися сегментарні мукоїдні і фібриноїдні зміни.

У ділянках хронічної ішемії зустрічаються нейрони або групи нейронів з морфологічними ознаками нейродистрофії типу Альцгеймера (патологічні нейрофібрили у вигляді клубків), у великій кількості гематоксилінові кулі (corpora amylacea) і поодинокі тільця Лафора. Питомий об'єм нейронів з нейрофібрилярними клубками у полях лобової області при цукровому діабету був значно вищим, ніж у конт-

рольній групі (відповідно в 3,1, 1,8 і в 2,6 рази), але нижчим в 1,5, у 2,6 і в 1,7 відносно хвороби Альцгеймера ( $p < 0,05$ ). У збережених нейронах виявляються дистрофічні зміни різного ступеня тяжкості. Має місце поєднання гострих і хронічних процесів, оборотних і необоротних змін нервових клітин: набухання нейронів, субтотальний хроматоліз, каріопікноз і гомогенізація цитоплазми, сателлітоз, просвітлення перикаріона, тигроліз, лізис нейронів з формуванням «клітин-тіней». Крім того, при імпрегнації сріблом за Більшовським виявляються поодинокі термінальні бляшки (рис. 2).



**Рис. 2.** Діабетичне ураження головного мозку. Каріопікноз (а) з гомогенізацією цитоплазми, лізис нейрона з формуванням клітини «тіні» (б), вогнищевий інтрацитоплазматичний зернистий розпад аргентофільних нейрофібрил (в), вогнищевий гіперхроматоз з гомогенізацією цитоплазми (г), поодинокі бляшки (д). Забарвлення гематоксиліном та еозином (а, б, г). Імпрегнація сріблом за Більшовським (в, д). x400

Морфологічне дослідження кори головного мозку показало, що випадання нейронів, гострі і хронічні дистрофічні їх пошкодження, спонгіоз, формування бляшок, які обумовлюють основну клінічну симптоматику хвороби Альцгеймера, досить чітко виражені. Атрофія звивин півкуль мозку в уражених процесом областях має дифузний характер. При візуальній оцінці гістологічної структури звертає на себе увагу значний поліморфізм якісних змін

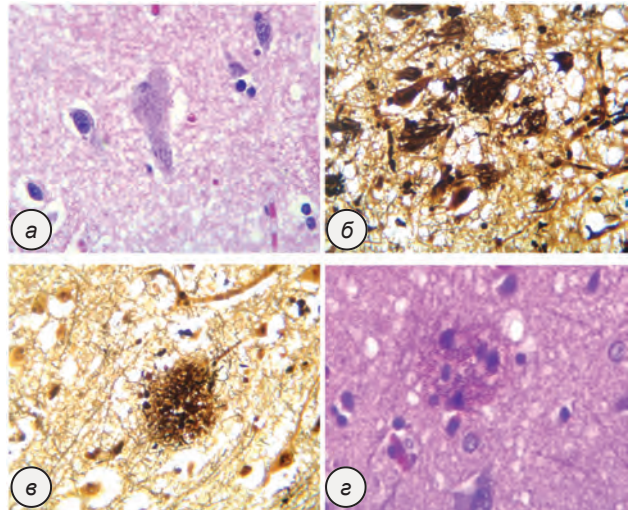
нейронів і різноманітність варіантів, так званих «старечих бляшок». Питомий об'єм нейронів з нейрофібрилярними клубками при хворобі Альцгеймера був значним і перевершував аналогічні показники осіб контрольної групи в 4,5 (10 поле, лобовий полюс), у 4,7 (44 поле, область Брока) у 4,4 (45 поле, область Брока) разу ( $p < 0,05$ ). Об'єм нервових клітин зі змінами фібрил, як показник важкості патологічного процесу при хворобі Альцгеймера, у відсотковому відношенні до загального питомого об'єму нейронів у 10 полі лобового полюса склав 60,1%, у 44 і 45 полях (область Брока) – 46,1% і 53,3%, відповідно, ( $p < 0,05$ ).

Мікроскопічне вивчення і кількісні показники цитоангіоархітекτονіки скроневої області (область Верніке, сенсорно-мовна зона, поля 41, 42) свідчать про значне залучення цієї ділянки в патологічний процес при хворобі Альцгеймера. Питомий об'єм нейронів у 41, 42 полях ( $0,217 \pm 0,093$ ) склав всього 62,2% по відношенню до питомого об'єму в контрольній групі. Разом з тим, досить широкий діапазон показника питомого об'єму нейронів цієї області при ХА є відображенням різного ступеня залучення в атрофічний процес скроневої формації.

Питомий об'єм нейрофібрилярних клубків ( $0,094 \pm 0,040$ ) також характеризувався високим рівнем середньоквадратичного відхилення, разом з тим, у середньому він склав 42,9% від усіх збережених нейронів 41 поля. Питомий об'єм амілоїдних бляшок -  $0,171 \pm 0,062$  перевищував аналогічний показник контрольної групи ( $0,054 \pm 0,012$ ) у 3,2 рази, ( $p < 0,05$ ).

Крім того, при ХА практично у всіх випадках має місце конгофільна ангіопатія не тільки дрібних судин, але й судин середнього калібру. В низці спостережень до додаткових чинників, що впливають на мікроскопічну картину, слід віднести атеросклеротичні пошкодження судин, які призводять до ішемії тканини мозку. Але вони, на нашу думку, не є визначним компонентом морфологічного діагнозу ХА, хоча широко поширені у хворих на ЦД. Альцгеймерівські нейрофібрили та альцгеймерівські бляшки є типовими ознаками ХА. Їх кількість широко варіює залежно від досліджуваної області чи поля головного мозку, стадії хвороби і тривалості клінічної симптоматики (рис. 3).

Інтранейрональні ниткоподібні включення, названі нейрофібрилярними клубками, представлені спіральними білковими філаментами. Основний компонент цих філаментів – мікроканальці тау-протеїну. За даними літератури і за результатами теперішнього дослідження нейрофібрилярні клубки, позначені також як альцгеймерівські нейрофібрили, поряд з альцгеймерівськими бляшками є типовою ознакою ХА [12].



**Рис. 3.** Ураження головного мозку при хворобі Альцгеймера. Нейрофібрилярна дистрофія нейронів (а, б), класична нейрональна бляшка (в), псевдобляшка, сформована групою нейронів, які містять в цитоплазмі зайву кількість зерен ліпофусцину в корі лобової області головного мозку (г). Фарбування гематоксиліном та еозином (а, г). Імпрегнація сріблом за Більшовським (б, в).  $\times 400$

ХА є однією з найпоширеніших деменцій у людей старшого віку і характеризується прогресуючою втратою пам'яті та погіршенням когнітивних функцій, таких як самокритика та поведінка. ХА розвивається через мутації в хромосомах (пресенілін 2), хромосомі 14 (пресенілін 1) і хромосомі 21 (ППА - первинна прогресуюча афазія) [13]. Лише 5% пацієнтів з ХА пов'язані з цим генетичним фактором і раннім розвитком захворювання у віці 45 років; однак найпоширенішою формою розвитку цього нейродегенеративного захворювання є «спорадична», де відсутні мутації, і вона розвивається у людей близько 60 років [14].

В даний час ЦД вважається фактором ризику розвитку хвороби Альцгеймера [6]. Хоча точний механізм залишається незрозумілим, ЦД може посилювати нейродегенеративні процеси. Атрофія мозку, зменшення мозкового обміну глюкози та резистентність до інсуліну центральної нервової системи – це особливості як ХА, так і ЦД. Фенотип ЦД 2 типу (дисгемеостаз глюкози, резистентність до інсуліну, порушення сигналізації про інсулін) також сприяє патології ХА, а саме накопиченню амілоїду- $\beta$  ( $A\beta$ ) та гіперфосфорильованого тау-протеїну та може викликати інші аспекти дегенерації нейронів, включаючи запальні та окислювальні процеси [15].

Таким чином, існує асоціація між ХА та ЦД 2 типу. Обидва захворювання, ХА і ЦД 2 типу, призводять до дегенерації і втрати нейронів та аномального відкладання  $\beta$ -амілоїду і тау-протеїну. Ці відкладання мають здатність сприяти накопиченню

амілоїду як в нейронах, так і клітинах підшлункової залози. Агрегація амілоїдних відкладень сприяє наявності білків tau, що, в свою чергу, призводить до окислювального стресу, мітохондріальної дисфункції, запалення, резистентності до інсуліну і, нарешті, загибелі клітин. Загибель нейрона, спричинена нестачею інсуліну, на фоні інсулінорезистентності є однією з причин, чому ЦД є фактором ризику розвитку деменції [16, 17].

#### Висновки

1. Проведене дослідження дозволило встановити морфологічні характеристики цито-ангіоархітектоніки головного мозку в осіб, які за життя страждали на когнітивні порушення і деменцію, пов'язані з цукровим діабетом і хворобою Альцгеймера.
2. При цукровому діабеті когнітивні порушення можуть бути опосередковані через судинні фактори, що включають перш за все розвиток мікроангіопатії. У ділянках хронічної ішемії зустрічаються поодинокі нейрони або групи нейронів з мор-

фологічними ознаками нейродегенеративного типу Альцгеймера, у великій кількості гематоксилінові кулі і поодинокі тільця Лафора. При імпрегнації сріблом за Більшовским виявляються поодинокі термінальні бляшки.

3. Патоморфологічними ознаками нейродегенеративних змін головного мозку при ХА є наявність нейрофібрилярних клубків, основним компонентом яких є tau-протеїн, а також відкладання β-амілоїду у вигляді термінальних бляшок і конгофільна ангіопатія церебральних судин.
4. Поєднання судинного і нейродегенеративного компонентів можуть взаємно потенціювати один одного, що зумовлює клінічну симптоматику когнітивного дефіциту.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується проведення порівняльного морфологічного та імуногістохімічного дослідження цито-ангіоархітектоніки головного мозку при деменції, пов'язаної з цукровим діабетом, і хворобою Альцгеймера.

#### References

1. Globalnyy doklad VOZ po dyabetu [WHO global diabetes report]. 2016. 8 p. [Russian]. Available from: [www.who.int/diabetes/global-report](http://www.who.int/diabetes/global-report)
2. *IDF. Diabetes Atlas*. Eighth edition. 2017; 63: 2-86.
3. Mittal Kh, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer' disease: A review. *Diabetes metabolic syndrome: clinical Research & Reviews*. 2016 April-June; 10(Issue 2, Suppl 1): 144-9. PMID: 26907971. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.021
4. Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetes patients: a systematic review of prospective trials. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 16(4): 677-85. PMID: 19387104. doi: 10.3233/JAD-2009-1011
5. Chornenky Y, Wang W-X, Wei A, Nelson PT. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct upstream of observed cognitive decline. *Brain Patolog*. 2019; (29): 2-17. PMID: 30106209. PMCID: PMC6427919. doi: 10.1111/bpa.12655
6. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015; 85(13): 1123-30. PMID: 26333802. PMCID: PMC5573049. doi: 10.1212/WNL.0000000000001982
7. Blazquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological Impications for States Related with Central Insulin resistance, Type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 161. PMID: 25346723. PMCID: PMC4191295. doi: 10.3389/fendo.2014.00161
8. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients in association with IGF resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012; 122(4): 1316-38. PMID: 22476197. PMCID: PMC3314463. DOI: 10.1172/JCI59903
9. Leszek J, Trypka E, Tarasov VV, Ashraf GM, Aliev G. Type 3 diabetes mellitus: A novel implications of Alzheimer's disease. *Current Topics in Medical Chemistry*. 2017; 17(12): 1331-5. PMID: 28049395. DOI: 10.2174/1568026617666170103163403
10. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochemical et biophysical Acta (BBK) Molecular basis of disease*. 2017; 1863(5): 1078-89. PMID: 27567931. PMCID: PMC5344773. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018
11. Zang Y, Hang NQ, Yan F, Jin H, Zou SY, Shi JS, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3b a potential link. *Behavioural Brain Research*. 2018; 339: 57-65. PMID: 29158110. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.11.015
12. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2010; 77(1): 32-42. PMID: 20101720. PMCID: PMC2918894. DOI: 10.1002/msj.20157
13. Terry RD. The pathogenesis of Alzheimer disease: An alternative to the amyloid hypothesis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2017; 91: 399-404.
14. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016; 160: 134-47. PMID: 26969397. PMCID: PMC4905558. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012

15. Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, Newsholme P, Ittner L, Fraser P, et al. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- $\beta$ , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimers Dis.* 2017; 59(2): 421-32. PMID: 28269785. doi: 10.3233/JAD-161192
16. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2015 Dec; 84: 22-38. PMID: 25926349. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.008
17. Mykhaylichenko TYe, Volos LI. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: neuromorphology of cognitive impairment. Abstracts of the 9<sup>th</sup> Congress of endocrinologists of Ukraine devoted to 100<sup>th</sup> Anniversary of SI "V Danilevsky institute for endocrine pathology problems of the NAMS of Ukraine". *Problems of endocrine pathology.* 2019 Nov; special issue: 193-4.

УДК 616-091+616.43+616.892.32

### **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: НЕЙРОМОРФОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

*Михайличенко Т. Е., Волос Л. И.*

**Резюме.** Работа посвящена исследованию нейроморфологических изменений, потенциально влияющих на когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа и болезни Альцгеймера. Авторами приведены результаты патоморфологического исследования ткани головного мозга 11 аутопсийных случаев сахарного диабета 2 типа и 15 наблюдений болезни Альцгеймера. Установлено, что при сахарном диабете 2 типа основными цито-ангиоархитектоническими проявлениями диабетического поражения мозга является диффузная альтерация базальных мембран и эндотелия сосудов микрогемодикуляторного русла как белого, так серого вещества, капиллярный фиброз и гиалиноз, пролиферация перицитов, что сопровождается резким нарушением транскапиллярного транспорта. Имеет место выпадение нейронов, дистрофические их повреждения, спонгиоз, формирования бляшек, что обуславливает основную клиническую симптоматику. В участках хронической ишемии встречаются нейроны или группы нейронов с морфологическими признаками нейродистрофии типа Альцгеймера. При оценке гистологической структуры головного мозга с болезнью Альцгеймера обращает на себя внимание значительный полиморфизм качественных изменений нейронов и разнообразие бляшек. Кроме того, при болезни Альцгеймера практически во всех случаях имеет место конгофильная ангиопатия не только мелких сосудов, но и сосудов среднего калибра. В ряде наблюдений к дополнительным факторам, влияющим на микроскопическую картину, следует отнести атеросклеротические повреждения сосудов, приводящие к ишемии ткани мозга. Но они, по нашему мнению, не являются определяющим компонентом морфологического диагноза болезни Альцгеймера, хотя широко распространены у больных сахарным диабетом. Альцгеймеровские нейрофибриллы и альцгеймеровские бляшки являются типичными признаками болезни Альцгеймера. Сочетания сосудистого и нейродегенеративного компонентов могут взаимно усиливать друг друга, что обуславливает клиническую симптоматику когнитивного дефицита.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, морфологическая диагностика.

UDC 616-091+616.43+616.892.32

### **Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Neuromorphology of Cognitive Impairment**

*Mykhaylichenko T. Ye., Volos L. I.*

**Abstract.** The work presents the study of neuromorphological changes that have a potential effect on cognitive impairment in type 2 diabetes and Alzheimer's disease.

There is strong evidence that diabetes increases the risk of cognitive impairment and dementia. Insulin signaling deregulation may be an important contributing factor in Alzheimer's disease pathogenesis. In addition, diabetes is a risk factor for atherosclerosis and small vessel disease. A growing body of evidence links type 2 diabetes with dementia and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Alzheimer's disease is the most common form of dementia and is characterized neuropathologically by the accumulation of extracellular  $\beta$  amyloid peptide aggregates and intracellular hyper-phosphorylated tau protein. They accelerate inflammatory and oxidative stress processes leading to neurodegeneration. Although the precise mechanism remains unclear, type 2 diabetes can exacerbate these neurodegenerative processes. Brain atrophy, reduced cerebral glucose metabolism and CNS insulin resistance are features of both Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

*The purpose of the study* was to determine the pathomorphological changes of the brain in diabetic encephalopathy and Alzheimer's disease and to establish possible common neuromorphological signs that cause clinical symptoms of cognitive deficits.

*Material and method.* We studied medical records of 11 patients with type 2 diabetes and 15 patients with Alzheimer's disease. The mean age of patients with Alzheimer's disease before the onset of the disease was  $59.3 \pm 6.1$  years, and the mean age of patients with diabetes was  $51.6 \pm 3.4$  years. There were 6 patients in the control group without dementia; their average age was  $60.5 \pm 2.5$  years. Autopsy included macroscopic and microscopic study of the brain. Brain tissues were collected at autopsy from different parts of the hemisphere, limbic system, subiculum, hippocampus and cerebellum no later than 8 hours after death. Bits of brain tissue were fixed in a solution of IHC Zinc Fixative (PharMingen, USA), embedded in paraffin and made serial paraffin sections  $5 \pm 1 \mu\text{m}$  thick. The slides were stained according to standard methods: hematoxylin and eosin, Thionin by the Nysl method, impregnated with silver nitrate by the Bielschowsky method and Kahal gold chloride. To identify amyloid, the slides were stained with a Congo red. Histological investigation of the slides was carried out using a microscope Hund H500 (Germany).

*Results and discussion.* Pathomorphological investigation of the brain in individuals with type 2 diabetes showed that the main cyto-angioarchitectonic manifestations of diabetic brain damage were diffuse alteration of the basement membranes and vascular endothelium of the microhemocirculatory bed, both white and gray substances, capillary fibrosis and hyalinosis, pericyte proliferation, accompanied by a sharp disruption on transcapillary transport. There was a combination of acute and chronic processes, reversible and irreversible changes in nerve cells: neuronal swelling, subtotal chromatolysis, karyopyknosis and cytoplasmic homogenization, satellite disease, pericarian enlightenment, tigrolysis, lysis of neurons with the formation of "shadow cells". In areas of chronic ischemia there were neurons or groups of neurons with morphological signs of Alzheimer's neurodegeneration (pathological neurofibrils in the form of tangles), a large number of hematoxylin spheres and single La-fora bodies. Moreover, single terminal plaques were found in the impregnation of silver by the Bielschowsky method. Morphological investigation of the cerebral cortex showed that neuronal loss, acute and chronic dystrophic damage, spongiosis, plaque formation, which caused the main clinical symptoms of Alzheimer's disease, was quite clearly expressed. Atrophy of the cerebral hemispheres in the affected areas was diffuse. Visual assessment of histological structure drew attention to the significant polymorphism of qualitative changes in neurons and the variety of variants of the so-called "senile plaques". In addition, with Alzheimer's disease in almost all cases, cerebral amyloid angiopathy had an effect not only small vessel, but also on vessels of medium caliber in the brain.

Alzheimer's neurofibrils and Alzheimer's plaques are typical signs of Alzheimer's disease. Their number varies widely depending on the area of brain studying, the stage of the disease and the duration of clinical symptoms.

*Conclusion.* Thus, the common brain morphological changes in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease are formation of neurofibrillary tangles which are thought to contribute to the degradation of the neurons in the brain, congophilic angiopathy of small vessels and vessels of medium caliber. The combination of vascular and neurodegenerative components can mutually potentiate each other, causing clinical symptoms of cognitive deficits.

**Keywords:** diabetic encephalopathy, Alzheimer's disease, morphologic diagnostic.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 22.10.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування