

УДК 616.8-009

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108788>

Клинические и метаболические особенности диабетической энцефалопатии

В.И. Головкин, М.А. Привалова, Т.А. Гаран, Д.А. Гулак

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Существующие представления о патогенезе сахарного диабета 2 типа и его осложнений описаны в глюкоцентрической, липоцентрической и липокиновой теориях. При этом известно, что острое нарушение мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа может развиваться и при нормогликемии. Механизм связи ожирения и сахарного диабета 2 типа при метаболическом синдроме до сих пор не изучен, а у 40 % больных сахарным диабетом 2 типа нет ожирения. В физиологическом состоянии гипергликемии препятствуют регулирующие олигопептиды поджелудочной железы, а не инсулин, и гликирование белков происходит до развития симптомов сахарного диабета. Все перечисленное выше указывает на необходимость продолжения изучения патогенеза сахарного диабета вообще и диабетической энцефалопатии в частности с позиции метабологии для обоснования пептидэргической теории патогенеза сахарного диабета 2 типа и диабетической энцефалопатии.

Цель работы — рассмотреть малоизвестные клинические, морфологические и метаболические проявления диабетической энцефалопатии с позиции совершенствования диагностики заболевания с помощью современных методов радиологического, лабораторного, гистологического, психометрического и клинического анализов.

Материалы и методы. У 162 больных пожилого и старческого возрастов в диагностике доинсультной и инсультной стадий диабетической энцефалопатии использованы современные методы радиологического, лабораторного, гистологического, психометрического и клинического анализов. Определена связь низкого уровня общего холестерина с прогрессированием заболевания по таблицам Шульте и Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) при одинаковых показателях гипергликемии в разных возрастных группах больных. Выявлены случаи амилоидной ангиоэнцефалопатии, по данным магнитно-резонансной томографии в режиме сверхчувствительного взвешенного изображения, и амилоидоза.

При окраске постмортальных ультратонких срезов биоптатов тканей конго красным в 12 % аутопсий найдено отложение амилоида при отсутствии диагностирования амилоидоза при жизни пациента. Препараты с окраской конго красным, положительной на наличие амилоида, взяты для исследования в поляризованном свете и типирования амилоида. При окраске гистологических препаратов гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону выявлена морфологическая характеристика диабетической энцефалопатии, отличная от морфологических характеристик атерогенной и гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатии. С помощью иммунологических исследований определен статистически достоверный повышенный уровень индуцированной продукции интерлейкина-1 β — триггера синтеза сывороточного аналога амилоида в печени, а также изучена экспериментальная методика измерения адгезии моноцитами бета-амилоидного пептида и плотности экспрессии амилоида на поверхности моноцитов. У пациентов с диабетической энцефалопатией в старческом возрасте плотность экспрессии амилоида в 2–3 раза превышала плотность пептида у пожилых больных и пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста.

Результаты. Установлено, что достаточно частым и ранним проявлением метаболических нарушений при диабетической энцефалопатии является нарушение обмена белка с его конечной конформацией в токсичные амилоидные компоненты тканей. Данные наблюдения указывают на многофакторность развития диабетической энцефалопатии. Приведены данные литературы о параметаболизме серотонинового медиатора и триптофана в патогенезе диабетической энцефалопатии.

Заключение. Современные иммунологические, морфологические и гистохимические методы позволяют диагностировать конформацию белковой матрицы и разрабатывать протеиноцентрическую гипотезу развития диабетической энцефалопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; амилоидоз; магнитно-резонансная томография в режиме сверхчувствительного взвешенного изображения; конго красный; интерлейкин-1 β ; диабетическая амилоидная ангиоэнцефалопатия.

Как цитировать:

Головкин В.И., Привалова М.А., Гаран Т.А., Гулак Д.А. Клинические и метаболические особенности диабетической энцефалопатии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 2. С. 93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108788>

Рукопись получена: 01.06.2022

Рукопись одобрена: 16.06.2022

Опубликована: 30.06.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108788>

Clinical and metabolic features of diabetic encephalopathy

Vladimir I. Golovkin, Maria A. Privalova, Tatyana A. Garan, Denis A. Gulak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Actual mindset, concerning the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications, is described in the glucocentric, lipocentric and lipokine theories. At the same time, it is known, that acute cerebrovascular disorder in type 2 diabetes mellitus can also develop with normoglycemia. The mechanism of association between obesity and type 2 diabetes mellitus in metabolic syndrome has not yet been studied, and 40% of diabetic patients are not obese. In the physiological state hyperglycemia is prevented by pancreatic regulatory oligopeptides rather than insulin, and protein glycation occurs before the development of diabetes symptoms. That facts indicate the need to continue investigation of the pathogenesis in general and diabetic encephalopathy in particular from the standpoint of metabolism in order to substantiate the peptidergic theory of the diabetes mellitus and dyscirculatory encephalopathy pathogenesis.

AIM: To consider little-known clinical, morphological and metabolic manifestations of diabetic encephalopathy from the standpoint of improving the disease diagnosis.

MATERIALS AND METHODS: Among 162 elderly and senile patients in the pre-stroke and stroke stages of diabetic encephalopathy, modern methods of radiological, laboratory, histological, psychometric and clinical analysis have been used: the relationship between low total cholesterol and disease progression has been determined according to Schulte and MMSE psychometric tests with the same hyperglycemia in different age groups sick; cases of amyloid angiopathy on magnetic resonance imaging in the ultrasensitive weighted imaging mode and amyloidosis have been identified.

Staining post-mortem ultrathin tissue biopsy sections with Congo red allowed to find amyloid deposition in 12% of autopsy cases in the absence of diagnosing amyloidosis during life; preparations, in which Congo red staining was positive for the presence of amyloid, were taken for inspection in polarizing light and typing of amyloid. Staining of histological preparations with hematoxylin-eosin and Van Gieson revealed a morphological characteristic of diabetic encephalopathy different from that of atherogenic and hypertensive dyscirculatory encephalopathy; using immunological studies, a statistically significant increased content of induced interleukin-1 β production, a trigger for the serum amyloid analogue in the liver synthesis, was determined, and an experimental method for beta-amyloid peptide adhesion by monocytes and the density of amyloid expression on the surface of monocytes in patients with diabetic encephalopathy at senile age at 2–3 times higher than the density of the peptide in the elderly and in the patients with dyscirculatory encephalopathy of the same old age.

RESULTS: It has been established that a fairly frequent and early manifestation of metabolic disorders in diabetic encephalopathy is a violation of protein metabolism with its final conformation into toxic amyloid tissue components. These observations indicate the multifactorial nature of diabetic encephalopathy. Literature data on the parametabolism of the serotonin mediator and tryptophan in the pathogenesis of diabetic encephalopathy are presented.

CONCLUSIONS: Modern immunological, morphological, and histochemical capabilities make it possible to diagnose the conformation of the protein matrix and develop a protein-centric hypothesis of diabetic encephalopathy.

Keywords: diabetes mellitus type 2; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; amyloidosis; Magnetic Resonance Imaging in susceptibility weighted imaging mode; Congo-red; interleukin-1 β ; diabetic amyloid angiopathy.

To cite this article:

Golovkin VI, Privalova MA, Garan TA, Gulak DA. Clinical and metabolic features of diabetic encephalopathy. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(2):93–100. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov108788>

ОБОСНОВАНИЕ

Существующие представления о патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений описаны в глюкоцентрической, липоцентрической и липокиновой (варианте липоцентрической) теориях. При этом известно, что острое нарушение мозгового кровообращения при СД2 может развиваться и при нормогликемии [10, 15], за нетромботический инсульт часто принимают декомпенсацию диабетической дисметаболической энцефалопатии [8], а в возрасте до 45 лет (то есть при непродолжительном течении СД2) часто развиваются микрокровоизлияния в мозг [3]. Механизм связи ожирения и СД2 при метаболическом синдроме до сих пор не изучен [11], а у 40 % больных СД2 нет ожирения [10, 11]. В физиологическом состоянии гипергликемии препятствуют регулирующие олигопептиды поджелудочной железы (С-пептид, соматостатин и др.), а не инсулин [17], и гликирование белков, например, гемоглобина, происходит до развития симптомов СД [14, 21]. Все перечисленное выше указывает на необходимость продолжения изучения патогенеза СД вообще и диабетической энцефалопатии (ДБЭ) в частности с позиции метабологии для обоснования пептидэргической теории патогенеза СД2 и ДБЭ.

Цель работы — рассмотреть малоизвестные клинические, морфологические и метаболические проявления ДБЭ с позиции совершенствования диагностики заболевания с помощью современных методов радиологического, лабораторного, гистологического, психометрического и клинического анализов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании выполнен клинический анализ результатов диагностики 162 пациентов, поступивших в стационар с диагностированными СД2 и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. Все пациенты разделены на 4 группы, диагнозы и процедуры в которых описаны ниже.

1. ДБЭ со стажем СД2 6 лет ($n = 20$) и стажем СД2 17 лет ($n = 20$). Выполнены психоневрологическое и лабораторное обследования с использованием таблиц Шульце и Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), определены наличие гипергликемии и липидный спектр крови.
2. ДБЭ ($n = 20$) и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) ($n = 20$), осложненные ишемическими фатальными инсультами. Выполнены аутопсийное изучение особенностей препаратов мозга с окраской микротомных срезов гематоксилин-эозином, по Ван Гизону и конго красным [1, 12]. Летальный исход наступил у пациентов в возрасте $82,9 \pm 8,1$ года при гипергликемии $16,5 \pm 3,0$ ммоль/л и площади мозгового инфаркта в среднем $3,9$ см².

3. ДБЭ ($n = 23$) и ДЭ ($n = 19$) с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Пациенты с разными диагнозами сходны по возрасту ($63,7 \pm 8,0$ и $64,3 \pm 10,5$ лет соответственно) и клинической картине заболевания. Выполнена прижизненная нейровизуализация: магнитно-резонансная томография с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл в режимах T1- и T2-взвешенного изображения, Flair, диффузно-взвешенного изображения (DWI) с определением диффузионной рестрикции при построении карт измеряемого коэффициента диффузии, сверхчувствительного взвешенного изображения (SWI), T2* GRE импульсных последовательностей.
4. ДБЭ без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ($n = 20$) и ДБЭ и с наличием такого осложнения в анамнезе ($n = 20$). Выполнены иммунологические анализы крови с определением спонтанной и митогениндуцированной продукции, а также сывороточного содержания цитокина интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и количества моноцитов, фагоцитирующих бета-амилоид. Определение IL-1 β основано на твердофазном иммуноферментном анализе с применением моноклональных антител. Концентрация IL-1 β определена при помощи измерения оптической плотности. Используются реактивы Вектор-бест (Новосибирск).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При клиническом обследовании выявлены астеновегетативный синдром (повышенная утомляемость, общая слабость, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, тревожность, нарушение концентрации внимания) и рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика (симптомы орального автоматизма и пирамидной недостаточности, в некоторых случаях анизокория, нарушение конвергенции разной степени выраженности практически в 100 % случаев, вестибулярно-атактический синдром в виде нарушений при выполнении проб на координацию, головокружения, шаткость при ходьбе). Среди всех клинических проявлений пациенты чаще всего жаловались на расстройства когнитивных функций: нарушения памяти и внимания, замедление мыслительного процесса. У 40 % больных в анамнезе были церебральные ишемические инсульты, а у 45 % — инфаркты миокарда. Развитие сосудистых катастроф не зависело от давности СД2, а диабетическая полинейропатия и диабетическая стопа, напротив, развивались в зависимости от длительности заболевания. В группе 1, у 6 из 20 человек выявлена сенсомоторная дистальная полинейропатия, в 2 случаях произведена ампутация по поводу диабетической стопы. В группе 2 у всех 20 больных была выраженная полинейропатия, в 4 случаях — произведена ампутация.

При биохимических анализах крови обращала на себя внимание гипохолестеринемия, возрастающая с продолжительностью и прогрессированием заболевания, но не с ростом гипергликемии, отмеченная во 2 группе в 80 % случаев.

Таблица 1. Основные клинические проявления прогрессирования диабетической энцефалопатии по R. de Jong (1956)**Table 1.** The main manifestations of the diabetic encephalopathy progression according to R. de Jong (1956)

Нарушенные когнитивные функции	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)
Ориентация во времени, %	100	85
Ориентация в пространстве, %	90	60
Восприятие, %	100	100
Концентрация внимания, %	70	30
Память, %	25	70
Речь, %	100	100
Чтение, %	90	40
Рисование часов, %	60	50
Падение в позу Ромберга, %	30	85
Мимопадание и тремор при выполнении пальцеиспытания, %	30	65
Полинейропатия, %	30	100

Таблица 2. Низкий уровень сывороточного общего холестерина и прогрессирование диабетической энцефалопатии**Table 2.** Low serum total cholesterol and progression of diabetic encephalopathy

Группа	n	Длительность сахарного диабета 2 типа, лет	Уровень глюкозы, ммоль/л	Уровень холестерина, ммоль/л	Результат по таблицам Шульте, мин	Результат по Краткой шкале оценки психического статуса, баллы
1	20	6,18 ± 1,05	13,54 ± 4,2	5,37 ± 1,1*	1,5 ± 0,7	26,6 ± 1,0
2	20	17,25 ± 4,1	13,58 ± 3,2	4,52 ± 1,07**	2,42 ± 0,75	21,3 ± 1,25

Примечание. Содержание общего холестерина в крови ниже целевого уровня по системе New York Heart Association Functional Classification (NYHA) 4,6 ммоль/л: * в 40 % случаев; ** в 80 % случаев.

Таблица 3. Гистопатологические особенности диабетической и дисциркуляторной энцефалопатий**Table 3.** Histopathological features of diabetic and dyscirculatory encephalopathies

Диабетическая энцефалопатия	Дисциркуляторная энцефалопатия
Некроз стенок сосудов с множественными микрогеморрагиями в паренхиме мозга (15 % биоптатов)	Некроз стенок сосудов с единичными микрогеморрагиями в паренхиме мозга (4 % биоптатов)
Склероз сосудов с перивазальной атрофией нейронов и микрополостями с глиальной инфильтрацией (25 % биоптатов)	Склероз сосудов с перивазальной атрофией нейронов, глиальная инфильтрация слабо выражена (30 % биоптатов)
Ангиодистрофические очаги с образованием лакун и кривлюр, диффузным разрежением нейропиля, лейкоареозом и фокусами глыбчатого распада паренхиматозной ткани (48 % биоптатов)	Ангиодистрофические очаги с диффузным разрежением нейропиля, лейкоареозом и фокусами глыбчатого распада паренхиматозной ткани (66 % биоптатов)
Амилоидоз сосудов различных органов (12 % биоптатов) (рисунок)	Амилоидоз не выявлен

Во всех 40 посмертных эпикризах диагностированы острые нарушения мозгового кровообращения, однако патологоанатомическое подтверждение острых инфарктов мозга найдено только в 40 % случаев. У 15 % больных сосудистые нарушения квалифицированы как декомпенсация мультиинфарктной энцефалопатии на фоне ранее перенесенных повторных лакунарных инсультов, что с учетом найденных в 60 % биоптатов кист подкорковых структур характерно для ДБЭ. По данным патологоанатомического отделения, причина летального исхода находится в так называемой соматической полиорганной декомпенсации, развившейся вследствие полиморбидной

патологии. При этом уровень гипергликемии существенно выше при соматической декомпенсации, чем при фатальных инсультах ($16,44 \pm 5,05$ и $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно). Гистопатологические особенности ДЭ и ДБЭ представлены в табл. 3.

Гликирование тканей в условиях хронической дисгемии происходит неравномерно и касается их различных структур, органов-мишеней, что в данных случаях указывает на многофакторность развития ДБЭ.

При нейровизуализационной диагностике ДЭ наиболее часто определяли сосудистые очаги малых диаметров 4–9 мм. Во всех случаях при ДБЭ выявляли последствия

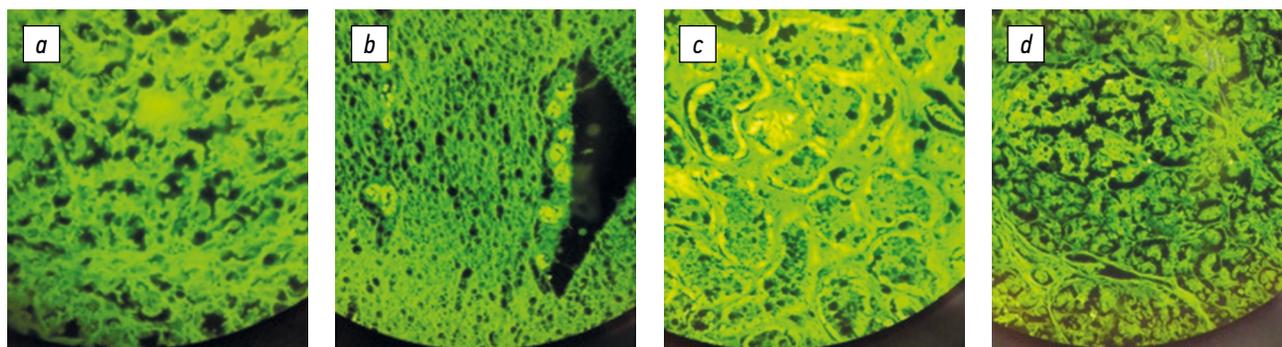


Рисунок. Отложение амилоида в сосудах различных тканей при диабетической энцефалопатии. Цвет конго красный. Микроскопия в поляризованном свете. Обнаружен дихромизм — красноватое и зелено-желтое свечение микропрепаратов. *a* — селезенка; *b* — головной мозг; *c* — почка; *d* — поджелудочная железа

Figure. Deposition of amyloid in the vessels of various tissues in diabetic encephalopathy. Congo-red. Polarized light microscopy. Dichromism has been found — a reddish and green-yellow glow of micropreparations. *a* — spleen; *b* — brain; *c* — kidney; *d* — pancreas

Таблица 4. Нейровизуализационное отличие диабетической и дисциркуляторной энцефалопатий

Table 4. Neuroimaging difference of diabetic and dyscirculatory encephalopathies

Диабетическая энцефалопатия	Дисциркуляторная энцефалопатия
Во 100 % случаев выявлены последствия ранее перенесенных лакунарных инсультов с кистозными включениями	В 85 % случаев выявлены сосудистые очаги малых диаметров 4–9 мм
В лобных и теменных долях выявлены кортикально-субкортикальные зоны усиления интенсивности магнитно-резонансного сигнала вытянутой в вертикальном направлении формы без четких контуров размером от 9 × 5 до 11 × 14 мм	В белом веществе лобных и теменных долей обеих гемисфер большого мозга визуализировались множественные полиморфные очаги с гиперинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на T2-взвешенном изображении и Flair
В 17,4 % случаев в режимах градиентного эха и/или сверхчувствительного взвешенного изображения выявлены множественные микрогеморрагии как проявление амилоидной микроангиопатии	В 15 % случаев выявлен перивентрикулярный лейкоареоз

ранее перенесенных лакунарных инсультов. Кроме того, в режимах градиентного эха (импульсных последовательностях T2* GRE) и/или SWI в веществе головного мозга выявлены множественные микрогеморрагии. Внутриочаговые кисты окружены ободком за счет отложения гемосидерина и проявляются гипоинтенсивным сигналом на всех импульсных последовательностях (табл. 4).

ДБЭ клинически характеризуют рассеянная микроочаговая неврологическая симптоматика и прогрессирующие когнитивные нарушения. Причинами когнитивных нарушений исследователи считают инсулинорезистентность клеток гиппокампа и токсичность амилоидных белков, количество которых увеличивается по мере продолжительности и возрастания активности неферментативного

гликозилирования [4]. В качестве раннего маркера готовности белков к конформации рассматривают активацию IL-1 β как триггера сывороточного аналога А-амилоида (САА — сывороточного амилоида А) [15, 18]. В табл. 5 и 6 приведены результаты иммунологических анализов крови больных ДБЭ и ДЭ на содержание IL-1 β и степень адгезии бета-амилоидного пептида (питтсбургской субстанции) моноцитами.

Достоверно значимого повышения спонтанной продукции цитокина в крови пациентов не выявлено (при норме лаборатории 0–107 пг/мл). Наличия свободного цитокина в сыворотке крови не обнаружено (при норме лаборатории 0–11 пг/мл). Индуцированная продукция IL-1 β при ДБЭ оказалась существенно выше аналогичного параметра в группе ДЭ: 1267,8 \pm 92,3 и 575,0 \pm 47,15 пг/мл

Таблица 5. Параметры цитокинового звена иммунитета у больных диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиями

Table 5. Parameters of the cytokine link immunity in the patients with diabetic and dyscirculatory encephalopathies

Показатель	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция	Сывороточное содержание
Уровень интерлейкина-1 β при диабетической энцефалопатии (<i>n</i> = 20), пг/мл	1,0 \pm 0,0	1267,0 \pm 92,2	1,0 \pm 0,0
Уровень интерлейкина-1 β при дисциркуляторной энцефалопатии (<i>n</i> = 20), пг/мл	3,0 \pm 1,1	575,0 \pm 47,15	1,0 \pm 0,0

Таблица 6. Адгезия моноцитами бета-амилоидного пептида при диабетической и дисциркуляторной энцефалопатиях**Table 6.** Adhesion of beta-amyloid peptide by monocytes in diabetic and dyscirculatory encephalopathies

Показатель	Пожилые пациенты 1 группы с диабетической энцефалопатией	Старые пациенты 2 группы с диабетической энцефалопатией	Старые пациенты 3 группы с дисциркуляторной энцефалопатией
Возраст, лет	62,4 ± 3,14	84,6 ± 4,48	83,6 ± 4,48
Доля моноцитов, связавших амилоид, %	93,6 ± 8,8	98,95 ± 1,9	91,7 ± 6,15
Индекс плотности экспрессии амилоида на поверхности моноцитов	5,7 ± 2,2	15,7 ± 3,8	7,3 ± 1,8

Примечание. Статистически достоверная разница индекса экспрессии амилоида на поверхности моноцитов между 1 и 2 группой $t_{1-2} = 5,99$; $p_{1-2} < 0,05$ и между 2 и 3 группой $t_{2-3} = 3,99$; $p_{2-3} < 0,05$.

соответственно при норме лаборатории 50–1200 пг/мл ($p < 0,05$).

Несмотря на зависимость экспрессии амилоида от возраста больных и длительности заболевания (в данном случае интенсивности гликирования белков), достоверность различий между показателями при ДЭ и ДБЭ у больных одного возраста указывает на существенный вклад гипергликемии в процесс конформации белков (в данном случае на роль токсичности бета-амилоида в нарастании когнитивных нарушений, характерных для ДБЭ, но не для ДЭ). Возможно, высокая адгезия у пациентов с большим стажем заболевания связана с тем, что при длительном воспалительном процессе амилоид связывается не только со специфическими рецепторами к амилоиду, но и с другими рецепторами, взаимодействующими с DAMP (собственными антигенами, возникающими при разрушении тканей). При этом, как правило, есть взаимосвязь высокой плотности амилоида и уровня провоспалительного цитокина IL-1 β .

Таким образом, уже на доинсультной стадии ДБЭ при длительности заболевания не более 10 лет, но при выраженном гликировании белков происходит повышение индуцированной продукции макрофагального цитокина IL-1 β , что косвенно может указывать на увеличение содержания сывороточного амилоида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере увеличения длительности ДБЭ углубляются когнитивные нарушения и поражения периферической нервной системы, сопровождаемые нарастающей гипохолестеринемией при примерно одинаковом от исследования к исследованию уровне гипергликемии. При уровне общего холестерина ниже 4,0 ммоль/л (целевого уровня общего холестерина по НУНА) количество летальных исходов среди пациентов старческой группы увеличивается на 35 % [19, 20]. Гликирование тканей в условиях хронической дисгемии инфламейджинга, как в рассмотренных случаях отложения амилоида в сосудах различных органов и повышения индуцированной продукции макрофагального цитокина IL-1 β , происходит неравномерно и касается различных структур органов-мишеней. Это соответствует закономерностям старения организма: гетерохромности,

-топности -кинетичности и -катефтенности. Увеличение плотности экспрессии бета-амилоидного пептида на поверхности моноцитов у больных ДБЭ, но не у больных ДЭ того же возраста указывает на существенный вклад гипергликемии в процесс старения. По-видимому, если больные ДБЭ жили бы на 10 лет дольше, у некоторых из них развился бы «диабет 3 типа» — болезнь Альцгеймера [2, 21].

Нейровизуализационная картина ДБЭ существенно превосходит картину ДЭ по массе патологических признаков и характеризуется не только последствиями множественности лакунарных инсультов [3, 4, 9], но и геморрагическими осложнениями вследствие микроангиопатий и геморрагических инсультов. Интересно, что при гистологическом исследовании посмертного биопсийного материала очаги геморрагий выявлены примерно в таком же количестве случаев, что и при магнитно-резонансной томографии [9].

Данные наблюдения указывают на многофакторность развития ДБЭ. Не случайно в настоящее время исследователи обсуждают вопрос о параметаболизме серотонинового медиатора и триптофана в патогенезе ДБЭ [10, 13, 23].

Современные иммунологические, морфологические и гистохимические методы позволяют диагностировать конформацию белковой матрицы и разрабатывать протеиноцентрическую гипотезу патогенеза ДБЭ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.И. Головкин — концепция исследования, анализ полученных данных, написание текста; Д.А. Гулак — сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста; М.А. Привалова — сбор и обработка материалов, написание текста, анализ полученных данных; Т.А. Гаран — дизайн исследования, анализ полученных данных.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. *V.I. Golovkin* — the concept of the study, analysis of the data obtained, text writing; *D.A. Gu-*

lak — material collection and processing, literature review, text writing; *M.A. Privalova* — material collection and processing, text writing, analysis of the data obtained; *T.A. Garan* — study design, data analysis.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article and read and approved the final version before its publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. М.: Медицина, 1969.
2. Рошин Д.О., Сабгайда Т.П., Секриеру Е.М. Принципы кодирования состояний у лиц, страдающих сахарным диабетом: методические рекомендации. М., 2013.
3. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. 2004. № 1. С. 30–35.
4. Янишевский С.Н. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2-го типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: ВМА, 2014.
5. Кетлинский С.А., Алексеева Т.Г., Перумов Н.Д., Симбирцев А.С. Исследование содержания интерлейкина-1β в сыворотке крови больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом // Терапевтический архив. 1993. Т. 65, № 12. С. 51–54.
6. Журавлева Л.В., Сокольников Н.В. Роль интерлейкина-1β в формировании диабетической кардиомиопатии у больных с повышенной массой тела // Клінічні дослідження. Діабет і серце. 2015. № 2(188). С. 41–44.
7. Головкин В.И., Овдиенко О.А., Тихонова М.Л. и др. Случай эффективного лечения бета-амилоидного церебрального васкулярита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017. Т. 9, № 2. С. 114–116.
8. Головкин В.И., Гулак Д.А., Давыдова Н.И. Интерлейкин-1β в доинсультной стадии диабетической энцефалопатии // Материалы конференции «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 29–31 мая 2018 г. СПб., 2018. С. 92–93.
9. Головкин В.И., Гулак Д.А., Магонов Е.П. Дифференциальная МРТ-диагностика диабетической и дисциркуляторной энцефалопатии // Материалы конференции «XX Давиденковские чтения», Санкт-Петербург, 27–28 сентября 2018 г. СПб., 2018. С. 94–95.
10. Шишкин А.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. и др. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009. № 3. С. 24–37.
11. Мустафина С.В. Риск сахарного диабета и метаболический синдром: популяционное исследование в Сибири: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2016.
12. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов / под ред. Д.А. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. С. 36–50.
13. Серов В.В. Старческий амилоидоз: от тетрады Шварца до настоящего времени // РМЖ. 1997. Т. 5, № 20. С. 46–53.
14. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте. Практическое руководство для врачей // Практическая медицина. 2010. С. 1–56.
15. Сывороточный амилоид А при воспалении [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://dommedika.com/physiology/435.html>. Дата обращения: 16.06.2022.
16. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines // FEBS Lett. 2006. Vol. 580, No. 12. P. 2917–2921. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.028
17. de la Monte S.M., Wands J.R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2005. Vol. 7, No. 1. P. 45–61. DOI: 10.3233/jad-2005-7106
18. McNay E.C., Recknagel A.K. Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes // Neurobiol. Learn. Mem. 2011. Vol. 96, No. 4. P. 517–528. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.11.001
19. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, No. 17. P. 1279–1291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd055
20. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364, No. 9. P. 818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524
21. Hohnsfield L.A., Humpel C. Intravenous infusion of monocytes isolated from 2-week-old mice enhances clearance of beta-amyloid plaques in an Alzheimer mouse model // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 4. P. e0121930. DOI: 10.1371/journal.pone.0121930
22. Eisele Y.S., Monteiro C., Fearn C., Encalada S.E. et al. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases // Nat. Rev. Drug. Discov. 2015. Vol. 14, No. 11. P. 759–780. DOI: 10.1038/nrd4593
23. Wilkinson K., El Khoury J. Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease // Int. J. Alzheimers Dis. 2012. Vol. 2012. P. 489456. DOI: 10.1155/2012/489456

REFERENCES

1. Merkulov GA. Kurs patologo-gistologicheskoi tekhniki. Moscow: Medicina; 1969. (In Russ.)
2. Roshchin DO, Sabgaida TP, Sekrieru EM. Printsipy kodirovaniya sostoyanii u lits, stradayushchikh sakharnym diabetom: metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 2013. (In Russ.)
3. Batisheva TT, Ryzhak AA, Novikova LA. Osobennosti ONMK u bol'nykh sakharnym diabetom. *Lechashchii vrach*. 2004;(1):30–35. (In Russ.)
4. Yanishevskii SN. Porazhenie golovnogogo mozga pri sakharnom diabete 2-go tipa [dissertation]. Saint Petersburg; 2014. (In Russ.)

5. Ketlinskii SA, Alekseeva TG, Perumov ND, Simbirtsev AS. The content of interleukin-1 beta in the blood serum of patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ter Arkh.* 1993;65(12):51–54. (In Russ.)
6. Zhuravleva LV, Sokolnikova NV. The role of interleukin-1 β in the formation of diabetic cardiomyopathy in patients with overweight. *Klinichnidoslzhzhennja. Diabet i serce.* 2015;2(188):41–44. (In Russ.)
7. Golovkin VI, Ovdienko OA, Tikhonova ML, et al. Efficient treatment to beta-amyloid vasculitis. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2017;9(2):114–116. (In Russ.)
8. Golovkin VI, Gulak DA, Davydova NI. Interleukin-1 β v doinsul'tnoi stadii diabeticheskoi entsefalopatii. Proceedings of the conference "Botkinskie chteniya", May 29–31, 2018; Saint Petersburg. Saint Petersburg; 2018. P. 92–93. (In Russ.)
9. Golovkin VI, Gulak DA, Magonov EP. Differentsial'naya MRT-diaagnostika diabeticheskoi i distsirkulyatornoi entsefalopatii. Proceedings of the conference "XX Davidenkovskie chteniya", Sept. 27–28, 2018; Saint Petersburg. Saint Petersburg; 2018. P. 94–95. (In Russ.)
10. Shishkin AN, Stroyev Yul, Churilov LP, et al. Classic and modern concepts of the metabolic syndrome. Part III. Prevention and treatment. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2009;(3):24–37. (In Russ.)
11. Mustafina SV. Risk sakharnogo diabeta i metabolicheskii sindrom: populyatsionnoe issledovanie v Sibiri [dissertation]. Novosibirsk; 2016. (In Russ.)
12. Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo dlya vrachei i laborantov. Ed. by D.A. Sarkisov, Yu.L. Perov. Moscow: Meditsina, 1996. P. 36–50. (In Russ.)
13. Serov VV. Starcheskii amiloidoz: ot tetrady Shvartsa do nastoyashchego vremeni. *RMJ.* 1997;5(20):46–53. (In Russ.)
14. Tabeeva GR, Azimova YuE. Tserebrovaskulyarnye rasstroistva v pozhilom vozraste. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Practical medicine.* 2010:1–56. (In Russ.)
15. Syvorotochnyi amiloid A pri vospalenii [Internet]. Available from: <https://dommedika.com/physiology/435.html>. Accessed: June 16, 2022.
16. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2917–2921. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.028
17. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2005;7(1):45–61. DOI: 10.3233/jad-2005-7106
18. McNay EC, Recknagel AK. Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96(4):517–528. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.11.001
19. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279–1291. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd055
20. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364(9):818–828. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524
21. Hohsfield LA, Humpel C. Intravenous Infusion of monocytes isolated from 2-week-old mice enhances clearance of beta-amyloid plaques in an alzheimer mouse model. *PLoS One.* 2015;10(4):e0121930. DOI: 10.1371/journal.pone.0121930
22. Eisele YS, Monteiro C, Fearn C, Encalada SE, et al. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(11):759–780. DOI: 10.1371/10.1038/nrd4593
23. Wilkinson K, El Khoury J. Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:489456. DOI: 10.1155/2012/489456

ОБ АВТОРАХ

Владимир Иванович Головкин, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7507-8609>;
eLibrary SPIN: 9405-4110; e-mail: golovkin@hotmail.com

Мария Андреевна Привалова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3948-6397>;
eLibrary SPIN: 8892-6364; e-mail: privamariya@yandex.ru

Татьяна Александровна Гаран;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-4140>;
e-mail: dok5borik@gmail.com

* **Денис Александрович Гулак**;
адрес: Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-791X>;
eLibrary SPIN: 1432-9313; e-mail: lupusdark@yandex.ru

AUTHORS INFO

Vladimir I. Golovkin, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7507-8609>;
eLibrary SPIN: 9405-4110; e-mail: golovkin@hotmail.com

Maria A. Privalova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3948-6397>;
eLibrary SPIN: 8892-6364; e-mail: privamariya@yandex.ru

Tatyana A. Garan, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-4140>;
e-mail: dok5borik@gmail.com

* **Denis A. Gulak**, MD;
address: 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-791X>;
eLibrary SPIN: 1432-9313; e-mail: lupusdark@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author