



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Милена (Мића) Трандафиловић**

**МОРФОЛОШКА СВОЈСТВА И *IN VITRO*  
ВАСКУЛАРНА РЕАКТИВНОСТ  
ПРЕКОБРОЈНЕ АРТЕРИЈЕ У ЗАДЊЕМ  
СЕГМЕНТУ АРТЕРИЈСКОГ ПРСТЕНА  
МОЗГА КОД ХУМАНОГ КАДАВЕРА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Milena (Mića) Trandafilović**

**MORPHOLOGICAL PROPERTIES AND  
*IN VITRO* VASCULAR RESPONSE OF  
AN EXCESS ARTERY IN THE POSTERIOR  
SEGMENT OF THE CEREBRAL ARTERIAL  
CIRCLE IN HUMAN CADAVER**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

## Захвалница

Захваљујем се родитељима и брату на безрезервној свакодневној подршци, разумевању и вери.

Велику захвалност дугујем Проф. др Љиљани Васовић, наставнику и пријатељу, која је од самог почетка наше сарадње стрпљиво и несебично делила са мном целокупно своје знање и искуство, и помогла ми да разумем поље можданих артерија, али и утемељила љубав ка науци и анатомији.

Захвална сам ментору Проф. др Слободану Влајковићу на подршци током рада и конструктивним саветима приликом израде докторске дисертације.

Захваљујем се својим сарадницима, колегама са Катедре за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Нишу Доц. др Александру Петровићу, Доц. др Владимиру Петровићу и асист. др Марку Јовићу на помоћи и непроцењиво важним сугестијама током патохистолошке обраде ткива и тумачења резултата.

Захвална сам Др Горазду Древениеку и запосленима у Лабораторији за кардиоваскуларну фармакологију Института за фармакологију и експерименталну токсикологију на Медицинском факултету Универзитета у Љубљани на великом поверењу и подршци приликом рада у истраживачком пољу у коме сам имала мало искуства, као и непосусталој подршци приликом развоја необичних идеја.

Велику захвалност дугујем свим запосленима у Заводу за судску медицину у Нишу на десетогодишњој сарадњи током које су у свакој прилици показивали велико разумевање и неуморно стрпљење за мој рад, као и подршку уз много позитивне енергије.

Захваљујем се Проф. др Душици Павловић и Проф. др Татјани Јевтовић–Стоименов на поверењу, подршци и пруженој руци у сваком тренутку, на прилици да проширим научне видике и на дозвољеној слободи и разумевању.

Захвална сам Истраживачкој станици Петница на томе што ми је дала крила и пријатеље и била животна прекретница.

Захвална сам својим пријатељима без којих би мој сваки дан, план и подухват био безбојан.

Израда докторске дисертације је подржана средствима пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије: Превентивни, терапијски и етички приступ у претклиничким и клиничким истраживањима гена и модулатора редокс ћелијске сигнализације у имунском, инфламаторном и пролиферативном одговору ћелије (бр. ИИИ 41018) и билатералног пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и Ministrstva za znanost in visoko šolstvo Republike Slovenije: Морфолошка, функционална, генетска обележја и фармаколошка евалуација прекобројних артерија у хуманом можданом артеријском прстену: евалуација и поређење са животињским моделом (бр. 651-03-1251/2012-09/49, 2012–2014.).

## Подаци о докторској дисертацији

Ментор: Проф. др Слободан Влајковић, ванредни професор, Универзитет у Нишу, Медицински факултет

Наслов: Морфолошка својства и *in vitro* васкуларна реактивност прекобројне артерије у задњем сегменту артеријског прстена мозга код хуманог кадавера

Морфолошки, задњи сегмент можданог артеријског прстена (САС) граде парне задње комуникантне (АСоPs) и прекомуникантни делови задњих можданих артерија. Међутим, на фетусима и адултним кадаверима откривена је прекобројна (варијабилна) артерија, која је повод за макроморфолошко, микроморфолошко и фармаколошко испитивање у овој студији, као и услова под којима се јавља. Макроморфолошко испитивање је спроведено на 388 мозгова хуманих кадавера до 95 година старости. Микроморфолошко испитивање је укључивало хематоксилин–еозин и модификовано Моватово пентахромско бојење. Фармаколошко испитивање је подразумевало испитивање васкуларног одговора свих артерија задњег сегмента на ендogene и неке синтетске супстанце. Прекобројна артерија задњег сегмента САС, означена као *a. communicans intermedia* (АСоI) може се јавити у два облика—морфолошки обликована (АСоI\*), или као псеудо облик (*p*-АСоI\*). Оба облика АСоI забележена су код 12,6% испитиваних кадавера. Испитивањем није утврђена статистички значајна веза између пола и појаве (*p*-АСоI\*). Прекобројна артерија се статистички значајно чешће јављала у случајевима са асиметричним задњим сегментом САС и то чешће као *p*-АСоI\*. АСоI\* се јављала статистички значајно чешће приликом постојања истостране адултне, а *p*-АСоI\* приликом постојања истостране феталне конфигурације задњег сегмента САС. Прекобројна артерија је имала најмањи пречник и најмања одступања у пречнику у поређењу са суседним артеријама. Бочне гране имала је половина забележених (*p*-АСоI\* и двоструко више на левој страни. Нису утврђене разлике у грађи зида (*p*-АСоI\* у односу на остале артерије задњег сегмента САС. Све промене у грађи зида артерија, сем промена на местима микроанеуризматских проширења, могле би да буду објашњене старосним променама. Током фармаколошког испитивања забележен је феномен вазомоције и нађене су разлике у одговорима испитиваних артерија, нарочито током третирања вазоконстрикторима. Претежна унилатерална појава АСоI\* у задњем сегменту САС адултне конфигурације, односно *p*-АСоI\* у задњем сегменту феталне конфигурације, као и заједнички фармаколошки одговор, налик артеријама каротидног порекла, указује на утицај ембриолошких и хемодинамских васкуларних фактора током њиховог формирања.

Научна област: Медицина

Научна дисциплина: Анатомија

Кључне речи: Прекобројна артерија, задња мождана артерија, задња комуникантна артерија, хумани мозак, кадавер, унутрашњи слој, средишњи слој, спољашњи слој, васкуларни одговор, вазомоција

УДК: 611.81:611.13(043.3)

CERIF класификација: B440 Анатомија и морфологија човека

Тип лиценце  
Креативне  
заједнице: CC BY-NC-ND

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor: Slobodan Vlajković, MD, PhD, Associate Professor, University of Niš, Faculty of Medicine

Title: Morphological properties and *in vitro* vascular response of an excess artery in the posterior segment of the cerebral arterial circle in human cadaver

Abstract: Morphologically, the posterior segment of the cerebral arterial circle (CAC) consist of two posterior communicating arteries (ACoPs) and precommunicating parts of the posterior cerebral arteries. In fetuses and adult cadavers, an excess (variable) artery is found, which is a cause for macromorphological, micromorphological and pharmacological investigation in this study, as well as the conditions under which it occurs. Macromorphological study was conducted on 388 brains of human cadavers up to 95 years of age. Micromorphological examination included hematoxylin–eosin and modified Movat pentahrome staining. Pharmacological study involved the examination of the vascular response of the arteries in the posterior segment of the CAC on the endogenous and some synthetic substances.

An excess artery in the posterior segment of the CAC, named as a. communicans intermedia (ACoI) occurs in two forms—morphologically stated (ACoI\*), or as a pseudo form (p–ACoI\*). The both forms of ACoI were observed in 12.6% of the examined cadavers. The investigation did not proved statistically significant relationship between gender and the occurrence of the (p–)ACoI\*. An excess artery was noted significantly more frequent in cases with asymmetrical posterior segment of the CAC, more often as a p–ACoI\*. ACoI\* was noted significantly more frequent in cases with ipsilateral adult, and p–ACoI\* in fetal configuration of the ipsilateral posterior segment of the CAC. An excess artery had the smallest diameter and the smallest deviation in diameter compared to the adjacent arteries. Side branches was recorded in half of the (p–)ACoI\* and twice as often on the left side. There were no differences in the structure of the arterial wall of the (p–)ACoI\* in comparison to other arteries of the posterior segment of the CAC. All changes in the structure of arterial walls, except in the level of microaneurismal enlargements, could be explained by ageing. During the pharmacological study, vasomotion was noted and differences in the vascular responses of the examined arteries were found, particularly during treatments by vasoconstrictors.

Predominant unilateral appearance of the ACoI\* in the posterior segment of the CAC with adult configurations, or p–ACoI\* in the posterior segment with fetal configuration, as well as common pharmacological response, more like the carotid arteries of origin, indicate the influence of embryological vascular and hemodynamic factors during their formation.

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Anatomy

Key Words: Excess artery, posterior cerebral artery, posterior communicating artery, human brain, cadaver, intima, media, adventitia, vascular response, vasomotion

UDC: 611.81:611.13(043.3)

CERIF Classification: B440 Human anatomy and morphology

Creative Commons License Type: CC BY-NC-ND

## ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

<i>AB</i>	<i>arteria basilaris</i> (лат.); базиларна артерија
<i>ACA</i>	<i>arteria cerebri anterior</i> (лат.); предња možдана артерија
<i>ACC</i>	<i>arteria carotis communis</i> (лат.); заједничка каротидна артерија
<i>ACE</i>	<i>arteria carotis externa</i> (лат.); спољашња каротидна артерија
<i>ACh</i>	<i>acetylcholine</i> (енг.); ацетилхолин
<i>AChA</i>	<i>arteria choroidea anterior</i> (лат.); предња хороидна артерија
<i>AChP</i>	<i>arteria choroidea posterior</i> (лат.); задња хороидна артерија
<i>ACI</i>	<i>arteria carotis interna</i> (лат.); унутрашња каротидна артерија
<i>ACM</i>	<i>arteria cerebri media</i> (лат.); средња možдана артерија
<i>ACoA</i>	<i>arteria communicans anterior</i> (лат.); предња комуникантна артерија
<i>ACoI*</i>	<i>arteria communicans intermedia*</i> (лат.); интермедијарна комуникантна артерија*
<i>ACoP</i>	<i>arteria communicans posterior</i> (лат.); задња комуникантна артерија
<i>ACoP mr</i>	унутрашњи крак парцијалне дупликације задње комуникантне артерије
<i>ACoP lr</i>	спољашњи крак парцијалне дупликације задње комуникантне артерије
<i>ACP</i>	<i>arteria cerebri posterior</i> (лат.); задња možдана артерија
<i>AH</i>	<i>arteria hypoglossalis*</i> (лат.); хипоглосална артерија
<i>AIP</i>	<i>arteria intersegmentalis proatlantalis*</i> (лат.); проатлантална интерсегментална артерија
<i>ALK-1</i>	<i>activin receptor-like kinase 1</i> (енг.); киназа слична активинском рецептору 1
<i>ALK-5</i>	<i>activin receptor-like kinase 5</i> (енг.); киназа слична активинском рецептору 5
<i>Ang</i>	<i>angiopoietin</i> (енг.); ангиопоиетин
<i>Ang-1</i>	<i>angiopoietin 1</i> (енг.); ангиопоиетин 1
<i>AO</i>	<i>arteria otica*</i> (лат.); отичка артерија
<i>ASC</i>	<i>arteria superior cerebelli</i> (лат.); горња артерија малог мозга
<i>AT</i>	<i>arteria trigeminalis*</i> (лат.); тригеминална артерија
<i>ATP</i>	<i>adenosine triphosphate</i> (енг.); аденозин трифосфат
<i>A тип</i>	адултни тип
<i>AV</i>	<i>arteria vertebralis</i> (лат.); вертебрална артерија
<i>AI</i>	<i>angiotensin I</i> (енг.); ангиотензин I

<i>A II</i>	<i>angiotensin II</i> (енг.); ангиотензин II
<i>bil</i>	<i>bilateralis</i> (лат.); обостран, –а
<i>BK</i>	<i>bradykinin</i> (енг.); брадикинин
$Ca^{2+}$	(хемијска формула двовалентног калцијума)
<i>CAC</i>	<i>circulus arteriosus cerebri</i> (лат.); мождани артеријски прстен
<i>Ca-i</i>	<i>calcium ionophore</i> (енг.); калцијум јонофор
<i>cAMP</i>	<i>cyclic adenosine monophosphate</i> (енг.); циклични аденозин монофосфат
<i>cGMP</i>	<i>cyclic guanosine monophosphate</i> (енг.); циклични гуанозин монофосфат
$CO_2$	(хемијска формула угљен диоксида)
<i>Cx</i>	<i>connexin</i> (енг.); конексин
<i>d</i>	<i>dexter</i> (лат.); десни, –а
<i>DAG</i>	<i>diacylglycerol</i> (енг.); диацилглицерол
<i>EDHF</i>	<i>endothelium-derived hyperpolarizing factor</i> (енг.); ендотелни хиперполаришући фактор
<i>EDRF</i>	<i>endothelium-derived relaxing factor</i> (енг.); ендотелни фактор релаксације
<i>Eph</i>	<i>ephrine</i> (енг.); ефрин
<i>Eph-B2</i>	<i>ephrine -B2</i> (енг.); ефрин БЕ 2
<i>Eph-B4</i>	<i>ephrine -B4</i> (енг.); ефрин БЕ 4
<i>ET</i>	<i>endothelin</i> (енг.); ендотелин
<i>ET-1</i>	<i>endothelin 1</i> (енг.); ендотелин 1
<i>ET-2</i>	<i>endothelin 2</i> (енг.); ендотелин 2
<i>ET-3</i>	<i>endothelin 3</i> (енг.); ендотелин 3
<i>ET<sub>A</sub></i>	<i>endothelin receptor A</i> (енг.); рецептор А за ендотелин
<i>ET<sub>B</sub></i>	<i>endothelin receptor B</i> (енг.); рецептор БЕ за ендотелин
<i>F</i>	<i>femininum</i> (лат.); женски пол
<i>FGF-2</i>	<i>fibroblast growth factor 2</i> (енг.); фибробластни фактор раста 2
<i>F</i> тип	фетални тип
<i>Grl</i>	<i>gridlock</i> (енг.)
<i>H</i>	<i>histamine</i> (енг.); хистамин
<i>Hh</i>	<i>hedgehog</i> (енг.)
<i>HIF</i>	<i>hypoxia-inducible factor</i> (енг.); хипоксија–индуцибилни фактор
<i>HIF-1<math>\alpha</math></i>	<i>hypoxia-inducible factor-1<math>\alpha</math></i> (енг.); хипоксија–индуцибилни фактор 1 Алфа
<i>HIF-2<math>\alpha</math></i>	<i>hypoxia-inducible factor-2<math>\alpha</math></i> (енг.); хипоксија–индуцибилни фактор 2 Алфа
<i>H<sub>1</sub></i>	<i>histamine 1</i> (енг.); хистамин 1

$H_2$	<i>histamine 2</i> (енг.); хистамин 2
$H_3$	<i>histamine 3</i> (енг.); хистамин 3
$IP_3$	<i>inositol 1,4,5-trisphosphate</i> (енг.); инозитол 1,4,5–трифосфат
$IP_3R$	<i>inositol 1,4,5-trisphosphate receptor</i> (енг.); рецептор за инозитол 1,4,5–трифосфат
$IP_3R_s$	<i>inositol 1,4,5-trisphosphate receptor S</i> (енг.); рецептор ЕС за инозитол 1,4,5– трифосфат
$K^+$	(хемијска формула једновалентног калијума)
$KCl$	(хемијска формула калијум хлорида)
$LNA$	<i>longitudinal neural artery</i> (енг.); лонгитудинална неурална артерија
$M$	<i>masculinum</i> (лат.); мушки пол
$Med.$	<i>mediana</i> (лат.); медијана
$Mg^{2+}$	(хемијска формула двовалентног магнезијума)
$Na^+$	(хемијска формула једновалентног натријума)
$NA$	<i>noradrenaline</i> (енг.); норадреналин
$NO$	(хемијска формула азот монооксида)
$N$ –кадхерин	неурални кадхерин
$NRP$	<i>neuropilin</i> (енг.); неуропилин
$NRP-1$	<i>neuropilin 1</i> (енг.); неуропилин 1
$NRP-2$	<i>neuropilin 2</i> (енг.); неуропилин 2
$O_2$	(хемијска формула молекула кисеоника)
$p$ –	псеудо–
$P$	<i>papaverine</i> (енг.); папаверин
$PDGF-\beta$	<i>platelet-derived growth factor <math>\beta</math></i> (енг.); тромбоцитни фактор раста Бета
$PDGF-BR$	<i>platelet-derived growth factor <math>\beta</math> receptor</i> (енг.); рецептор за тромбоцитни фактор раста Бета
$PG$	<i>prostaglandin</i> (енг.); простагландин
$PGA_2$	<i>prostaglandin A<sub>2</sub></i> (енг.); простагландин А 2
$PGD_2$	<i>prostaglandin D<sub>2</sub></i> (енг.); простагландин ДЕ 2
$PGE_2$	<i>prostaglandin E<sub>2</sub></i> (енг.); простагландин Е 2
$PGF_{2\alpha}$	<i>prostaglandin F<sub>2\alpha</sub></i> (енг.); простагландин ЕФ 2 алфа
$PGH_2$	<i>prostaglandin H<sub>2</sub></i> (енг.); простагландин ХА 2
$PGI_2$	<i>prostaglandin I<sub>2</sub></i> (енг.); простагландин И 2
$pH$	(мера активности водоникових јона у раствору)



<i>Phe</i>	<i>phenylephrine</i> (енг.); фенилефрин
<i>PKC</i>	<i>protein kinase C</i> (енг.); протеин киназа ЦЕ
<i>PHA</i>	<i>primitive hypoglossal artery</i> (енг.); примитивна хипоглосална артерија
<i>PIA</i>	<i>primitive intersegmental artery</i> (енг.); примитивна интерсегментална артерија
<i>POA</i>	<i>primitive otic artery</i> (енг.); примитивна отичка артерија
<i>PTA</i>	<i>primitive trigeminal artery</i> (енг.); примитивна тригеминална артерија
<i>P1</i>	<i>arteria cerebri posterior – pars precommunicalis</i> (лат.); прекомуникантни сегмент задње моздане артерије
<i>P1 bas</i>	прекомуникантни сегмент задње моздане артерије базиларног порекла
<i>P1 car</i>	прекомуникантни сегмент задње моздане артерије каротидног порекла
<i>P2</i>	<i>arteria cerebri posterior – pars postcommunicalis</i> (лат.); посткомуникантни сегмент задње моздане артерије
<i>P2 bas</i>	посткомуникантни сегмент задње моздане артерије базиларног порекла
<i>P2 car</i>	посткомуникантни сегмент задње моздане артерије каротидног порекла
<i>P4</i>	<i>arteria occipitalis medialis</i> (лат.); терминални сегмент задње моздане артерије
<i>s</i>	<i>sinister</i> (лат.); леви, –а
<i>SAC</i>	<i>semicirculus arteriosus cerebri</i> (лат.); непотпун моздани артеријски прстен
<i>SD</i>	<i>standard deviation</i> (енг.); стандардна девијација
<i>SE</i>	<i>standard error</i> (енг.); стандардна грешка
<i>SNP</i>	<i>sodium nitroprusside</i> (енг.); натријум нитропрусид
<i>T</i> тип	транзиторни тип
<i>TA</i>	<i>tunica adventitia</i> (лат.); спољашњи омотач
<i>TGF-β</i>	<i>transforming growth factor –β</i> (енг.); трансформишући фактор раста Бета
<i>TGF-β-1</i>	<i>transforming growth factor –β-1</i> (енг.); трансформишући фактор раста Бета 1
<i>TI</i>	<i>tunica intima</i> (лат.); унутрашњи омотач
<i>TM</i>	<i>tunica media</i> (лат.); средишњи омотач
<i>UDP</i>	<i>uridine–diphosphate</i> (енг.); уридин дифосфат
<i>UTP</i>	<i>uridine–5'–triphosphate</i> (енг.); уридин 5'–трифосфат
<i>VEGF</i>	<i>vascular endothelial growth factor</i> (енг.); васкуларни ендотелни фактор раста

<i>VEGF-A</i>	<i>vascular endothelial growth factor A</i> (енг.); васкуларни ендотелни фактор раста А
<i>VEGFR</i>	<i>vascular endothelial growth factor receptor</i> (енг.); рецептор за васкуларни ендотелни фактор раста
<i>VEGFR-1</i>	<i>vascular endothelial growth factor receptor 1</i> (енг.); рецептор 1 за васкуларни ендотелни фактор раста
<i>VEGFR-3</i>	<i>vascular endothelial growth factor receptor 3</i> (енг.); рецептор 3 за васкуларни ендотелни фактор раста
<i>VE-</i>	
кадхерин	васкуларно–ендотелни кадхерин
<i>5-HT</i>	<i>5-hydroxytryptamine</i> (енг.); 5–хидрокситриптамин или серотонин
<i>5-HT<sub>1</sub></i>	<i>5-hydroxytryptamine 1 receptor</i> (енг.); рецептор за 5–хидрокситриптамин 1 или серотонин 1
<i>5-HT<sub>2</sub></i>	<i>5-hydroxytryptamine 2 receptor</i> (енг.); рецептор за 5–хидрокситриптамин 2 или серотонин 2
<i>5-HT<sub>3</sub></i>	<i>5-hydroxytryptamine 3 receptor</i> (енг.); рецептор за 5–хидрокситриптамин 3 или серотонин 3
<i>5-HT<sub>4</sub></i>	<i>5-hydroxytryptamine 4 receptor</i> (енг.); рецептор за 5–хидрокситриптамин 4 или серотонин 4

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	14
1.1. Механизми развоја крвних судова.....	14
1.1.1. Генетичка регулација развоја крвних судова .....	15
1.1.2. Епигенетичка регулација развоја крвних судова .....	21
1.2. Развој артерија мозданог артеријског прстена.....	25
1.3. Хистофизиологија мозданих артерија .....	28
1.4. Фармаколошки одговори мозданих артерија на ендogene и синтетске агенсе ....	31
1.4.1. Механизам контракције глатких мишићних ћелија.....	32
1.4.2. Механизам релаксације глатких мишићних ћелија .....	33
1.4.3. Дејство калијума на моздане артерије .....	34
1.4.4. Дејство норадреналина на моздане артерије.....	35
1.4.5. Дејство серотонина на моздане артерије .....	36
1.4.6. Дејство простагландина на моздане артерије .....	37
1.4.7. Дејство ендотелина на моздане артерије .....	38
1.4.8. Дејство хистамина на моздане артерије.....	39
1.4.9. Дејство ацетилхолина на моздане артерије .....	41
1.4.10. Дејство брадикинина на моздане артерије .....	42
1.4.11. Дејство уридин трифосфата на моздане артерије .....	43
1.4.12. Дејство калцијум јонофора на моздане артерије .....	44
1.4.13. Дејство натријум нитропрусида на моздане артерије .....	45
1.4.14. Дејство папаверина на моздане артерије .....	45
1.4.15. Феномен вазомоције .....	46
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	50
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	51
3.1. Макроморфолошка анализа .....	51
3.1.1. Материјал за макроморфолошку анализу.....	51
3.1.2. Методе макроморфолошке анализе.....	51
3.2. Хистохемијска анализа .....	55
3.2.1. Материјал за хистохемијску анализу .....	55
3.2.1.1. Употребљени реагенси и раствори (произвођач).....	55
3.2.1.2. Ткивни материјал и његова изолација.....	58

3.2.2. Методе хистохемијске анализе .....	59
3.3. Морфометријска анализа.....	59
3.3.1. Морфометријска анализа артерија базе мозга.....	60
3.3.2. Микроморфометријска анализа .....	61
3.4. Фармаколошка анализа.....	62
3.4.1. Материјал за фармаколошку анализу.....	62
3.4.1.1. Употребљени реагенси и раствори (произвођач).....	62
3.4.1.2. Ткивни материјал и његова изолација.....	64
3.4.2. Методе фармаколошке анализе .....	64
3.4.2.1. Протокол за испитивање супстанци са вазоконстрикторним дејством ....	65
3.4.2.2. Протокол за испитивање супстанци са вазокорелаксантним дејством.....	68
3.5. Статистичка обрада података.....	71
4. РЕЗУЛТАТИ .....	74
4.1. Макроморфолошка анализа .....	74
4.1.1. Општи подаци о случајевима са <i>ACoI*</i> и <i>p-ACoI*</i> .....	74
4.1.2. Бочне гране <i>ACoI*</i> и <i>p-ACoI*</i> .....	100
4.1.3. Морфометријска анализа случајева са <i>ACoI*</i> и <i>p-ACoI*</i> .....	109
4.2. Микроморфолошка анализа .....	116
4.2.1. Дескриптивна хистохемијска анализа.....	116
4.2.2. Морфометријска хистохемијска анализа .....	123
4.3. Фармаколошка анализа.....	133
4.3.1. Артеријски одговор на калијум хлорид .....	134
4.3.2. Артеријски одговор на норадреналин .....	135
4.3.3. Артеријски одговор на серотонин .....	136
4.3.4. Артеријски одговор на простагландин $E_2$ .....	137
4.3.5. Артеријски одговор на простагландин $F_{2\alpha}$ .....	139
4.3.6. Артеријски одговор на ендотелин 1 .....	140
4.3.7. Артеријски одговор на хистамин.....	141
4.3.8. Артеријски одговор на ацетилхолин .....	143
4.3.9. Артеријски одговор на брадикинин .....	144
4.3.10. Артеријски одговор на уридин трифосфат .....	145
4.3.11. Артеријски одговор на калцијум јонофор .....	146
4.3.12. Артеријски одговор на натријум нитропрусид .....	146
4.3.13. Артеријски одговор на папаверин .....	148

4.3.14. Преглед статистички значајних разлика међу васкуларним одговорима...	149
4.3.15. Појава феномена вазомоције.....	150
<b>5. ДИСКУСИЈА</b> .....	<b>160</b>
5.1. Макроморфологија артерија задњег сегмента <i>SAC</i> и прекобројне артерије .....	160
5.2. Микроморфологија можданих артерија и прекобројне артерије задњег сегмента <i>SAC</i> .....	167
5.3. Фармаколошки одговори артерија задњег сегмента <i>SAC</i> и прекобројне артерије.....	174
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ</b> .....	<b>182</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА</b> .....	<b>184</b>
<b>БИОГРАФИЈА</b> .....	<b>213</b>
<b>Прилог 1. Изјаве аутора докторске дисертације</b>	

# 1. УВОД

## 1.1. Механизми развоја крвних судова

Кардиоваскуларни систем је први функционални органски систем који се развија у ембриону кичмењака. Бројни генетички и епигенетички механизми су укључени у рани развој васкуларног система. Током ембрионалног живота, крвни судови се прво јављају као резултат васкулогенезе, односно формирања капилара од ендотелних ћелија који се диференцирају *in situ* из групе мезодермалних ћелија. Начин формирања примитивног срца и примитивног васкуларног сплета описали су *Risau* и *Flame* [1995]. Ови аутори су описали да васкулогенеза доводи до формирања првих главних интраембрионалних крвних судова – дорзалне аорте и кардиналне вене и до формирања примарног васкуларног сплета у жуманчаној кесици. Са успостављањем ембрионалне циркулације примарни крвни судови бивају ремоделовани у артерије и вене. Ремоделовање примарног васкуларног сплета у зрелији васкуларни систем сматра се да се јавља посредством процеса названог ангиогенеза. Иако, као опште правило, успостављање васкулатуре већине органа настаје ангиогенезом, развој васкуларне мреже одређених ендодермалних органа, укључујући јетру, плућа, гуштерачу, желудац, црева и слезину, настаје васкулогенезом. Термин ангиогенеза, односи се на формирање капилара од већ постојећих судова, односно капилара и посткапиларних венула [*Risau* 1995], а заснива се на ендотелном клијању или микроваскуларном расту (не-клијањем) [*Ausprunk* и *Folkman*, 1977]. Васкуларизација многих екстраембрионалних и интраембрионалних ткива, укључујући жуманчану кесу, ембрионални бубрег, грудну жлезду, мозак, удове и хороидни сплет, настаје процесом ангиогенезе [*Risau* 1995].

Микроваскуларни раст представља додатни и/или алтернативни механизам за ендотелно клијање, које не зависи од локалне пролиферације ендотелних ћелија или клијања [*Djonov* и сар., 2000]. Посредством микроваскуларног раста, капиларна мрежа постаје сложенија и увећава се васкуларна површина уметањем мноштва транскапиларних стубова, кроз четири узастопна корака: (1) стварање зоне контакта између насупрамних капиларних зидова; (2) реорганизација интерцелуларних спојева ендотела са централном перфорацијом ендотелног двослоја; (3) формирање интерстицијалног стуба; и (4) накнадна инвазија стуба цитоплазматским продужецима миофибробласта и перицита, и колагеним фибрилама. Сматра се да се стубови тада повећавају у пречнику и формирају капиларну мрежу.

Васкуларни развој се може посматрати као укључивање следећих процеса: формирање, стабилизација, гранање, ремоделовање, васкуларно "орезивање" и специјализација крвних судова [Carmeliet 2003]. Крвни судови би требало да се развију у судове различитих калибара и различите врсте, укључујући и поделу на артерије, вене, капиларе и лимфне судове. Поред тога, они би требало да регрутују потпорне ћелије, глаткомишићне ћелије и периците како би обезбедили стабилност формираних крвних судова.

Васкулогенеза почиње веома рано након иницијације гаструлације у ембриону сисара, са формирањем крвних острваца у жуманчаној кеси и прекурсора ангиобласта у предњем делу мезенхима и задњој бочној плочи мезодерма. Најчешћа и најстарија места пренаталне васкулогенезе су острвца у жуманчаној кеси, састављена од хемангиобласта, за које се претпоставља да су заједнички прекурсори ендотелних и хематопоеетских ћелија. Ангиобласти, периферне ћелије крвних острваца, повезују се да би изградиле примитивну мрежу која се састоји из капилара, артерија и вена. Попут тога, у самом ембриону, ангиобласти почињу да се спајају међусобно и да формирају капиларну мрежу у предњем делу мезенхима и задњој бочној плочи мезодерма [Choi и сар., 1998].

### **1.1.1. Генетичка регулација развоја крвних судова**

Раст крвних судова је сложен процес регулисан од стране више гена и потребно је да различити фактори раста делују у различито време. Због тога, док један ген стимулише раст нових васкуларних структура, неки други може изазвати њихово сазревање [Lee и сар., 2004].

*Flamme* и сар. [1997] су показали да фибробластни фактор раста 2 (*FGF-2*) индукује плурипотентне ћелије бластодиска да отпочну васкулогенезу, а експерименти на пилећим ембрионима су сугерисали да су сигнални путеви у које је укључен *FGF-2* важни за иницијацију спецификације ангиобласта [Cox и Poole, 2000]. Присуство *FGF-2* је потврђено у пилећој хориоалантоисној мембрани током васкулогенезе и доказано је да може да покрене раст крвних судова када се егзогено дода овој мембрани. Сем тога, када се локално додају и неутралишућа антитела инхибира се раст крвних судова, што указује на то да *FGF-2* има функцију да промовише раст крвних судова, вероватно путем индукције формирања ангиобласта из мезодерма [Ribatti и сар., 1995].

Васкуларни ендотелни фактор раста (*VEGF*) и *VEGF* рецептори (*VEGFR*) су први протеини у сигналним путевима трансдукције специфични за ендотелне ћелије, који се активирају током васкулогенезе. Ембриони којима недостаје *VEGFR-2* умиру око 9. дана развоја и не показују развој било каквих крвних судова или хематопоетских ћелија [Shalaby и сар., 1995]. Ендотелне ћелије се развијају у *VEGFR-1*-дефицијентним ембрионима, али смрт ембриона се дешава пре 9. или 10. дана што се и даље јавља услед погрешне организације примитивног васкуларног система. Фенотип је више сугестиван за прекомеран раст ендотелних ћелија него за губитак ових ћелија, што је потврђено химера студијама [Fong и сар., 1999]. Инактивација гена за *VEGFR-3* утиче и на формирање лумена у великим крвним судовима током раног развоја [Dumont и сар., 1998]. Рано убризгавање *VEGF* ембрионима препелица индукује васкулогенезу у нормално аваскуларним областима, док се нормално полигонални образац крвних судова, који је карактеристичан за рани развој ембриона, трансформише у абнормалне, увећане васкуларне канале [Drake и Little, 1995].

Класа ангиопоетин (*Ang*) протеина обухвата најмање четири секретована протеина, који се везују за ендотел-специфични рецептор тирозин киназу. Документовано је да *Ang* протеини играју кључну улогу у клијању ендотела, ремоделовању васкуларног зида и регрутовању муралних ћелија [Thurston 2003]. Васкулогенеза се наставља и у ембрионима у којима недостају рецептори за тирозин киназу, иако ембриони рано умиру због већег броја кардиоваскуларних дефеката [Dumont и сар., 1994]. Крвни судови су увећани и са мање грана, а ендотелне ћелије показују тенденцију да се групишу и одвоје од носећих ћелија на којима би требало да леже, као и од екстрацелуларног матрикса и подлежу апоптози [Partanen и сар., 1996]. Ембриони *knockout* групе који немају ген за *Ang-1*, показали су грешке у адхеренцији ендотелних ћелија и њихову неправилну интеракцију са периваскуларним ћелијама и екстрацелуларним матриксом [Uemura и сар., 2002]. Трансгена прекомерна експресија *Ang-1* гена у кожи узрокује хиперваскуларизацију са продукцијом многих компактних крвних судова. Ово је у супротности са ефектима прекомерне експресије *VEGF*, који такође води до хиперваскуларизације, али са формирањем великих, пропустљивих, једноставних ендотелних цеви које нису заштићене потпорним ћелијама.

Циљане студије на *knockout* мишевима пружиле су доказе суштинске улоге сигнализације трансформишућег фактора раста бета (*TGF-β*) у васкуларном развоју, чији двофазни одговор може да настане из успостављања равнотеже између сигнализације киназе сличне активинском рецептору -1 и -5 (*ALK-1* и *ALK-5*) у



ендотелним ћелијама. *TGF- $\beta$ -ALK-1* пут индукује ендотелне ћелије и фибробласте да експримирају протеин неопходан за пролиферацију и миграцију. *TGF- $\beta$* , *ALK-1* и ендоглин су позитивни регулатори миграције и пролиферације ендотелних ћелија, док је *TGF- $\beta$ -ALK-5* пут позитиван регулатор сазревања крвних судова [Goumans и сар., 2002]. Мутације у многобројним компонентама *TGF- $\beta$*  сигналног пута узрокују смрт ембриона као резултат васкуларних оштећења [Dunker и Krieglstein, 2000].

Када су мезенхималне ћелије у ко-култури са ендотелним ћелијама или су третиране са *TGF- $\beta$ -1*, оне експримирају маркере глатких мишићних ћелија, узрокујући диференцијацију према линији глаткомишићних ћелија [Hirschi и сар., 1998]. *TGF- $\beta$ -1* такође може да усмери ћелије нервнoг гребена ка ћелијама глатких мишића. У одсуству ендоглина, протеина који везује *TGF- $\beta$*  лиганд – рецептор комплекс, крвни судови се формирају, али немају уграђене глаткомишићне ћелије [Li и сар., 1999].

Способност *VEGF* да веже неуропилин (*NRP*) сугерише да *NRP* може да функционише као регулатор васкулогенезе. Мишеви којима недостаје функционални *NRP-1* ген показују васкуларне абнормалности [Kawasaki и сар., 1999], али васкулатура мишева којима недостаје функционални *NRP-2* ген развијена је скоро нормално осим мањих недостатака у лимфним судовима.

Секретовани сигнални молекули који има вишеструке улоге током ембрионалног развоја именован је као *hedgehog (Hh)* [Byrd и Gabel, 2004]. Доказано је да ембриони зобрастих рибица којима недостаје *Hh* активност подлежу грешкама у артеријској диференцијацији. Овај сигнални пут може да циља ендотелне ћелије директно или може да стимулише потпорне ћелије крвних судова да луче ангиогене цитокине [Lavson и сар., 2002].

Код сисара *NRP-1* и *NRP-2* кодирају трансмембранске протеине који делују као рецептори за аксонске репелентне факторе мембранских протеина, тачније семафорина субфамилије класе 3. Могуће је да семафорини могу да функционишу и као регулатори васкулогенезе и диференцијације артерија и вена. Неколико студија указује да класа 3 семафорина функционише као инхибитор ангиогенезе. Семафорин-3А антагонизује ефекат *VEGF* у *in vitro* и *in vivo* студији ангиогенезе. Доказано је да су семафорин-3А и -3F инхибирали васкуларно ремоделовање током ембрионалног развоја утицајем на интегрин посредовану ћелијску адхезију [Serini и сар., 2003]. Поред тога, примећено је да семафорин -3F може да инхибира *FGF-2*, као и *in vivo VEGF* индуковану ангиогенезу [Kessler и сар., 2004].

Васкулогенеза се одвија у екстрацелуларном матриксу богатом фибронектином. Чим се успостави основна васкуларна мрежа, фибронектин се смањује у близини места развоја крвних судова и ендотелне ћелије почињу да продукују колаген типа *IV* и ламинин у све већим количинама [Risau и Lemmon, 1988].

Интегрини, који су на површини ћелије у виду два полипептидна ланца или хетеродимера, играју једну од кључних улога у ангиогенези. Интегрин  $\alpha_V\beta_3$  је високо експримиран на ангиобластима, а  $\alpha_V\beta_3$  антагонист спречава сазревање примордијалних ендотелних ћелија у крвним судовима. Када се хориоалантоисна мембрана имплантира са фрагментима меланома и затим третира антителима које блокира  $\alpha_V\beta_3$  или пептидом антагонистом  $\alpha_V\beta_3$ , спречава се развој крвних судова који би се у нормалним околностима развили [Brooks и сар., 1994]. С друге стране, када се птичијим ембрионима убризга анти- $\beta_1$  интегрин антителима, они развијају врпчасте структуре од ендотелних ћелија у фазама и на позицијама где би требало да се формирају нормални крвни судови [Drake и сар., 1992].

Крвни судови у развоју се стабилизују регрутовањем муралних ћелија или ћелија зида крвног суда и генерисањем екстрацелуларног матрикса. Муралне ћелије које формирају дисконтинуални аблуминални слој на нивоу капилара и посткапиларних венула, означавају се као перицити [Sims 1986]. У великим крвним судовима, као што су артерије, глаткомишићне ћелије формирају вишеслојни омотач у њеном еластичном зиду. Интеракције са екстрацелуларним матриксом изгледа да су укључене у формирање лумена. Доказано је да је протеин екстрацелуларног матрикса, фибронектин, присутан у области миграције ендотелних ћелија и у незрелим капиларима. Сматра се да  $\alpha_V\beta_3$  интегрин регулише неке од интеракција између ћелија и екстрацелуларног матрикса које су укључене у васкуларни развој [Risau и Lemmon, 1998].

Ендотелне ћелије секретују тромбоцитни фактор раста- $\beta$  (*PDGF- $\beta$* ), вероватно као одговор на *VEGF* и олакшавају регрутовање ћелија васкуларног зида. Мутација *PDGF- $\beta$*  узрокује грешке у регрутовању перицита. Детаљна анализа развоја крвних судова у ембрионима са мутираним и *PDGF- $\beta$*  и *PDGF- $\beta$* -рецептором (*PDGF-BR*) показује да се глаткомишићне ћелије и перицити у почетку формирају око крвних судова, али како крвни судови клијају и како се увећавају, *PDGF* сигнализација је неопходна за ко-миграње и пролиферацију потпорних ћелија [Hellstrom и сар., 1999].

Откриће да су чланови ефрин (*Eph*) фамилије експримирани различито у артеријама и венама почев од раних фаза развоја, пре функционалне циркулације, било

је једна од првих индикација да је идентитет артерија – вена суштински програмиран. Мутација и *Eph-B2* и *Eph-B4* воде до раног ембрионалног леталитета око 9. дана. Ремоделовање примарног васкуларног плексуса у артерије и вене је блокирано у обе мутације. Ови налази указују на важне улоге *Eph-B2/Eph-B4* интеракције са артеријским и венским ендотелим ћелијама. *Eph-B2* је маркер артеријских ендотелих и глаткомишићних ћелија, док *Eph-B4*, рецептор за *Eph-B2*, само обележава вене. *Eph-B2/Eph-B4* сигнализација учествује у формирању артериовенских анастомоза преко заустављања *VEGF*- и *Ang-1*-индуковане пролиферације ендотелних ћелија, миграцијом у артеријско–венски облик [Wang и сар., 1998].

Други специфични маркери за артерије и вене укључују маркере за артеријски систем као што су *NRP-1* и чланови *Notch* фамилије, укључујући и *gridlock (Grl)*, а описани су у моделу зебрастих рибица, пилића и мишева. Венски маркери обухватају *NRP-2*, који у каснијим развојним фазама остаје ограничен на лимфне судове код риба и мишева [Shutter и сар., 2000]. Другачија експресија *NRP-1* и *NRP-2* у артеријама и венама ембриона риба и мишева сугерише да *NRP* може регулисати, бар делом, сегрегацију васкуларног система у артерије и вене. Испитани су обрасци експресије *NRP-1* и *NRP-2* током раних фаза васкулогенезе и закључено је да су пре покретања циркулације, примитивни крвни судови екстраваскуларног сплета ембриона већ подељени на вене и артерије. Крвни судови у венским и артеријским деловима сплета налазе се око региона у којима ће касније бити формиране вителинске вене и артерије. Експресија *Eph-B2* се не може видети у артеријском делу екстраваскуларног сплета пилећег ембриона од 13 сомита, иако је експресија *NRP* већ видљива. Ова запажања воде до закључка да је *Eph-B2*, за разлику од *NRP-1*, релативно касни маркер артерија [Herzog и сар., 2005].

Мутанти *Grl* гена условљавају абнормални развој аорте, а *Notch* сигнализација је постављена усходно од *Grl* и потребна је за артеријско–венску диференцијацију. Када *Notch* сигнализација активира *Grl*, ово усмерава ендотелне прекурсоре да уђу у развојни пут артерија [Weinstein и сар., 1995].

Веома конзервативни, еволутивно врло стари пут је и *Notch* сигнална каскада, откривена први пут у процесу развоја винске мушице [Iso и сар., 2003]. Овај сигнални пут је неопходан у процесу ремоделовања примарног сплета у хијерархијски зрелија васкуларна корита и у одржавању артеријског развоја, а од суштинског значаја је и за хомеостатске функције потпуно диферентованих артерија [Alva и Iruela Arispe, 2004]. Генетичке студије на зебрастим рибицама и мишевима су претпоставиле кључну улогу

*Notch* сигнализације, нисходно од *VEGF-A*, у спецификацији артеријског у односу на венско опредељење. Мишеви са дефектима у генима који кодирају *Notch*, као и његове лиганате и компоненте *Notch* сигнализационе каскаде показују васкуларне дефекте, као што је *Alagille*-ов синдром, што представља развојни поремећај са васкуларним дефектима и церебралном аутозомно-доминантном артериопатијом са субкортикалним инфарктима и леукоенцефалопатијом (*CADASIL*) [Shawber и Kitajewski, 2004].

Ендотелне ћелије експримирају и неурални (*N*)-кадхерин и васкуларно-ендотелни (*VE*)-кадхерин [Lampugnani и сар., 1992]. Ембрионалне матичне ћелије које хомозиготно имају одсуство *VE*-кадхерина показују неорганизовано формирање крвних судова иако показују нормалне нивое других маркера ендотелних ћелија. Функционално блокирање *VE*-кадхерина антителима води у инхибицију формирања капиларних цеви и ремети формирање капиларне мреже у фибрин/колаген гел моделу *in vitro* [Bach и сар., 1998]. Анализа експресије у ембриону миша открила је експресију гена *VE*-кадхерина у ендотелијалним прекурсорским ћелијама крвних острваца, али и касније у васкулатури диферентованих органа [Breier и сар., 1996].

*Gory-Fayre* и сар. [1999] забележили су дефекте у крвним судовима жуманчане кесе који су се јавили истовремено са нормално развијеним интраембрионалним крвним судовима (нпр. дорзалном аортом), што је водило ка закључку да је екстраембрионална васкулогенеза зависна од активности *VE*-кадхерина, док интраембрионална није. *Crosbi* и сар. [2005] су показали да догађаји у *de novo* формирању крвних судова до тачке у којој се формира васкуларни ендотел, нису зависни од *VE*-кадхерина и да је *VE*-кадхерин, експресијом од које је усходно регулисана васкуларна ендотелизација која следи, неопходан да би се спречило распадање настајућих крвних судова.

Пукотинасти спојеви се састоје од конексина, као што су *Cx37*, *Cx40* и *Cx43*. Они омогућавају комуникацију између ендотелних ћелија и између ендотелних ћелија и периваскуларних ћелија, а играју кључну улогу не само у диференцијацији васкулатуре, већ и у функцији крвних судова као што је одговор на промене у протоку крви и крвном притиску и у одржавању васкуларног тонуса. Експресија гена конексина варира у различитим деловима васкулатуре. *Cx37*, *Cx40* и *Cx43* показују различите обрасце експресије у крвним судовима аорте говеда, свиња и пацова [Van Kempen и Johugmsa, 1999]. У једној *in vitro* студији доказано је да је *Cx43* експресија регулисана у ендотелним ћелијама аорте говеда као одговор на не ламинарно струјање крви [De Paola и сар., 1999], а у глаткомишићним ћелијама као одговор на истезање. Доказано је

и да *Cx43* има експресију *in vivo* у нивоу тачака гранања крвних судова и у регионима у којима нема ламинарног струјања крви, док су *Cx37* и *Cx40* првенствено локализовани у регионима ламинарног протока у аорти [*Gabriels* и *Paul*, 1998].

Као и крвни судови, и нерви су сложено разгранати системи, а образац нерава и крвних судова је често подударан у периферним ткивима [*Mikouyama* и сар., 2005]. Неколико молекула који су откривени за аксоне, укључујући *Eph*, нетрине, слитове и семафорине, укључени су и у ремоделовање крвних судова и у вођење крвних судова. Посебно семафорин *3E* и његов рецептор плексин *D1*, показали су се као директни одредиоци навигације врха ендотелних ћелија [*Gu* и сар., 2005].

Постоје разлике у палети гена који су експримирани у ендотелним ћелијама у различитим деловима васкуларног корита. Различити пептиди могу посредовати у различитим популацијама ендотелних ћелија широм васкулатуре, укључујући плућа, бубрег и мозак [*Rajotte* и сар., 1998]. Сваки пептид везује се за одређени површински протеин ендотелне ћелије, од којих су неки идентификовани. Упоредивањем образаца експресије гена нормалних и туморских крвних судова, показано је да је 46 транскриптата посебно повишено у ендотелу туморских ткива одраслих. Даља анализа броја ових гена, међутим, показује да су они експримирани и током ембрионалног васкуларног развоја [*Carson–Walter* и сар., 2001].

### **1.1.2. Епигенетичка регулација развоја крвних судова**

Већи део анатомије васкуларног система се карактерише високом поновљивошћу образаца гранања. На пример, постоје фиксна места гранања, углови гранања, закривљеност и градација величине лумена од аорте ка артеријама које васкуларизују главу, унутрашње органе и екстремитете [*Dor* и сар., 2003]. Дефинисана су и места секундарних гранања, нпр. интерсоматских крвних судова и главних крвних судова који улазе у различите органе, док се микроваскулатура формира клијањем и углавном је нестеротипна.

Формирање ембрионалних крвних судова је веома динамичан процес у коме се дешава интензивно клијање и ремоделовање, са васкуларним путевима који се јављају и нестају, као и анастомотичним крвним судовима који се јављају да би се касније уградиле у потпуно нове крвне судове [*Isogai* и сар., 2001].

Локалне промене у перфузији доводе до драматичних промена у васкуларном обрасцу ембриона. Код крвних судова одраслих, сегменти васкуларног тока могу да се прилагоде у износу на количину протока крви [Skalak и Price, 1996].

"Орезивање" крвних судова је први пут описано током истраживања мрежњаче ембриона, а подразумева уклањање прекобројних крвних судова [Ashton 1996]. Проток крви углавном престаје у овим крвним судовима који су вишак, њихов лумен облитерише, а ендотелне ћелије се увлаче у суседне капиларе. Инвагинација такође доприноси "орезивању" формирањем локализованих асиметричних стубова у тачкама гранања већих крвних судова. Као резултат тога, "ћерке" гране постају делимично или потпуно одвојене од матичних крвних судова [Djonov и сар., 2002].

Током развоја васкуларног система, почетни сплет се ремоделује у сложен и хетероген низ крвних судова – већих (артерије и вене) и мањих (венуле, артериоле и капилари).

Ремоделовање није најбоље разјашњено, али се зна да су у процес укључени раст нових крвних судова и регресија других, као и промене пречника лумена крвних судова и дебљина васкуларног зида. Динамика васкуларног развоја одговара динамици растуће потребе ембриона за адаптацијом крвних судова. Неки крвни судови могу фузијом да формирају један већи, као што се дешава са фузијом парних дорзалних аорти, или се могу успоставити нове везе, као што је случај са коронарним крвним судовима који се повезују са аортом. Већина капилара из ембрионалног сплета регредира у неком тренутку током развоја да би се дозволила диференцијација других ткива [Risau 1995].

Ангиогенеза у жутом телу које се развија током циклуса јајника, у коме постоје рапидне промене у развоју и самим тим и у васкулатури, илустративан је пример васкуларног ремоделовања [Augustin и сар., 1995]. Други примери укључују регресију капилара у прехондрогеним регионима током процеса диференцијације хрскавице, регресију хиалоидне васкулатуре приликом развоја стакластог тела ока и васкулатуре мрежњаче, која пролази драматичну васкуларну адаптацију током формирања сталне, зреле васкулатуре [Benjamin и сар., 1998].

Сматрало се да је диференцијација артерија и вена регулисана хемодинамским силама, које обликују ове крвне судове из примарног васкуларног сплета. Крајем 19. века *Thoma* [1893] је приметио да су крвни судови који носе више крви проширени, док су они који имају мало протока смањеног калибра. *Murray* [1926] је постулирао да су крвни судови прилагођени току крви у циљу оптимизирања хемодинамског стреса коме

су изложени. Ове студије су показале да проток крви може да измени димензије лумена артеријских сегмената. Међутим, недавна открића указују на то да се судбина ћелија ендотела одређује пре почетка циркулације. Експерименти на зебрастим рибицама указују да се судбина ендотелних прекурсора артерија и вена може одредити пре формирања крвних судова [Zhong и сар., 2001]. Ови аутори су пратили појединачне ангиобласте и утврдили да је, насупрот очекивањима, сво потомство једног ангиобласта формирало или вене или артерије, никада и једно и друго. Другим речима, сваки ангиобласт је унапред одређен да ли ће од њега настати ћелије које ће формирати аорту или кардиналну вену.

Један од најинтригантнијих аспеката било ког развојног процеса је како диферентујуће ћелије мигрирају ка одговарајућој локацији коректно просторно и временски организовано да би формирале специфичне структуре, као што су органи и ткива. Сваки орган има другачију интеракцију са циркулаторним системом. Из тог разлога, није изненађујуће да крвни судови показују орган–специфичне карактеристике. Ово је истина нарочито за микроваскулатуру, која има најближи контакт са околним орган–специфичним ћелијама.

Ендотелне ћелије су хетерогена популација. Постоје разлике између ендотела различитих врста, између великих и малих крвних судова, као и између ендотелних ћелија у различитим микроваскуларним коритима. Ове разлике се приписују генетичкој предиспозицији и утицајима животне средине. Континуирани ендотел је или дебео или танак. Континуирани дебели капилари (ендотелне ћелије  $> 2 \mu m$  дебљине) се налазе у скелетном ткиву, срчаном мишићу, семнику и јајнику, док су континуирани танки капилари (ендотелне ћелије  $< 1 \mu m$  дебљине) типични за централни нервни систем и кожу. Мождане ендотелне ћелије су у интеракцији са астроцитима и стварају крвно–мождану баријеру формирајући континуирани ендотел са сложеним тесним везама и високо регулисаном поларизованом ендоцитозом и трансцитозом [Abbott 2002]. Синусоиди јетре, слезине и коштане сржи карактеришу се дисконтинуитетом ендотелних ћелија који омогућава ћелијску размену између интерцелуларних простора. Ендокрине жлезде и бубрези имају фенестровани ендотел који олакшава селективну пропустљивост потребну за ефикасну апсорпцију, секрецију и филтрирање. Једина разлика између фенестрованих и дисконтинуираних капилара је пречник пора и присуство или одсуство ендотелне пречаре [Risau 1995].

Хетерогеност ендотелних ћелија је очигледна у оквиру појединих органа. На пример, бубрег садржи фенестрован ендотел у својим перитубуларним капиларима,

дисконтинуиран у капиларима гломерула и континуиран у другим регионима [Risau 1995]. Поред морфолошке хетерогености, постоји и функционална хетерогеност ендотелних ћелија, укључујући улогу у вазоконстрикцији и вазодилатацији, коагулацији крви и антикоагулацији, фибринолизи, дијапедези леукоцита, процесима запаљења и зарастању рана, атерогенези, антиген презентацији и катаболизму липопротеина [Gerritsen 1987].

Кисеоник се може сматрати репелентом, а недостатак кисеоника је јак атрактант за стварање изданака крвних судова. У ћелијама, након што дифундује кисеоник из крвних судова, хипоксија активира хипоксија–индуцибилне транскрипционе факторе (*HIF-1 $\alpha$* , *-2 $\alpha$* ) који активирају експресију ангиогених гена, као што је *VEGF*, и тако индукују гранање крвних судова ка хипоксичним ткивима [Pugh и Ratcliffe, 2003]. Због тога, када *HIF*-зависна *VEGF* експресија има генетички поремећену регулацију, органи не успевају да расту и функционишу нормално, због недовољног раста и гранања крвних судова [Mattot и сар., 2002].

Луминалне површине крвних судова су константно изложене хемодинамским силама, пре свега сили трења, која је тангенцијална сила којом делује ток крви и која делује на површину ендотелних ћелија. Интралуминални стимулус који повећава трење изазива ширење капилара без гранања, док аблуминални стимулуси узрокују клијање крвних судова.

Трење се сматра покретачком снагом која стоји иза артериогенезе, због које се повећава пречник крвних судова који су приморани да прихвате већи проток и због тога су подвргнути већем трењу [Van Royen и сар., 2001].

Проток крви је такође од кључног значаја за главне судовне гране. Процесом названим ремоделовање путем микроваскуларног гранања дешава се промена углова гранања на начин на који се оптимизира рачвање [Bennett и сар., 2000]. Експерименталне промене у динамици протока крви изазивају промене у гранању крвних судова кроз углове гранања ка оптималности. Поред тога, хемодинамске снаге су од кључног значаја у преобликовању тек оформљене васкуларне мреже и углова гранања за оптимизацију протока, вероватно преко стрес–зависних ослобађајућих ангиогених сигнала [Djonov и сар., 2002].

Сматра се да стрес–индуковани хемоатрактанти имају улогу у привлачењу ћелија које производе ендотелијалне митогене. Друге студије су показале да само трење као стрес може да индукује сигнализацију неколико тирозин–киназних рецептора, укључујући *VEGFR-2*, без лиганда [Chen и сар., 1999].



Регресија одређених пролазних васкуларних мрежа може заиста бити изазвана престанком протока, вероватно преко нисходне регулације трење–регулисаног васкуларног фактора [Meeson и сар., 1999].

Неколико студија указују на то да ендотелне ћелије нису генетички одређене ка артеријском или венском фенотипу, већ су пластичне и прилагодљиве експресији артеријски или венски специфичним генима у односу на услове локалног окружења [Othman-Hassan и сар., 2001].

Heil и сар. [2004] су показали да је артериогенеза, процес развоја великих артерија из постојећих малих артериола, делимично посредована активираним моноцитима под условима акутне артеријске опструкције са пратећим повећањем протока или циркумферентним стресом васкуларног зида у крвним судовима који се налазе испод опструкције.

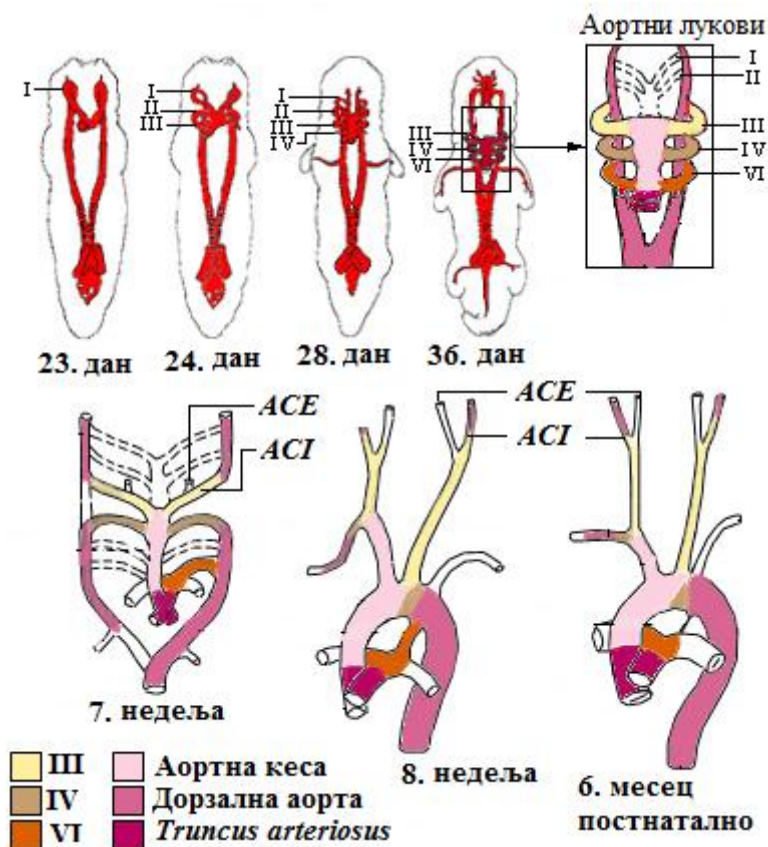
Васкуларни развој је сложен процес који подразумева формирање, миграцију, пролиферацију, али и цитодиференцијациону регресију ендотелних ћелија. Утицај екстрацелуларног матрикса на ћелијску диференцијацију и механичке хемодинамске силе мора се такође узети у обзир.

## 1.2. Развој артерија мозданог артеријског прстена

Развој дела васкуларног система којим ће касније мозак да се снабдева крвљу, почиње формирањем шест парних примитивних аортних лукова у региону ждрела, у стадијуму развоја када је ембрион дуг 1,3 mm (слика 1), а који ће затим да прођу кроз велики број модификација [Padget 1948; Kathuria и сар., 2011].

Унутрашња каротидна артерија (*arteria carotis interna* – *ACI*) настаје када је ембрион дуг 3 mm (24. дан развића), делом од III аортног лука и делом од дисталног сегмента дорзалне аорте. Вентрални део II аортног лука прекида везу са дорзалном аортом у близини настајања *ACI* и постаје вентрална ждрелна артерија. На крају, вентрална ждрелна артерија и *ACI* фузијом проксимално формирају заједничку каротидну артерију (*arteria carotis communis* – *ACC*), а дистални сегмент вентралне ждрелне артерије постаје спољашња каротидна артерија (*arteria carotis externa* – *ACE*) [Kathuria и сар., 2011]. У фази развића када је ембрион дуг 4 mm (28 дана), *ACI* формира кранијалну и каудалну поделу. Кранијална подела у почетку снабдева оптички и мирисни регион преко примитивних артерија. У каснијој ембрионалној фази, од кранијалне поделе *ACI* настаће предња моздана артерија (*arteria cerebri anterior* –

ACA), средња moždana arterија (*arteria cerebri media* – ACM) и предња хороидна артерија (*arteria choroidea anterior* – AChA), док ће од каудалне поделе настати задња moždana артерија (*arteria cerebri posterior* – ACP), задња комуникантна артерија (*arteria communicans posterior* – ACoP) и задња хороидна артерија (*arteria choroidea posterior* – AChP) [Padget 1944; Kier и Section, 1971]. У овој фази, горња артерија малог мозга, грана будуће базиларне артерије (*arteria basilaris* – AB), једини је извор крви за примитивни мали мозак [Padget 1944].



Слика 1. Развиће великих артерија које васкуларизују регион главе и врата (<https://www.google.rs/search?q=aortic+arch&espv=2&biw=1366&bih=662&source=lnms&tbm>).

Раст потиљачног режња и možданог стабла је иницијални подстицај за формирање циркулације задњег мозга, најпре AB, а касније и вертебралних артерија (*arteria vertebralis* – AV) [Burger и сар., 2007]. У стадијуму ембрионалног развоја када је ембрион дужине 4–5 mm, задњи мозак (тј. делови мозга који ће касније бити смештени у задњој лобањској јами) је васкуларизован помоћу две паралелне лонгитудиналне неуралне артерије (LNA). Ове артерије примају крв из парних

каротидовертебробазиларних анастомоза којих има четири: примитивна тригеминална артерија – *arteria trigeminalis\** (*PTA*), примитивна отичка артерија – *arteria otica\** (*POA*), примитивна хипоглосална артерија – *arteria hypoglossalis\** (*PHA*) и примитивна проатлантална интерсегментална артерија – *arteria intersegmentalis proatlantica\** (*PIA*) [Caldemeyer и сар., 1998; Luh и сар., 1999; Vasović и Milenković, 2005]. У фази развића када је ембрион дуг 5–9 mm (29–33. дан развића) парни *LNA* сплетови постепено напредују ка средишњој линији и њиховом фузијом настаје *AB*. Формирана *AB* се спаја са каудалном поделом леве и/или десне *ACI* у нивоу тригеминалног нерва. Каудални део *AB* задржава изглед сплета још извесно време [Vasović и Milenković, 2005]. Животни век *PTA*, *POA* и *PHA* је око недељу дана, када се развија *ACoP* и повезује са проксималним делом *AB* [Brismar 1976; Yilmaz и сар., 1995]. За разлику од *PTA*, *POA* и *PHA*, *PIA* постоји све док се *AB* у потпуности не развије. Тачније, сегмент *PIA* се инкорпорира у део *AV* и дистални део потиљачне артерије [Brismar 1976; Luh и сар., 1999]. У фази развића када је ембрион дуг 7–12 mm, *AV* се формира из попречних анастомоза између цервикалних интерсегменталних артерија, почињући са *PIA* и протежући се наниже до 6. интерсегменталне артерије, која може да формира почетак *AV* из поткључне артерије [Padget 1948; Brismar 1976; Luh и сар., 1999].

У фази дужине ембриона 11–12 mm (35 дана), *ACM* се први пут идентификује као мали пупољак проксимално у односу на *ACA*, а који припада предњој подели примитивне *ACI* [Padget 1948; LaBorde и сар., 2012]. Иако је *ACM* још увек у виду сплета, она је главни извор крви за мождане хемисфере у овом периоду [Padget 1944]. У фази дужине ембриона 16–18 mm, дешава се фузија *ACM* сплета у јединствену артерију, а њене гране већ почињу да продиру у мождане хемисфере [Padget 1948]. У фази развића када је ембрион дуг 18 mm, од *ACA* се одваја олфактивна артерија, а *ACA* затим наставља да медијално расте према контралатералној *ACA*. То на крају доводи до формирања предње комуникантне артерије (*arteria communicans anterior* – *ACoA*) у фази када је ембрион дуг 21–24 mm. Потпуни развој *ACA* и *ACoA* условљавају коначно формирање *CAC*, које се дешава у 6–7. недељи гестацијске старости [Padget 1944].

Задњи сегмент можданог артеријског прстена (*circulus arteriosus cerebri* – *CAC*) формира се у ранијим фазама. Код ембриона дужине 5,5 mm (29 дана) уочава се први облик *ACoP* као део каудалне поделе *ACI*. Овај крвни суд треба да се споји са проксималним крајем *AB* и у нивоу тог споја јављају се мезенцефаличне гране, а *ACoP* након регресије *PTA* расте у промеру и постаје главна артерија кроз коју се крв прелива из каротидног у ветребробазиларни систем [Padget 1944].

У вези порекла, односно ембрионалног развоја *АСР* постоје два различита мишљења. По једном, *АСР* има двојачко порекло, односно настаје и од каротидног и од вертебробазиларног система. Код ембриона дужине 12–14 *mm* (35 дана), будућа *АСР*, део каудалне поделе *АСИ*, анастомозира се на обе стране са две терминалне гране *АВ*, које снабдевају вентралне и дорзалне делове средњег мозга и каудалне делове међумозга. У каснијим фазама, проксимални део *АСоР* се истањује (адултна конфигурација), и две терминалне гране *АВ* (тзв. *Р1* сегмент *АСР*) настављају да пуне крвљу преостала три дистална сегмената (*Р2 – Р4*) *АСР* [Padget 1944; Scremin 2004]. По другом мишљењу, *АСР* има само каротидно порекло. Њен *Р1* сегмент настаје од *АСоР*, тачније од мезенцефаличних грана које се у једном тренутку знатно развију и формирају јединствено стабло, док дистални делови *АСР* такође настају од *АСоР*, али од дијенцефаличне и *АChР*. Због убрзања раста и развоја задњих делова мозга и последичног убрзања протока крви у овој регији, промер примитивне *АСоР* се смањује [Kaplan 1961, 1972].

### 1.3. Хистофизиологија можданих артерија

Иако се по већини анатомских описа, мождани крвни судови сматрају готово обичним каналима за снабдевање мозга крвљу и за враћање крви из мозга, ови васкуларни канали имају активну улогу у регулацији крвног протока кроз мозак. Проксимални сегменти интракранијалних артерија дистрибуирају крв до одређених подручја мозга да би се одговорило на метаболичке потребе ткива како током развића, тако и годинама након тога. Мождана перфузија зависи од интралуминалног притиска и нисходног отпора. Артеријски крвни притисак се лако мери и обично се користи као главни витални параметар, а претпоставка је да је проток крви кроз мозак углавном условљен артеријским крвним притиском. Већина градијента артеријског притиска се изгуби пре него што ток крви достигне крајње делове грана које снабдевају кортикалну површину или дубоке регије мозга. Отпор је директно модулиран проксималним артеријским сегментима и конституцијом слојева у зиду крвних судова, а сем тога и биофизичким факторима и метаболичким условима у интракранијалном делу. За разлику од периферне васкулатуре у којој прекапиларни сфинктери утичу на градијент притиска, церебрална циркулација нема такве структуре и градијенти притиска се модификују у артеријама и артериолама мозга. Проток крви се мења, односно постиже равнотежу преко јединствене анастомотичне структуре – *САС* или Вилисовог (*Willis*)

прстена. Ове карактеристике апострофирају значај препознавања јединствене улоге проксималне артеријске циркулације у мозгу, не само као цеви за дистрибуцију тока, већ као активног физиолошког елемента у постизању метаболичке хомеостазе. Структурне карактеристике зида артеријског крвног суда омогућавају такав функционални капацитет па је важно узети у обзир анатомско–хистолошки аспект.

Неколико карактеристика разликују мождане артерије од артерија сличних калибара другде у телу. Мождана артерија има добро развијену унутрашњу еластичну ламину са само минималним уделом еластичних влакна која су разасута у средњем омотачу или слоју – *tunica media (TM)* [Stehbens 1972]. За разлику од артерија у другим деловима тела, интракранијалне артерије немају спољашњу еластичну ламину. Остале хистолошке карактеристике интракранијалних артерија укључују присуство тесних ендотелијалних спојева са релативно недовољно пиноцитотичних везикула, и различитом дистрибуцијом ензима у зиду крвног суда. Спољашњи слој – *tunica adventitia (TA)* је танак у поређењу са другим системским артеријама. Мождане артерије имају мањи однос зид – лумен од артерија другде у телу [Walmsley и Canham, 1979]. Код артерија мозга унутрашњи слој – *tunica intima (TI)* чини око 17% од укупне дебљине зида, *TM* чини 52%, а *TA* само 31% [Walmsley 1983a, 1983b].

Артеријски лумен је дефинисан архитектуром зида крвног суда у том нивоу. Мождане ендотелне ћелије са тесним спојевима чине кључни елемент крвно–мождане баријере [Farrall и Wardlaw, 2009]. Ове ендотелне ћелије нису фенестриране и тесне везе омогућавају само селективну пропустљивост ове баријере, спречавајући пролаз бројних супстанци. Под патофизиолошким условима, ова селективно пропустљива баријера може бити поремећена [Bang и сар., 2007]. Број ендотелних везикула је такође ограничен у поређењу са ендотелном поставом других васкуларних корита. Мождане ендотелне ћелије имају високу концентрацију митохондрија, што омогућава њихову активну метаболичку улогу и, евентуално, њихову осетљивост у исхемији [Oldendorf и сар., 1977]. Ендотелне ћелије код можданих артерија и артериола имају активну улогу у регулацији хемодинамике. Овај капацитет је делимично у вези са експресијом већег низа вазоактивних супстанци, укључујући ендотелин и азот оксид [McCarron и сар., 2006]. Унутрашња еластична ламина можданих артерија је фенестрована, са отворима чија се величина разликује у односу на артеријски сегмент [Hassler 1962]. Испод ендотела, мождане артерије имају избочине на местима дисталних гранања која такође модулирају ток. Ове структуре су различито дефинисане као јастучићи интима, јастучићи бифуркације или субендотелне избочине. Испод

луминалне површине, ове структуре садрже групе глатких мишићних ћелија које су распоређене на неправилан начин, са испреплетаним колагеним влаканима и које су обухваћене расцепом унутрашње еластичне ламине [Takayanagi и сар., 1972]. Иако тачна улога ових структура у подешавању артеријског притиска није у потпуности разјашњена, изгледа да ове структуре помажу подешавање протока крви механизмом стреса који изазива притисак флуида. Овај стрес је кључан физиолошки фактор како у развоју атеросклерозе тако и у компензаторној артериогенези [Heil и сар., 2006; Schaper и Scholz, 2003]. Циркумферентна оријентација глаткомишићних ћелија, налик сфинктеру, на местима гранања може бити повезана са регулацијом отпора артеријског прилива.

Код интракранијалних артерија без патолошких процеса, глатке мишићне ћелије чине 72% *ТМ*, док се код интракранијалне атеросклерозе или хроничне хипертензије овај проценат знатно мења [Stehbens 1972]. Промене узроковане процесима старења могу се наћи у *ТМ*. Аутономни нерви који се налазе у *ТА* имају везе са субендотелним структурама преко интерцелуларних контаката глаткомишићних ћелија. У оквиру *ТМ*, глаткомишићне ћелије су углавном оријентисане кружно око правца пружања лумена, осим у нивоу бифуркација [Walmsley 1983b]. Суседна колагена и еластична влакна постављена су управно у односу на глаткомишићни слој или паралелно са дугом осом артерије. Танка *ТМ* можданих артерија у поређењу са системским артеријама сматра се да постоји због усклађивања разлика које су у вези са цереброспиналном течношћу која окружује артерије. Број слојева глаткомишићних ћелија у оквиру *ТМ* смањује се дистално. Базална мембрана која је повезана са суседним глаткомишићним ћелијама формира оквир за суседне слојеве *ТI* и *ТА*. Нервна влакна долазе до *ТМ* из *ТА*. Слободно везивно ткиво које је у саставу *ТА*, које окружује аутономна нервна влакна и све структуре зида крвног суда чине вретенасти фиброцити. Сем артерија тврде мождане опне, и мождане артерије немају сопствене крвне судове (*vasa vasorum*). Спољашња површина можданих артерија је у директном контакту са околном цереброспиналном течношћу [Zervas и сар., 1982].

Карактеристике зида можданих артерија код човека обично су описиване код већих можданих артерија или, чешће код артериола можданица. Како се прати *АСI* дистално, бележи се прогресивно нестајање спољне еластичне ламине. Тако у *АСМ*, спољашњој завршној грани *АСI*, постоји релативно мања заступљеност *ТI*, *ТМ* и *ТА* у односу на еквивалентне износе у проксималној *АСI*. Унутрашња еластична ламина *АСМ* је дебља и делимично фенестрована. У поређењу са екстракранијалним

артеријама сличног промера, *АСМ* има *ТА* са мање еластичног ткива и са нешто мало периваскуларних потпорних структура, укључујући одсуство *vasa vasorum* [Clower и сар., 1984].

#### **1.4. Фармаколошки одговори можданих артерија на ендogene и синтетске агенсе**

Ширина лумена артерија зависи од динамичког односа контрактилних и релаксационих механизма у глаткомишићним ћелијама *ТМ*. Васкуларне глатке мишиће контролишу медијатори које луче симпатички нерви и васкуларни ендотел, као и циркулишући хормони [Rembold 1992; Rang и сар., 2007].

Артерије човека, али и неких других врста, реагују различито на исте агенсе у различитим деловима васкуларног корита. Врста васкуларног одговора зависи од распореда специфичних рецептора на одређеном делу васкуларног стабла. Брзина дејства зависи од сигналних путева који се активирају након стимулације рецептора. Спори васкуларни одговори јављају се код оних супстанци које укључују активацију спорих секундарних гласника у свој сигнални пут. Такав секундарни гласник је *G* протеин који се активира приликом спорих артеријских одговора на серотонин, ендотелин 1 и брадикинин [Goodman и сар., 2011].

У табели 1 дат је преглед одговора можданих и већину артерија у другим деловима васкуларног корита човека, на агенсе од интереса (калијум хлорид, норадреналин, серотонин, простагландин  $E_2$ , простагландин  $F_{2\alpha}$ , ендотелин 1, хистамин, ацетилхолин, брадикинин, уридин трифосфат, калцијум јонофор, натријум нитропрусид, папаверин) [Onoue и сар., 1988; You и сар., 1999; Zhao и сар., 2008; Goodman и сар., 2011].

Табела 1. Преглед типа и брзине дејства агенаса на мождане и већину других артерија човека.

	Мождане артерије	Друге артерије	Дејство
Калијум хлорид	Контракција	Контракција	Брзо
Норадреналин	Контракција	Контракција	Брзо
Серотонин	Контракција	Контракција	Споро
Простагландин $E_2$	Контракција	Релаксација	Брзо
Простагландин $F_{2\alpha}$	Контракција	Релаксација	Брзо
Ендотелин 1	Контракција	Контракција	Споро
Хистамин	Контракција код артерија већег калибра; Релаксација код 3–5. низа грана	Релаксација	Брзо
Ацетилхолин	Релаксација	Релаксација	Брзо
Брадикинин	Релаксација	Релаксација	Споро
Уридин трифосфат	Релаксација у вишим дозама и код артерија већег калибра; Контракција у мањим дозама и код артерија мањег калибра	Контракција	Брзо
Калцијум јонофор	Релаксација	Релаксација	Брзо
Натријум нитропрурид	Релаксација	Релаксација	Брзо
Папаверин	Релаксација	Релаксација	Брзо

#### 1.4.1. Механизам контракције глатких мишићних ћелија

Контракцију глатких мишића покреће јоном калцијума ( $Ca^{2+}$ ) посредована промена у дебелом филаментима, док код попречно–пругастих мишића  $Ca^{2+}$  утиче на контрактилне промене у танким филаментима. Као одговор на специфичне стимулусе у глатким мишићима, интрацелуларна концентрација  $Ca^{2+}$  се повећава, а онда јони  $Ca^{2+}$  стварају комплекс са киселим протеином калмодулином. Овај комплекс активира киназу лаког ланца миозина након чега се фосфорилише лаки ланац миозина. Цитосолни  $Ca^{2+}$  се повећава тако што се  $Ca^{2+}$  ослободи из интрацелуларних депоа (саркоплазматског ретикулума) или тако што  $Ca^{2+}$  уђе у ћелију из екстрацелуларног простора кроз  $Ca^{2+}$  канале (рецептор–зависне  $Ca^{2+}$  канале). Агонисти, везујући се за



ове рецепторе, а који су даље повезани за хетеротримерним *G* протеином, стимулишу активност фосфолипазе *C*. Овај ензим је специфичан за мембрански липидни фосфатидилинозитол 4,5–бифосфат који катализује формирање два потентна секундарна гласника: инозитол трифосфат ( $IP_3$ ) и диацилглицерол (*DAG*). Везивање  $IP_3$  за рецепторе на саркоплазматском ретикулуму узрокује ослобађање  $Ca^{2+}$  у цитосол. Уз  $Ca^{2+}$ , *DAG* активира протеин киназу *C* (*PKC*), која фосфорилише специфичне циљне протеине. Постоји неколико изоензима *PKC* у глаткој мускулатури и свака је ткивно специфична (нпр. васкуларна, матерична, цревна). У многим случајевима, *PKC* има ефекте који стимулишу контракцију попут фосфорилације *L*-типа  $Ca^{2+}$  канала или неких других протеина који регулишу процесе контракција. Форбол естри, група синтетичких једињења познати су као активатори *PKC*, oponaшају деловање *DAG* и изазивају контракције глатких мишића. *L*-тип  $Ca^{2+}$  канала (волтажно–зависни  $Ca^{2+}$  канали) у мембрани се отварају као одговор на деполаризацију мембране изазвану истезањем глатких мишићних ћелија [Trybus 1991; Rembold 1992; Webb 2003].

#### **1.4.2. Механизам релаксације глатких мишићних ћелија**

Релаксација глатких мишићних ћелија настаје било као резултат уклањања контрактилног надражаја или директним деловањем супстанце која стимулише инхибицију контрактилног механизма. Процес релаксације је завистан од смањења концентрације интрацелуларног  $Ca^{2+}$  и повећања фосфатазне активности киназе лаког ланца миозина. Механизми који уклањају интрацелуларни  $Ca^{2+}$  и/или повећавају фосфатазну активност киназе лаког ланца миозина могу да се измене под одређеним околностима и тиме доприносе абнормалном одзиву глатких мишића [Morgan 1990; Somlyo и сар., 1999].

Смањење интрацелуларне концентрације активатора  $Ca^{2+}$  изазива релаксацију ћелија глатких мишића. Неколико механизма укључено је у уклањање цитосолног  $Ca^{2+}$ , а укључују саркоплазматски ретикулум и плазма мембрану. Увлачење  $Ca^{2+}$  у саркоплазматски ретикулум зависи од хидролизе аденозин трифосфата (*ATP*). Када је *Ca*, *Mg*–*ATP*–аза саркоплазматског ретикулума фосфорилизована, везује два  $Ca^{2+}$  јона, које потом транслоцира на страну лумена саркоплазматског ретикулума и ту их отпушта. Јон магнезијума ( $Mg^{2+}$ ) је неопходан за активност ензима. Он се везује за каталитичко место *ATP*–азе и посредује у реакцији.

Плазма мембрана такође има  $Ca$ ,  $Mg$ - $ATP$ -азу, чиме омогућује додатни механизам за смањење концентрације  $Ca^{2+}$  у ћелији. Овај ензим се разликује од оног у саркоплазматском ретикулуму по томе што има аутоинхибиторни домен за који може да се веже калмодулин, узрокујући стимулацију  $Ca^{2+}$  пумпе у плазма мембрани. На плазма мембрани налазе се и  $Na^+/Ca^{2+}$  пумпе које учествују у смањењу интрацелуларног  $Ca^{2+}$  [Trybus 1991; Rembold 1992].

Неки агенси, међу којима су неки од продуката процеса запаљења и агрегације тромбоцита (хистамин, брадикинин, пурины, тромбин) остварују део свог дејства преко стимулације продукције ендотелног фактора релаксације ( $EDRF$ ). Овај фактор су открили Furchgott и сар. [1980] када су доказали да је очуван ендотел неопходан да би ацетилхолин изазвао релаксацију васкуларног зида. Ендотел је познат по модулацији аутономних и хормонских ефеката на контрактилност крвних судова. Као одговор на различите вазоактивне ил чак и физичке стимулусе, ендотел отпушта вазорелаксантну супстанцу кратког дејства која је названа  $EDRF$ , која је по хемијском саставу азот моноксид ( $NO$ ).  $NO$  дифундује врло брзо ка слоју испод ендотела и изазива релаксацију глатких мишића активацијом солубилне форме гуалинат циклазе, чиме се изазива повећање концентрације цикличног гуанозин монофосфата ( $cGMP$ ) [Goodman и сар., 2011].

Ендотел зависна релаксација крвних судова у одговору на неке медијаторе (ацетилхолин, али и брадикинин) може да се одржи и у случајевима потпуне инхибиције синтезе простагландина и  $NO$ . Код овакве релаксације постоји ендотел зависна хиперполаризација васкуларног глатког мишића, а прекида је једна комбинација  $Ca^{2+}$ -зависних блокатора калијумових канала, али не и њихово појединачно дејство или комбинација сличних блокатора. Овакво хиперполаришуће и релаксантно дејство последица је дејства ендотелног хиперполаришућег фактора ( $EDHF$ ) [Rang и сар., 2007].

#### **1.4.3. Дејство калијума на моздане артерије**

Подизање екстрацелуларне концентрације јона калијума ( $K^+$ ) за око  $20 \text{ mmol/L}$  или више контрахује крвне судове, укључујући и моздане артерије различитих сисара (табела 1). Контракција је изазвана повећаним приливом  $Ca^{2+}$  кроз ћелијске мембране преко волтажно-зависних канала. Међутим, мало повећање екстрацелуларне концентрације  $K^+$  за  $5\text{--}10 \text{ mmol/L}$  изазива пролазну релаксацију што се дешава уз

хиперполаризацију можданих артерија [Toda 1974; Harder 1980; Toda 1985]. Овакви одзиви артерија могу да изостану снижавањем екстрацелуларног  $Na^+$ , чиме се сугерише да је  $Na^+$  пумпа укључена у овај процес (слика 2). Овај одговор релаксацијом је јачи код можданих артерија у односу на друге периферне артерије пса [Toda 1976]. Продужена релаксација која није била зависна од механизма  $Na^+$  пумпе описана је код задње мождане артерије пацова [McCarron и Halpern, 1990], при чему повећана осмоларност може бити укључена у релаксацију као васкуларни одговор [Toda и сар., 1992].

#### **1.4.4. Дејство норадреналина на мождане артерије**

Мождане артерије различитих сисара, укључујући и човека [Toda и Fujita, 1973; Shibata и сар., 1975], реагују на норадреналин (NA) и адреналин и то контракцијом која је зависна од концентрације супстанце (табела 1, слика 2). Величина максималне контракције узроковане NA већа је код можданих артерија човека, мајмуна [Toda 1983] и мачака [Hamel и сар., 1988] у односу на мождане артерија пса [Toda 1983] и говеда [Ayajiki и Toda, 1990]. Контракције које су индуковане аминима знатно су мање код можданих артерија него код феморалне, мезентеријалних и бубрежних артерија. Однос максималне контракције можданих и мезентеричних артерија код људи и мајмуна је 1 : 2, код паса 1 : 5, а код пацова 1 : 3,6 [Toda 1983, Hogestatt и Andersson, 1984]. Слични резултати су примећени када се мождане артерије стимулишу адреналином [Bevan 1981; McCulloch и Edvinsson, 1984].

Контракција индукована NA инхибирана се  $\alpha$ -адренорецепторским антагонистима. Постоје 2 подврсте адренорецептора, а њихова улога у васкуларном одзиву је одређена употребом  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецептор агониста и антагониста. Резултати оваквих истраживања указали су на то да је  $\alpha_1$ -адренорецептор подтип рецептора који учествује у контракцији можданих артерија код примата [Toda 1983]. Адренорецептор  $\alpha_1$ - подтипа остварује ефекте преко фосфолипазе C тако што ослобађа интрацелуларни  $Ca^{2+}$  [Rang и сар., 2007].

Код можданих артерија говеда,  $\alpha_1$ -адренорецептор посредована контракција је већа у ростралном региону него у каудалном, док је  $\beta_1$ - посредована релаксација уочена у каудалном региону [Ayajiki и Toda, 1990]. Хетерогеност у одговору на NA код различитих можданих артерија мачака, такође је описана од Hamel и сарадника [1988].

Контракције изазване NA су веће код можданих артерија младунаца јапанских мајмуна (3–4 недеље старости) [Toda 1991] и превремено или новорођених бабуна

[Hayashi и сар., 1984] у односу на исте код одраслих. Контракције можданих артерија изазване NA не разликују се код одраслих паса старих 2 године и код оних старих 12 година [Shimizu и сар., 1986].

Мождане артерије имају периваскуларну мрежу норадренергичних нервних влакана која су потврђена хистохемијском флуоресцентном методом [Bevan и сар., 1980; McCulloch и Edvinsson, 1984]. Она садрже NA у количини сличној оној која се налази код других периферних артерија [Dalske и сар., 1974]. Разлог за могућу релативну неосетљивост на стимулацију адренергичког нерва може се објаснити ниском осетљивошћу на NA и широком синаптичком пукотином [Rowan и Bevan, 1983], у поређењу са оном код осталих периферних артерија које одговарају на електричну стимулацију умереном  $\alpha$ -адреноцептор-посредованом контракцијом.

С друге стране, мождане артерије зеца, овце [Duckles и сар., 1977] и младунаца мајмуна [Toda 1991] одговарају на стимулацију умереном контракцијом, која је посредована активацијом  $\alpha$ -адреноцептора.

#### **1.4.5. Дејство серотонина на мождане артерије**

Серотонин (5-хидрокситриптамиин – 5-HT) условљава дозно зависну контракцију можданих артерија човека (табела 1) [Toda и Fujita, 1973; Edvinsson и сар., 1978; Forster и Whalley, 1982; Parsons и сар., 1989], мајмуна, бабуна [Sahlin и сар., 1990] пса [Toda и Fujita, 1973; Frenken 1989, Connor и Feniuk, 1989], мачке [Hamel и сар., 1989], краве [Wendling и Harakal, 1987], козе [Marin и сар., 1981], зеца [Parsons и Whalley, 1989] и пацова [Chang и Owman, 1987]. Контракције су знатно веће од оних изазваних NA [Toda и Fujita, 1973; Forster и Whalley 1982]. Ендотел зависна релаксација, која је описана као резултат активације 5-HT<sub>1</sub> рецептора код коронарних артерија свиње и пса [Cocks и Angus, 1983], није описана код можданих артерија. Студија на базиларној артерији зеца преконтрахованој хистамином указује да је 5-HT индукована додатна контракција делимично ендотел-зависна и да може бити посредована метаболитом арахидонске киселине који се ослобађа посредством активације 5-HT<sub>1</sub> рецептора у ендотелу [Seager и сар., 1992]. Насупрот томе, контракције можданих артерија пса се појачавају по уклањању ендотела [Connor и Feniuk, 1989]. Још увек није утврђено да ли се ендотелни фактор релаксације (EDRF) ослобађа током дејства 5-HT. Контракција можданих артерија мачке је независна од ендотела [López de Pablo и сар., 1991]. Истраживања контракције можданих артерија

коза изазване помоћу 5-HT сугеришу да 5-HT делује индиректно на  $\alpha$ -адреноцепторе тако што ослобађа норадреналин из адренергичких нерава [Marin и сар., 1981]. Међутим, код можданих артерија других сисара, овакво индиректно дејство није описано. Сматра се да контракције можданих артерија изазване 5-HT потичу од повећаног прилива  $Ca^{2+}$  кроз рецептор-зависне канале и повећаног ослобађања  $Ca^{2+}$  из интрацелуларних депоа (слика 2). Сматра се и да стварање DAG и последична активација протеин киназе C представљају важан чиниоц у процесу контракције можданих артерија зеца узроковане 5-HT [Clark и Garland, 1991]. Природа система секундарних гласника који узрокују контракцију одражава природу субтипова рецептора.

Контракција можданих артерија индукована 5-HT дешава се преко 5-HT<sub>1</sub> и 5-HT<sub>2</sub> подтипа рецептора код пса, мачке и пацова или искључиво преко подтипа 5-HT<sub>1</sub>, код човека и зеца [Parsons и Whalley 1989; Hamel и Bouchard, 1991; Seager и сар., 1992]. Hamel и Bouchard [1991] су анализирали механизам контракције индуковане 5-HT употребом многих агониста и антагониста на артериолама можданица човека и закључили да 5-HT<sub>1</sub> рецептор, највероватније 5-HT<sub>1D</sub> подтип, посредује у вазоконстрикцији. Механизам који би почињао активацијом 5-HT<sub>3</sub> рецептора је искључен, јер 5-HT<sub>3</sub> антагонисти не мењају артеријски одговор. 5-HT рецептори су класификовани као 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>4</sub>, при чему је 5-HT<sub>1</sub> додатно подељен на подтипове A-D [Schmidt и Peroutka, 1989]. Селективни агонисти и антагонисти многих од ових подтипова рецептора још нису детаљно испитани.

#### **1.4.6. Дејство простагландина на мождане артерије**

Простагландин (PG) F<sub>2</sub> $\alpha$  контрахује мождане артерије човека (табела 1) [Tanishima 1983], мајмуна [Sahlin и сар., 1990], бабуна [Toda 1990b], пса [Toda и Miyazaki, 1978; Toda 1990b] и мачке [Uski 1988]. Код можданих артерија пса које су преконтраховане помоћу 5-HT, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  у ниским концентрацијама ( $5 \times 10^{-9} - 10^{-7} \text{ mol/L}$ ) узрокује релаксацију, за коју се сматра да настаје углавном због ослобађања PGI<sub>2</sub> [Toda и сар., 1988b]. PGA<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub> узрокују контракцију код можданих артерија пса [Toda и Miyazaki, 1978], мајмуна [Тода, 1990b], мачке [Uski и Andersson, 1984] и пацова [Lai и сар., 1988], док PGI<sub>2</sub> изазива релаксацију можданих артерија човека [Von Holst и сар., 1982] и пса [Тода, 1980].

$PGD_2$  изазива контракцију можданих артерија пса [Toda 1982a], мајмуна [Toda 1990b] и човека [White 1987].

Контракције можданих артерија изазване  $PG$  су знатно слабе, али се не прекидају излагањем артерија медијуму без  $Ca^{2+}$  [Hayashi и Toda, 1977; Uski и Andersson, 1984; Toda и сар., 1988b]. Прилив  $Ca^{2+}$ , вероватно преко рецептор–зависних канала [Toda и Onoue, 1988] и ослобађање  $Ca^{2+}$  из интрацелуларних депоа вероватно су укључени у процес контракције. Испитивањем изолованих ћелија ендотела можданих капилара човека, доказано је да се  $PGF_2\alpha$  и  $PGE_2$  стварају у ћелијама ендотела и да се њихова синтеза појачава додавањем  $PGD_2$  (слика 2) [Spatz и сар., 1993].

$PGH_2$  контрахује мождане артерије пса и човека, али опушта бубрежне, коронарне и мезентеричне артерије пса.  $PGH_2$  индукована контракција се мења у релаксацију артерија уклањањем ендотела. Стога, чини се да се вазоконстрикторни  $PG$  стварају углавном у ендотелу. Различити типови васкуларног одговора на  $PGH_2$  код можданих у односу на остале периферне артерије (контракција vs. релаксација) објашњава се чињеницом да ензими који стварају вазоконстрикторне  $PG$  доминирају у можданим артеријама у односу на периферне артерије, над оним ензимима који синтетишу вазодилаторне  $PG$ , посебно  $PGI_2$  [Toda 1980; Toda и сар., 1988a].

#### **1.4.7. Дејство ендотелина на мождане артерије**

Ендотелин ( $ET$ ) је врло потентан вазоконстрикторни пептид који је идентификован 1988. године у култури ендотелних ћелија (табела 1) [Yanagisawa и сар., 1988]. Описане су три врсте ендотелина:  $ET-1$ ,  $ET-2$  и  $ET-3$ , као и две врсте ендотелинских рецептора:  $ET_A$  који се углавном налази у глатким мишићима [Arai и сар., 1990] и  $ET_B$  [Sakurai и сар., 1990] који се углавном налази у ендотелу.

Мождане артерије изоловане од пса [Saito и сар., 1991], мачке [Jansen и сар., 1989], краве [Suzuki и сар., 1990] и пацова [Edwards и Trizna, 1990] реагују на  $ET$  у концентрацијама нижим од  $10^{-11}$  mol/L и то константном контракцијом (слика 2). Понављано испирање препарата изоловане артерије не опушта у потпуности контраховану артерију, а брзо се развија и тахифилаксија [Saito и сар., 1991]. Уклањање ендотела чини осетљивим глатке мишиће на  $ET$  код можданих артерија мачке [Kauser и сар., 1990]. Код средње мождане артерије пацова, екстралуминална апликација  $ET$  доводи до јаче и дуготрајније контракције, у односу на одговор који артерија даје на

интралуминално апликован *ET* чиме се наговештава важна функција ендотела као препреке за дифундовање *ET* [Ogura и сар., 1991].

Контракција изазвана *ET* је веома зависна од екстрацелуларног  $Ca^{2+}$  и посредована је  $Ca^{2+}$  који пролази кроз дихидропиридин–зависне канале [Saito и сар., 1991; Salom и сар., 1991; Encabo и сар., 1992]. Контракција индукована *ET-1* може да се редукује помоћу инхибитора *PKC* код можданих артерија говеда [Encabo и сар., 1992]. Рецептори *ET<sub>A</sub>* посредују у контракцији, док *ET<sub>B</sub>* рецептори, које на периферији стимулише *ET-3*, може да учествује у ослобађању вазоактивних супстанци из ендотела, попут *EDRF* и *PGI<sub>2</sub>*, што је доказано код можданих артерија *in vivo* [Armstead и сар., 1989; Faraci 1989] и код других артерија на периферији, али не и у изолованим можданим артеријама.

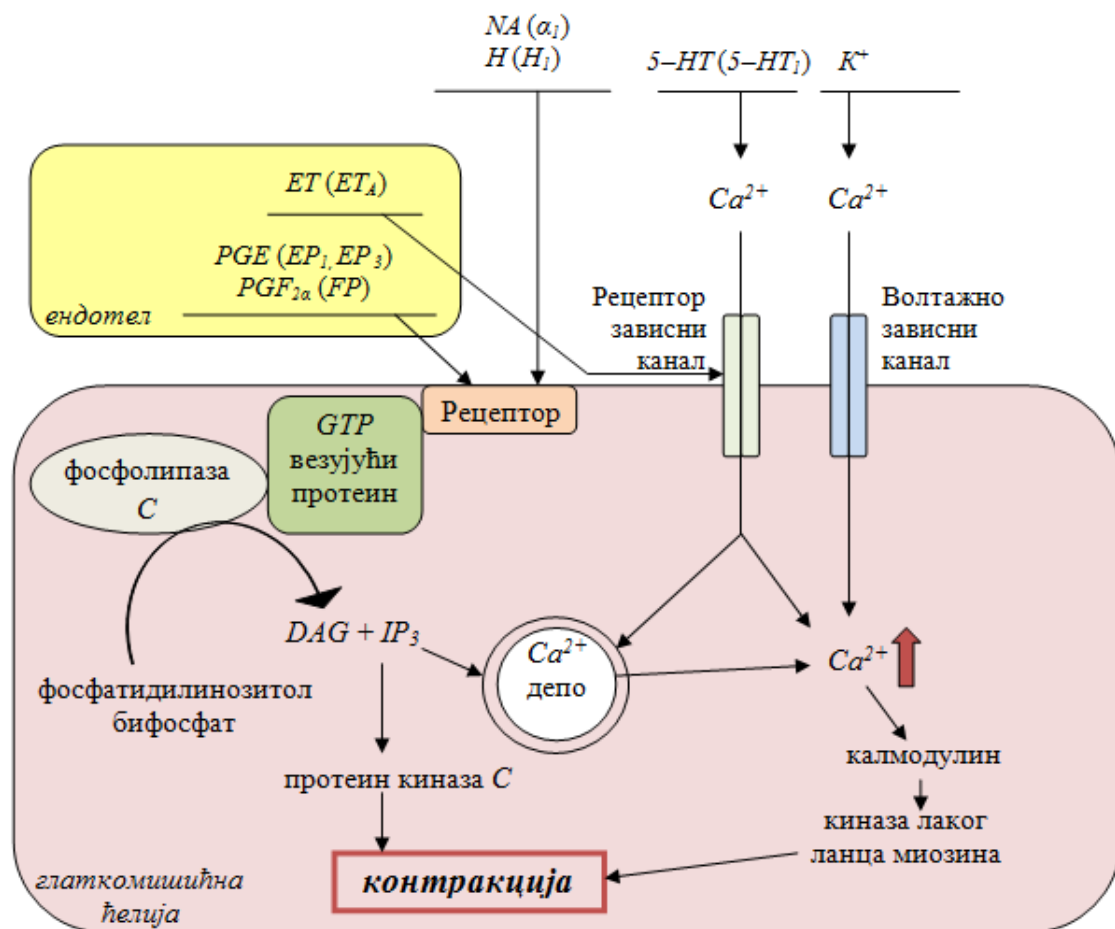
Патофизиолошка улога *ET* још увек није детаљно утврђена, иако је могућа улога код можданог и коронарног вазоспазма, хипертензије, кардиоваскуларне хипертрофије итд.

#### **1.4.8. Дејство хистамина на мождане артерије**

Изоловане мождане артерије мачке [Edvinsson и сар., 1983], зеца [Ohashi и сар., 1983; Sercombe и сар., 1986], краве [Suzuki и сар., 1991], козе [Miranda и сар., 1992] и заморца [Chang и сар., 1988] одговарају на хистамин (*H*) контракцијом. Код пса *H* контрахује главно стабло средње мождане артерије али опушта артерије из другог или трећег низа гранања [Toda и сар., 1984]. Главно стабло средње мождане артерије човека одговара на *H* интензивном контракцијом, док од трећег до петог низа грана релаксира (табела 1) [Toda 1990a]. Артерије човека и зеца се јаче контрахују ако је ендотел уклоњен [Sercombe и сар., 1986; Toda 1990a], вероватно због уклањања фактора релаксације коју изазива сам *H* путем ослобађања *EDRF* [Furchgott и Zawadzki, 1980]. Међутим, уклањање ендотела не мења интензитет контракције можданих артерија паса. Контракција индукована *H* код артерија различитих сисара, укључујући човека, мајмуна, пса, мачку и козу, није ослабљена у случајевима оштећеног ендотела чиме се сугерише учешће хистаминских *H<sub>1</sub>* рецептора у субендотелним ткивима, могуће у слоју глатког мишића (слика 2). Експерименти са агонистима *H<sub>1</sub>* рецептора подржавају ову хипотезу. С друге стране, *H* узрокована контракција можданих артерија мачке умањује се уклањањењем оба горња вратна симпатичка ганглиона, што указује на индиректно учешће адренергичких механизма [Marco и сар., 1980]. Стимулација *H<sub>2</sub>* рецептора код

можданих артерија пса, мајмуна и човека [Toda и сар., 1984; Toda 1990a] и  $H_3$  рецептора средње мождане артерије код зеца [Ea–Kim и Oudart, 1988; Ea–Kim и сар., 1992] доводи до релаксације, чији се ефекат ублажава контракцијом посредованом  $H_1$  рецепторима.

Контракције индуковане  $H$  јачају са старошћу што је доказано на анималном моделу код можданих артерија паса старости 2 – 12 година [Shimizu и сар., 1986]. Механички одговор и отпуштање  $NA$  изазвано стимулацијом адренергичког нерва код можданих артерија козе повећани су дејством  $H$ , вероватно преко активације  $H_1$  рецептора [Miranda и сар., 1992]. Реакција базиларне артерије на  $H$  у виду контракције је само селективно могућа код наследно хиперлипидемичних кунућа [Stewart–Lee и Burnstock, 1991].



Слика 2. Механизам вазоконстрикције можданих артерија на поједине агенсе [Toda и Okamura, 1993].



#### 1.4.9. Дејство ацетилхолина на моздане артерије

Улога ендогено ослобођеног или егзогено додатог ацетилхолина (*ACh*) је наглашено вазорелаксантна (табела 1). Претпоставља се да се холинергијска вазорелаксантна инервација скелетних мишића активира као део одбрамбене реакције код мачке и пса [Bulbring и Burn, 1935; Folkow и Uvnas, 1948; Zimmerman 1968], док је код примата њена улога у опуштању васкуларних канала приликом напора наглашена [Schramm и сар., 1971]. Егзогени *ACh*, за разлику од ендогеног има индиректни ефекат, који се приписује *EDRF*. Ослобађање *EDRF* са површине унутрашњег слоја артерије, и то под дејством *ACh* из завршетака већине нервних влакана у регији адвентиција–медија васкуларног зида, не подржава хипотезу директне нервне холинергијске регулације (слика 3). Уместо тога, доводи се у питање неуролошки значај приликом васкуларне релаксације посредством *ACh*. Подршка за класификацију *ACh* као вазорелаксанта била је чињеница да *ACh* ињекцијом или инфузијом у општу циркулацију доводи до вазорелаксације, мада је овај ефекат последица опуштања скелетних мишића у регији и није заснован на директном утицају холинергичке инервације, већ на деловању *EDRF* [Furchgott 1982].

Идеја да је *ACh* који отпуштају нервни завршеци констриктор крвних судова, није озбиљно схваћена од већине истраживача кардиоваскуларне регулације. Доказано је да је констрикција великих артерија *in vitro* под дејством *ACh* заправо последица поремећаја ендотела и губитка *EDRF*. Ацетилхолин заиста има улогу вазоконстриктора код неких сисара и као такав, има главну улогу у неурорегулацији циркулације, а његова главна функција је вазоконстрикција коронарних артерија и изазивање спазма [Dale 1965].

Моздане артерије неких врста имају хистолошки густу холинергичку инервацију [Lee и сар., 1978; Florence и Bevan, 1979]. Углавном *ACh* шири моздане артерије мачке *in vitro*, али у одсуству ендотела као одговор бележена је само вазоконстрикција, што указује на улогу *TM*. По мишљењу неких аутора, неурогено отпуштен *ACh* треба да изазове вазоконстрикцију мозданих артерија пре него релаксацију, што је у вези са локацијом отпуштања *ACh* у *TA*, која је ближа *TM* у односу на ендотелне рецепторе. Тумачење нервних одговора компликује се вероватно присуством нехолинергичких трансмитера који имају улогу у вазорелаксацији [Lee 1980; Toda 1982c; Lee 1982]. Иако егзогени *ACh* контрахује моздане артерије мачке после уклањања *PI*, одговор на стимулацију холинергичких нерава наставља да буде

релаксација артерија [Bevan и сар., 1982]. Мождане артерије узете од прерано рођених и новорођених бабуна показују продужене контракције на *ACh*, иако су забележени само мали вазоконстрикторни одговори можданих артерија одраслих бабуна [Hayashi и сар., 1984].

#### 1.4.10. Дејство брадикинина на мождане артерије

Дејство брадикинина (*BK*) на васкуларне препарате познато је да зависи од многих фактора, укључујући: тип кининских рецептора који су присутни у ткиву [Regoli и Barabe, 1980]; диспозиционих фактора, посебно ензима попут ангиотензин конвертујућег ензима који је присутан на луминалној површини васкуларних ендотелних ћелија свих крвних судова који су до сада истражени [Caldwell и сар., 1976; Ryan и сар., 1976]; и могућег ослобађања других ендогених медијатора у ткивима [Furchgott 1983].

Претходне студије су показале да мождане артерије мачке [Toda 1977; Wahl и сар., 1983] и зеца [Toda 1977] показују *in vitro* рекласацију на дејство *BK* и то преко активирања  $B_2$  рецептора [Whalley и сар., 1983; Whalley и Wahl, 1983a] и да је ангиотензин конвертујући ензим присутан код ових можданих артерија, али да је важан за конверзију ангиотензина I (*A I*) у ангиотензин II (*A II*), али не и за разградњу *BK* [Whalley и Wahl, 1983a, 1983b]. Пошто *BK* може да има значајан ефекат на мождану хемодинамику и функцију крвно–мождане баријере [Kamitani и сар., 1985a, 1985b; Wahl и сар., 1986] доказано је да изазива релаксацију можданих артерија човека *in vitro* (табела 1) [Тода 1977; Wahl и сар., 1983; Hardebo и сар., 1985].

Базиларна артерија човека на *BK in vitro* реагује релаксацијом која је зависна од концентрације супстанце [Toda 1977]. Брадикинин може да делује на две различите врсте рецептора [Regoli и Barabe, 1980]. Први рецептор ( $B_1$  рецептор) је редак под уобичајеним околностима, али може да се генерише *de novo in vitro* [Regoli и Barabe, 1980; Whalley и сар., 1983a] или *in vivo* [Regoli и Barabe, 1980]. Други рецептор је означен као  $B_2$  и сматра се да посредује у *BK* узрокованој контракцији материце пацова и танког црева морског прасета [Barabe и сар., 1977], хипотензији зеца [Barabe и сар., 1979] и релаксацији различитих *in vitro* препарата васкуларних глатких мишића [Regoli и Barabe, 1980].

Понављање испитивања ефекта различитих концентрација *BK* у двочасовним интервалима у периоду од преко 8 сати, показало је да нема повећања осетљивости

тквива на *BK*, а то је карактеристика тквива која генеришу *B<sub>1</sub>* рецепторе. Коришћењем селективних блокатора доказано је да се васкуларна релаксација добија као одговор везивањем *BK* за *B<sub>2</sub>* рецептор [Regoli и Barabe, 1980]. Постоје докази да код препарата неких артерија *BK* изазива релаксацију тако што изазива ослобађање ендогених простагландина [Vane 1971]. Релаксантни ефекти кинина и *ACh* на базиларну артерију човека *in vitro* посредовани су ослобађањем ендотелног фактора који није простаноидног порекла, већ је *EDRF* (слика 3), што је забележено у широком спектру и других артерија [Furchgott и Zawadzki, 1980; Cherry и сар., 1982].

Други васкуларни ендотелни фактори могу бити важни у регулацији одговора на *BK*, а један од њих је киназа II односно ангиотензин конвертујући ензим и присутан је на површини ендотела [Caldwell и сар., 1976; Ryan и сар., 1976]. Активност попут киназе доказана је биохемијски код можданих артерија говеда [Gimbrone и сар., 1979], међутим, недостатак ефекта инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима приликом одговора на *BK* је доказана код можданих артерија мачке и човека *in vitro* [Wahl и сар., 1983] и препарата неких других крвних судова као што су аорта зеца и каротидна артерија пса [Regoli и Barabe, 1980]. Код базиларне артерије човека присутан је ангиотензин конвертујући ензим и важан је за конверзију *A I* у *A II* али не и за деградацију *BK* [Whalley и сар., 1987]. Све компоненте каликреин–кинин система су идентификовани у различитим можданим областима различитих врста и јасно је да каликреин–кинин систем има значајан утицај на мождану хемодинамику и функцију крвно–мождане баријере [Kamitani и сар., 1985a, 1985b; Unterberg и сар., 1984, 1986; Wahl и сар., 1986]. Свака неравнотежа у интегритету можданих крвних судова, посебно оштећења ендотела (као што је након субарахноидалне хеморагије или трауме мозга), може довести до измењеног одговора на ендогено отпуштање вазоактивних супстанци попут *BK* [Whalley и сар., 1987].

#### **1.4.11. Дејство уридин трифосфата на мождане артерије**

Уридин 5'–трифосфат (*UTP*) и уридин дифосфат (*UDP*) су присутни у тромбоцитима. Код неколико животињских врста, *UTP* је моћан вазоконстриктор можданих артерија, без забележених релаксационих одговора [Urquilla 1978; Laing и сар., 1995].

Приликом испитивања вазомоторних ефеката *UTP* и *UDP* код преконтрахованих изолованих сегмената артерија можданица човека, откривено је да су ови нуклеотиди

снажни, пролазни дилататори у опсегу концентрације  $10^{-7} - 10^{-5} \text{ mol/L}$  у већини проучаваних крвних судова. У вишим дозама јавља се вазорелаксација (табела 1). Уридин монофосфат и уридин су без ефекта на артерије човека. Уклањање ендотела крвних судова условило је контракцију артерија већ на  $3 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ . Досадашњи налази сврставају *UTP* и *UDP* већином у групу ендотел зависних биогених вазодилататора (слика 3). Ово може бити од патофизиолошког значаја у одржању адекватне мождане циркулације у случају дисфункције тромбоцита [Hardebo и сар., 1987].

Механизам дејства *UTP* на мождане артерије боље је описан у случају вазоконстрикторног дејства. Код васкуларних глатких мишићних ћелија, *UTP* се везује за инозитол 1,4,5–трифосфат (*IP<sub>3</sub>*) рецепторе (*IP<sub>3</sub>R*) који модулишу контраховање и релаксацију крвних судова променом  $Ca^{2+}$  сигнализације. Вазоконстрикторни ефекат се постиже увећањем глобалне концентрације интрацелуларног  $Ca^{2+}$  тако што стимулише *IP<sub>3</sub>R*. Код глатких мишићних ћелија можданих артерија, *IP<sub>3</sub>R* активација стимулише и прилив  $Na^+$  што изазива деполаризацију мембране и додатно промовише вазоконстрикцију [Zhao и сар., 2008].

Вазорелаксантно дејство *UTP* остварује стимулацијом пуриноцептора који се налазе на ендотелу. Вазорелаксантно дејство *ACM* пацова постигнуто је ослобађањем *EDRF* концентрацијама мањим од  $10^{-6} \text{ mol/L UTP}$ , док се већим концентрацијама *UTP* вазорелаксација остварује путем ослобађања *EDHF*. Један или више  $K^+$  канала укључено је у *EDHF* посредовану релаксацију можданих артерија [You и сар., 1999].

#### **1.4.12. Дејство калцијум јонофора на мождане артерије**

Калцијум–јонофор (*Ca-i*) изазива релаксацију изоловане *ACM*, *AB* и *ACoP* пса по сличном обрасцу и са сличним величинама васкуларног одговора. Како се релаксација скоро потпуно губи уклањањем ендотела *Ca-i* изгледа да не делује директно на глатке мишићне ћелије атерија. *Ca-i* такође изазива ендотел зависну вазорелаксацију код аорте зеца, код плућних артерија заморца и код коронарних артерија човека. Испитивањем механизма дејства помоћу специфичних блокатора закључено је да *Ca-i* индукује вазорелаксацију посредством искључиво *EDRF* (табела 1, слика 3) [Onoue и сар., 1988].

У већини периферних артерија *Ca-i* узрокује ендотел зависну релаксацију [Vanhoutte и Rimele, 1982–1983; Vanhoutte и сар., 1986]. Ендотел зависна контракција

као одговор на дејство  $Ca^{2+}$  забележена је код аорте корњаче [Miller и Vanhoutte, 1986]. Код АВ пса неки аутори наводе да су забележене и ендотел зависна релаксација и контракција [Katusic и сар., 1984; Katusic и Vanhoutte, 1986; Katusic и сар., 1987].

#### **1.4.13. Дејство натријум нитропрусида на моздане артерије**

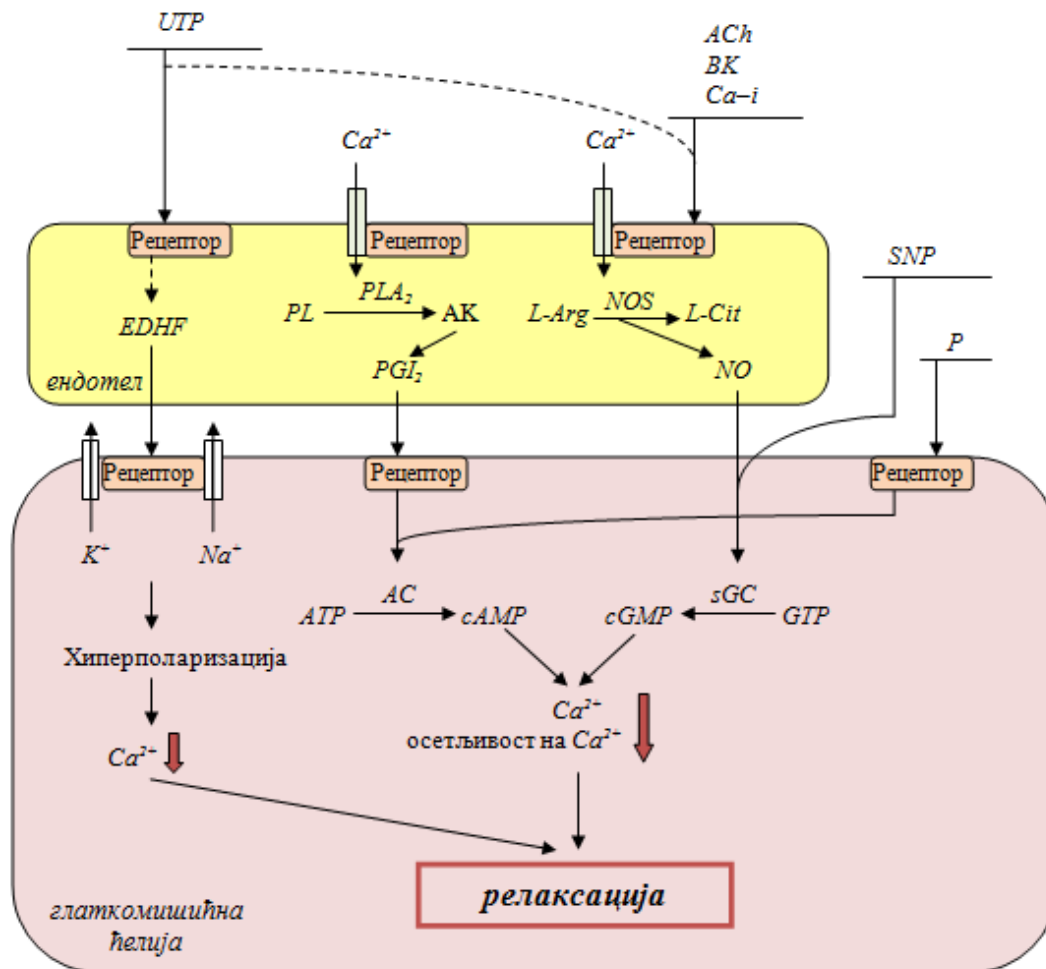
Натријум нитропрусид (*sodium nitroprusside* – *SNP*), блокатор калцијумових канала, користи се за лечење интра– и постоперативне хипертензије и контролу атријалне тахикардије. Његов механизам деловања базира се на способности да блокира инфлукс  $Ca^{2+}$  преко ћелијске мембране и делује независно од ендотела [Thirstrup и Nielsen–Kudsk, 1992]. Својства васкуларних блокатора  $Ca^{2+}$  канала се разликују међу појединачним врстама, али и међу различитим крвним судовима, и потенцијално су дозно зависни [Gürlek и сар., 1997].

На моделу пупчане артерије човека доказано је да је релаксација коју узрокује *SNP* примарно посредована помоћу *cGMP* и да се његово дејство карактерише као субмаксимална релаксација (табела 1, слика 3). Иако је *SNP* донор *NO*, изазива мању релаксацију артерије од самог *NO* [Lovren и Triggle, 2000].

#### **1.4.14. Дејство папаверина на моздане артерије**

Папаверин (*P*) је опијумски алкалоид која опушта више типова глатких мишића [Iguchi и сар., 1992]. Он делује независно од ендотела тако што инхибира фосфодиестеразну активност [Kukovetz и Pösch, 1970] и његов опуштајући ефекат се генерално приписује порасту нивоа интрацелуларног цикличног аденозин монофосфата (*cAMP*) (слика 3).

Папаверин се користи у клиничкој пракси као вазодилататор, пре свега у неурохируршкој и кардиохируршкој пракси, првенствено због тога што изазива максимално опуштање (табела 1) [Christensen и сар., 1991]. Први директан доказ да је дејство *P* зависно од системског напона *L*-типа  $Ca^{2+}$  канала добијен је током испитивања глатких мишићних ћелија душника заморца [Iguchi и сар., 1992]. Ова активност је описана и код глатких мишићних ћелија АВ пацова [Han и сар., 2007].



Слика 3. Механизам вазорелаксације можданих артерија на поједине агенсе [Toda и Okamura, 1998]. PL, фосфолипид; PLA<sub>2</sub>, фосфолипаза A<sub>2</sub>; АК, арахидонска киселина; L-Arg, L-аргинин; L-Cit, L-цитрулин; NOS, азот моноксид синтетаза; AC, аденилат циклаза; sGC, солубилна гуанилат циклаза.

#### 1.4.15. Феномен вазомоције

Вазомоција представља спонтане, ритмичке осцилације васкуларног промера или тонуса које се стварају унутар васкуларног зида и које нису последица откуцаја срца, дисања или спољашњег утицаја нервног система [Nilsson и Aalkjaer 2003; Koenigsberger и сар., 2005; Van Helden и сар., 2006].

Ова појава је први пут описана средином 19. века као необични моторни феномен примећен у периферним васкуларним структурама приликом *in vivo*

проучавања циркулације крила слепог миша [Jones 1852]. Иако је феномен први пут описан као карактеристика вена, након око једног века истраживања, потврђено је да је заједнички и за артерије и за вене. Испитивањем функције васкуларних глаткомишићних ћелија током вазомоције, доказано је да спољашњи фактори као што су нервни импулси, хемијске супстанце и физички фактори (температура и притисак), могу само да модулишу карактеристике вазомоције као што је њена фреквенција, али да се сам феномен односи на унутрашњу специфичност васкуларног зида [Nicoll и Webb, 1955].

Присуство локализованих осцилација у циркулацији у кожи човека сматра се доказом локалних осцилација које немају неурогено порекло. Код хрчка, вазомоција је проучавана на препаратима коже који су узорковани од будних и анестезираних животиња. Вазомоција је забележена на препаратима узетих од будних животиња, али се брзо губила након анестезије пентобарбиталом и хлор–уретаном [Colantuoni и сар., 1984a]. Слично томе, у можданој циркулацији будних зечева јавила се вазомоција која је по анестезирању животиња почела да се губи [Hundley и сар., 1988].

Постоји врло мало података који се односе на физиолошке функције вазомоције. Осцилације протока могу да настану на основу кашњења миогеног одговора. Ако се одговор крвног суда на промене притиска јавља са закашњењем, кратки пулсни притисак може покренути осцилације у тонусу крвних судова [Ursino и сар., 1996]. С друге стране, вазомоција може бити корисна под одређеним условима. Крвни суд са осцилирајућим пречником има већи проток него суд са константним пречником исте просечне ширине. Осцилирајућа контракција може да штеди енергију у односу на константне контракције, али експериментални подаци који подржавају такав став су ретки. Овакав статус даје могућност и да се мишић брзо скрати, чиме је способан да брзо реагује на неурогене команде [Meyer и сар., 2002].

Једна од најинтересантнијих тврдњи је да је вазомоција корисна за оксигенацију ткива, нарочито у ситуацијама када је перфузија критично ограничена. Основа ове тврдње долази из теоријског модела који сугерише да периоди високог протока уз ниске фреквенције осциловања, као што су током спороталасне вазомоције типичне за проксималне артериоле, омогућавају даљу дифузију кисеоника ка капиларима. Тако, у фазама критичне перфузије, кисеоник постаје хомогено дистрибуиран и мање ткива је изложено веома ниском нивоу кисеоника [Tsai и Intaglietta, 1993]. Међутим, недавна теоријска анализа тврди да вазомоција може да побољша оксигенацију ткива само при ниским концентрацијама миоглобина, што указује на то да вазомоција има ограничен

утицај на оксигенацију мишића [Goldman и Popel, 2001]. Даљом анализом утицаја вазомоције на оксигенацију ткива, испитивани су перфундовани задњи удови пацова и праћено је метаболичко стање ткива. Када је смањена перфузија, вазомоција је индукована у већини мишићних препарата. Поређењем препарата са и без вазомоције, закључено је да вазомоција побољшава проток крви у суседним ткивима (кожи, поткожном ткиву и периосту). По томе, вазомоција може да буде од мање важности за мишиће (са високим ћелијским капацитетом за кисеоник), а од већег значаја за суседна ткива. Овај резултат наизглед указује да је проток преусмерен од мишића ка другим ткивима, али би могао да значи и да када је вазомоција присутна, артеријски тонус је већи у мишићима него када вазомоције нема [Rücker и сар., 2000].

Неки теоријски модели су конструисани у погледу улоге вазомоције у функцији капилара, нарочито у одржању ниског интерстицијалног притиска и константог протока перикапиларне течности. Ови модели до сада нису дали јасна предвиђања, али изгледа да вазомоција може снажно да утиче на капиларну размену. На жалост, за сада су закључци ових теоријских студија добили мало експерименталних потврда [Iida 1990; Tsai и Intaglietta, 1993].

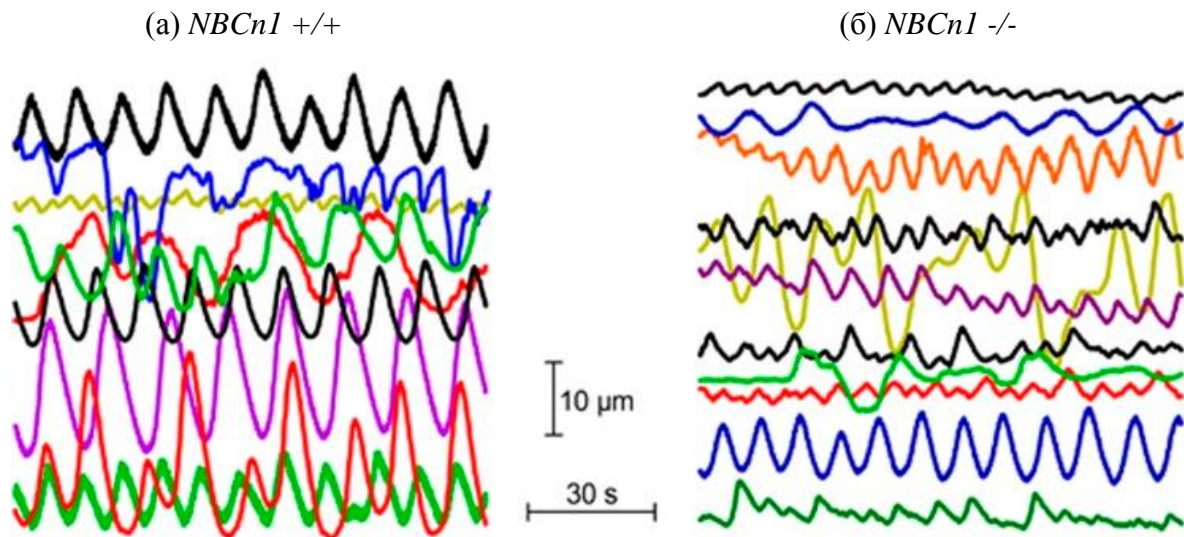
Претпостављало се да је електрична активност која управља вазомоцијом предвођена специфичним пејсмејкерским ћелијама које се налазе у близини рачви крвних судова [Colantuoni и сар., 1985; Goligorsky и сар., 1995]. Овај концепт је подржан доказом повећане густине  $L$ -типа калцијумових канала на површини васкуларних глатких мишићних ћелија и ширења повећања интрацелуларног  $Ca^{2+}$  од васкуларних рачви ка другим деловима васкуларног стабла, а све то је праћено  $KCl$  деполаризацијом [Goligorsky и сар., 1995]. С друге стране, било је врло мало доказа о ћелијама налик глаткомишићним ћелијама које имају посебне морфолошке или биофизичке карактеристике и које у васкуларном зиду могу да имају функцију пејсмејкера [Roberts 1991; Lee 1995], налик ћелијама сличним Кахаловим (*Cajal like cells*) у цревима [Ördög и сар., 1999]. Међутим, Кахалове ћелије су идентификоване у портној вени [Povstyan и сар., 2003], остављајући интригантну могућност да неке ћелије у зиду крвног суда имају веће шансе да управљају вазомоцијом. Да би овако нешто било истинито, вазомоција би требала да почне из истог места у васкуларном зиду или из исте позиције изолованог крвног суда кад год је покренута. Због брзог ширења електричног сигнала (највероватније  $> 1 \text{ cm/s}$ ), експериментално је тешко одредити да ли се то дешава и нажалост, још увек није доказано. Неке студије су доказале да је мало



вероватно да вазомоција почиње са фиксног пејсмејкера [Fujii и сар., 1990а; Gustafsson 1993].

Пропагација вазомоције условљена је променом мембранског потенцијала на глаткомишићним ћелијама које су повезане у физиолошки исту електричну фазу посредством пукотинастих спојева, *Cx 37*, *Cx 40*, *Cx 43* и хлоридних канала. Синхрона деполаризација условљава синхрони инфлукс  $Ca^{2+}$  у ћелије и тако ствара усклађену ритмичку контракцију. Сем тога, дешава се и ослобађање  $Ca^{2+}$  из саркоплазматског ретикулума у присуству довољне количине *cGMP* [Matchov и сар., 2004; Jacobsen и сар., 2007а, 2007б, 2008; Boedtkjer и сар., 2008].

Карактеристике вазомоције су условљене различитим факторима, међу којима је и *pH* вредност. Новија истраживања на *knockout* мишевима код којих је испитивана вазомоција на препаратима *АСМ*, доказала су да је вазомоција била спорија и мање амплитуде код мишева који су имали мутацију гена (*NBCn1*) за котранспортер  $Na^+/HCO_3^-$  јона због чега су развијали интрацелуларну ацидификацију (слика 4) [Thomsen и сар., 2014].



Слика 4. Карактеристике вазомоције код мишева без мутације (а) и са мутацијом (б) гена (*NBCn1*) за котранспортер јона који регулишу *pH* вредност [Thomsen и сар., 2014].

## 2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

С обзиром на чињеницу да је у појединачним случајевима доказано присуство прекобројне васкуларне компоненте задњег сегмента *CAC*, циљеви истраживања су:

1. да се утврди учесталост појаве прекобројне артерије задњег сегмента *CAC*;
2. да се испита пол као биолошки фактор који утиче да се прекобројна артерија задњег сегмента чешће јавља;
3. да се прикаже спољна морфологија задњег сегмента *CAC* случајева са прекобројном артеријом задњег сегмента *CAC*;
4. да се утврде васкуларни фактори задњег сегмента *CAC* који утичу да се прекобројна артерија чешће јавља;
5. да се морфометријском анализом утврде макроморфолошке карактеристике прекобројне артерије задњег сегмента *CAC*;
6. да се морфометријском анализом утврде макроморфолошке карактеристике других артерија задњег сегмента *CAC* у случају појаве прекобројне артерије задњег сегмента *CAC*;
7. да се дескриптивном и морфометријском анализом утврде микроморфолошке карактеристике прекобројне артерије задњег сегмента *CAC*;
8. да се утврде карактеристике васкуларног одговора прекобројне артерије у односу на остале артерије задњег сегмента *CAC* на вазоконстрикторе: *KCl*, *ET-1*, *NA*, *PGE<sub>2</sub>*, *PGF<sub>2α</sub>*, *5-HT* и *H*;
9. да се утврде карактеристике васкуларног одговора прекобројне артерије у односу на остале артерије задњег сегмента *CAC* на вазорелаксанте: *ACh*, *BK*, *UTP*, *Ca-i*, *SNP* и *P*;
10. да се испита појава феномена вазомоције приликом васкуларног одговора прекобројне артерије на испитиване вазоактивне супстанце у односу на остале артерије задњег сегмента *CAC*.

## **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

### **3.1. Макроморфолошка анализа**

#### ***3.1.1. Материјал за макроморфолошку анализу***

Макроморфолошки део истраживања је спроведен на 388 мозгова хуманих кадавера, дисекованих у Заводу за судску медицину Медицинског факултета у Нишу. Испитивање је вршено у току судскомедицинских обдукција у периоду 2006–2015. године. Обдуковани мозгови потицали су са кадавера оба пола, различите старости и узрока смрти. Истраживање је укључило 170 кадавера женског и 218 кадавера мушког пола (од неонаталног периода до 95 година;  $65,68 \pm 17,48$  год.).

За потребе истраживања бележени су пол, старост и узрок смрти обдуковане особе.

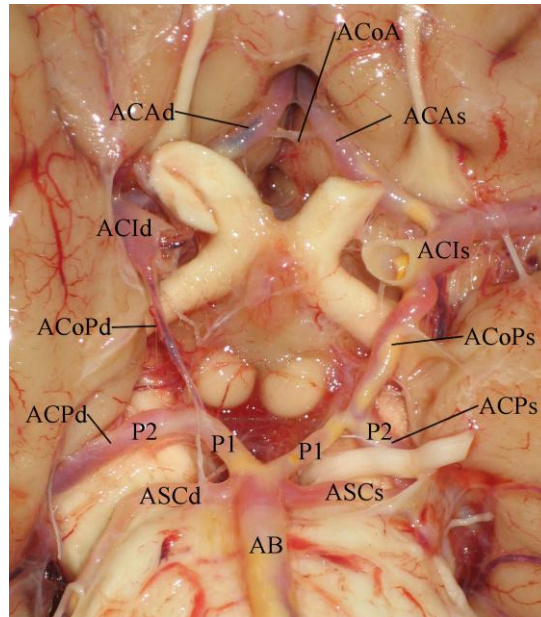
Морфолошко истраживање на хуманом материјалу одобрио је Етички комитет Медицинског факултета Универзитета у Нишу (бр. 01–9068–4).

#### ***3.1.2. Методе макроморфолошке анализе***

У оквиру макроморфолошке анализе фотографисана је база мозга са крвним судовима сваког кадавера. При том, посебно је зумиран САС са кортикалним и централним гранама (слика 5).

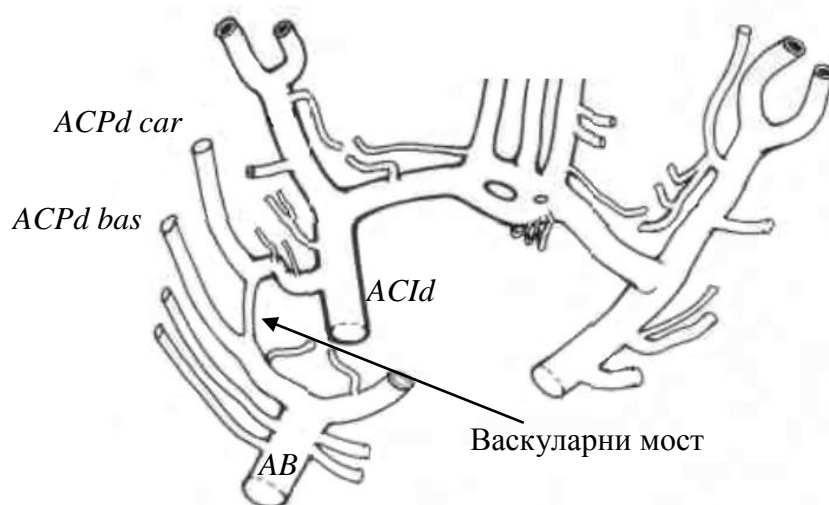
Фотографисање је вршено дигиталним фотоапаратом *Canon IXUS 40* (3x оптички; 3x дигитални зум). Свака база мозга фотографисана је уз милиметарску скалу која је постављана у нивоу равни крвних судова.

Сваки случај је евидентиран у радној свесци; спољашња морфолошка обележја крвних судова уцртана су на појединачним шемама и документована на филму.



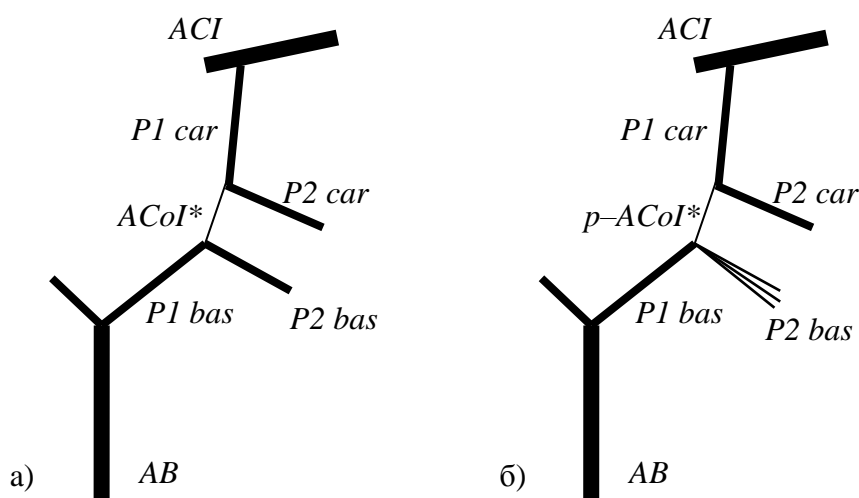
Слика 5. Васкуларне компоненте САС и неке компоненте вертебробазиларног система. *ACIs/ACId*, *a. carotis interna sinistra/dextra*; *ACAs/ACAd*, *a. cerebri anterior sinistra/dextra*; *ACoA*, *a. communicans anterior*; *ACoPs/ACoPd*, *a. communicans posterior sinistra/dextra*; *P1*, *a. cerebri posterior – pars precommunicalis*; *P2*, *a. cerebri posterior – pars postcommunicalis*; *ASCs/ASCd*, *a. superior cerebelli sinistra/dextra*; *AB*, *a. basilaris*.

Десета, прекобројна компонента САС, евидентирана је на основу описа и шеме из Јашаргилове микронеурохирургије. Варијација је у виду присуства две десне *ACP* спојене васкуларним мостом (слика 6) [Yasargil 1984].



Слика 6. Модификована шема васкуларног моста у задњем сегменту САС [Yasargil 1984]. *ACPd car/bas*, *a. cerebri posterior dex.* каротидног/базиларног порекла.

Назив перзистентне артерије – *a. communicans intermedia\** (*ACoI\**) преузет је из једног публикованог рада [Vasović 2004]. Сем описаног облика, посебно је разматран и псеудо облик *ACoI\** (*p-ACoI\**) који се разликовао по томе што је ипсилатерални *P2* сегмент био умножен – најчешће двострук или трострук (слика 7). Шематским приказом дат је пример умноженог *P2* сегмента базиларног порекла, иако се *p-ACoI\** подразумева и код појаве умноженог *P2* сегмента каротидног порекла.



Слика 7. Шематски приказ *ACoI\** (а) и псеудо *ACoI\** (б) на левој страни, у односу на испилатералне компоненте задњег сегмента мозданог артеријског прстена (*CAC*). *ACI*, унутрашња каротидна артерија; *P1 bas/car*, прекомуникантни део задње моздане артерије базиларног/каротидног порекла; *P2 bas/car*, посткомуникантни део задње моздане артерије базиларног/каротидног порекла; *AB*, базиларна артерија

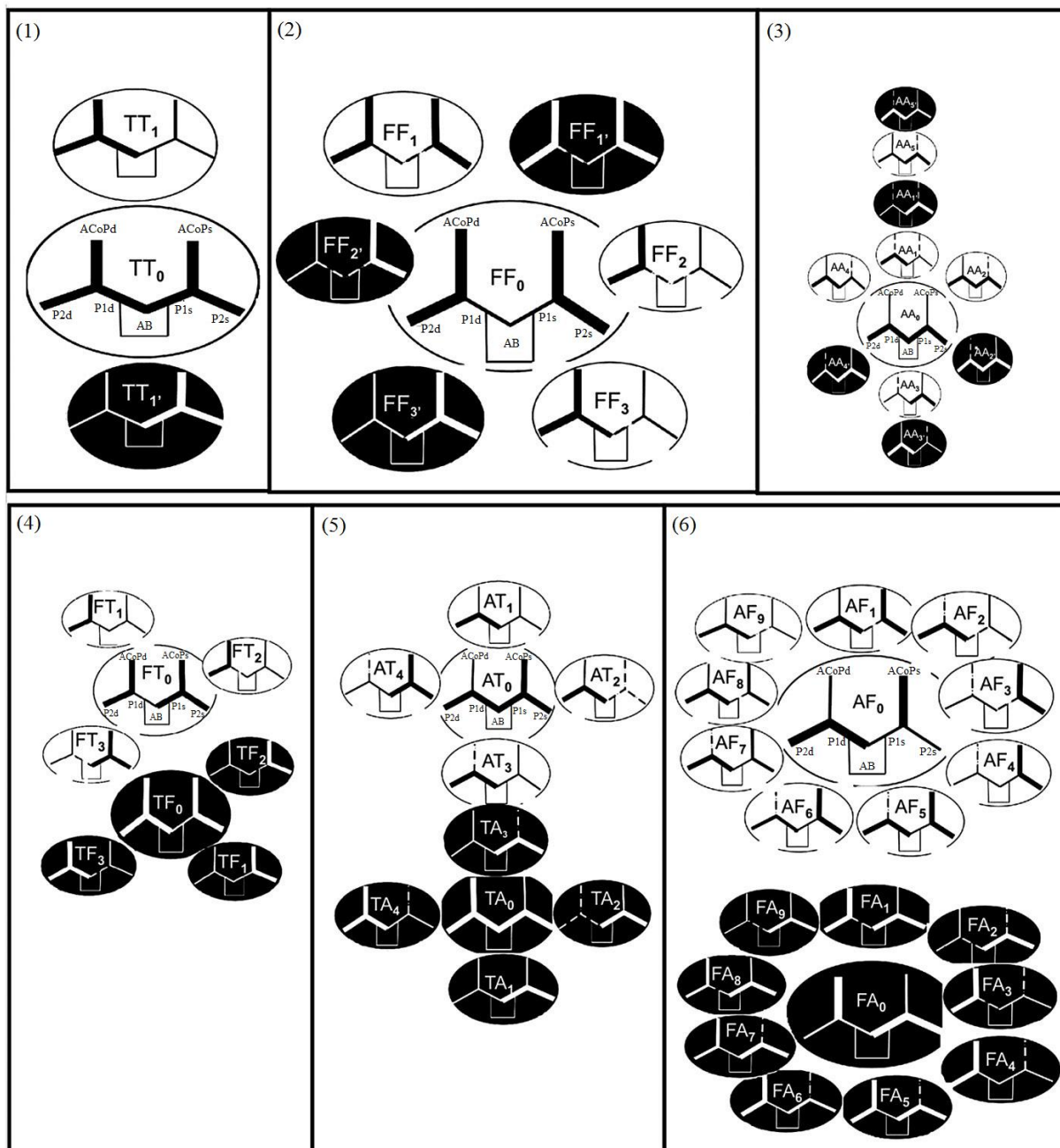
У оквиру макроморфолошке анализе артерија, мерен је њихов спољашњи промер. Величина артеријског промера  $\leq 0,5 \text{ mm}$  сматрана је хипоплазијом у случају *ACoP*, док је код свих осталих артерија задњег сегмента *CAC* хипопластичним сматран промер  $\leq 1 \text{ mm}$  [Kamath 1981].

Типизација *CAC*, вршена је према основним типовима и подтипovima задњег сегмента *CAC* описаних од стране Vasović и сар. [2008]. Шест основних типова задњег дела *CAC* односила су се на три симетрична типа и три типа са лево–десном асиметријом артерија задњег сегмента (лева и десна *ACoP* и *P1* сегменти *ACP*), а подразумевала су следеће типове:

- *TT* тип – карактерише се једнаким промером *PI* и *ACoP* на обе стране;
- *FF* тип – карактерише се билатерално већим промером *ACoP* у односу на *PI*;
- *AA* тип – карактерише се билатерално већим промером *PI* у односу на *ACoP*;
- *FT/TF* тип – карактерише се већим промером *ACoP* у односу на *PI* на једној, и једнаким промером *ACoP* и *PI* на другој страни, и обрнуто;
- *AT/TA* тип – карактерише се већим промером *PI* у односу на *ACoP* на једној, и једнаким промером *ACoP* и *PI* на другој страни, и обрнуто;
- *AF/FA* тип – карактерише се већим промером *PI* у односу на *ACoP* на једној, и већим промером *ACoP* у односу на *PI* на другој страни, и обрнуто.

Редослед подтипова унутар сваког типа начињен је према различитим комбинацијама судовних промера. За разликовање стране код *TT*, *FF* и *AA* типова, коришћен је апостроф у означавању инвертне слике једног подтипа. Приликом приказивања асиметричних типова, аналоги у смислу инвертованих слика имали су исти арапски број у ознаци. Тип са идеалним односима калибра крвних судова означава се нулом (слика 8).

Линије различите дебљине сразмерно приказују разлику у промерима крвних судова, при чему испрекидана линија означава суд компаративно најмањег промера.



Слика 8. Модификовани приказ основних типова и подтипова задњег сегмента *CAC* на узорцима српске популације [Vasović и сар., 2008].

## 3.2. Хистохемијска анализа

### 3.2.1. Материјал за хистохемијску анализу

#### 3.2.1.1. Употребљени реагенси и раствори (произвођач)

- Алуминијум–калијум–сулфат додекахидрат –  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Алцијан плаво – *Alcian blue 8GX* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)

- Амонијум хидроксид –  $NH_4OH$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Апсолутни алкохол (Ветпром хемикалије, Београд, Србија)
- Концентрирана хидрохлорна киселина (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Кисели фуксин (*Carlo Erba reagents, Milan, Italy*)
- Ксилол (Ветпром хемикалије, Београд, Србија)
- Натријум јодат –  $NaIO_3$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Паралдехид (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Сирћетна киселина (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Фосфоволфрамова киселина –  $H_3PW_{12}O_{40}$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Фосфомолибденска киселина –  $H_3PMo_{12}O_{40}$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)
- Фуксин (*Carlo Erba reagents, Milan, Italy*)
- Хематоксилин (*Merck KGaA, Darmstadt, Germany*)
- Шафран – *safran du Gatinais* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*)

#### Припрема раствора:

- Раствор алцијан плавог – 1 g алцијан плавог је растворен у 100 ml 3% воденог раствора сирћетне киселине; *pH* 2,5.
- Раствор алдехид фуксина – 1 g фуксина је растворен у 100 ml 60% воденог раствора етанола који је садржао 2 ml концентроване хидрохлорне киселине и 2 ml паралдехида.
- Модификовани Мајеров (*Mayer*) хематоксилин – 50 g алуминијум–калијум–сулфат додекахидрата је растворено у 1 L дестиловане воде, а затим је додат 1 g хематоксилина и 0,2 g натријум јодата.
- 0,5% раствор киселог фуксина – Раствор једнаких запремина 1% воденог раствора киселог фуксина и 1% воденог раствора сирћетне киселине.
- Раствор хетерополикиселина – Раствор једнаких запремина 2,5% воденог раствора фосфоволфрамове и 2,5% воденог раствора фосфомолибденске киселине.
- 1% алкохолни раствор шафрана – 1 g шафрана је растворен у 100 ml апсолутног етанола. Суспензија је инкубирана 48 сати на 55–60°C, потом охлађена на собној температури и филтрирана.
- Алкализисовани 95% етанол – 5 ml амонијум хидроксида је растворено у 95 ml 95% етанола; *pH* 8.



Модификована Моватова пентахромска (*Movat Pentachrome*) хистохемијска метода [*Petrović* и сар., 2011]:

1. Депарафинација и испирање дестилованом водом
2. Излагање 0,1 mol/L раствору лимунске киселине (5 минута)
3. Испирање чесменом водом (5 минута)
4. Потапање у раствор алцијан плавог (20 до 30 минута на 60°C)
5. Испирање чесменом водом (5 минута)
6. Преливање раствором алкалинизованог 95% етанола (5 минута)
7. Испирање 70% етанолом и остављање у овом раствору (2 минута)
8. Бојење раствором алдехид фуксина (2 минута)
9. Испирање дестилованом водом
10. Бојење модификованим Мајеровим хематоксилином (10 до 20 секунди)
11. Диферентовање у текућој чесменој води (1 до 2 минута)
12. Испирање у дестилованој води
13. Бојење 0,5% раствором киселог фуксина (до 30 секунди)
14. Испирање дестилованом водом
15. Диферентовање боја у раствору хетерополикиселина (5 до 10 минута)
16. Испирање 1% сирћетном киселином (2 до 3 минута)
17. Испирање три пута 100% етанолом
18. Потапање у 1% алкохолни раствор шафрана (1 до 5 минута)
19. Испирање три пута 100% етанолом
20. Потапање у две различите посуде са ксилолом (по 3 минута у свакој)
21. Монтирање препарата канада–балзамом

Тумачење резултата модификованог Моватовог пентахромског бојења:

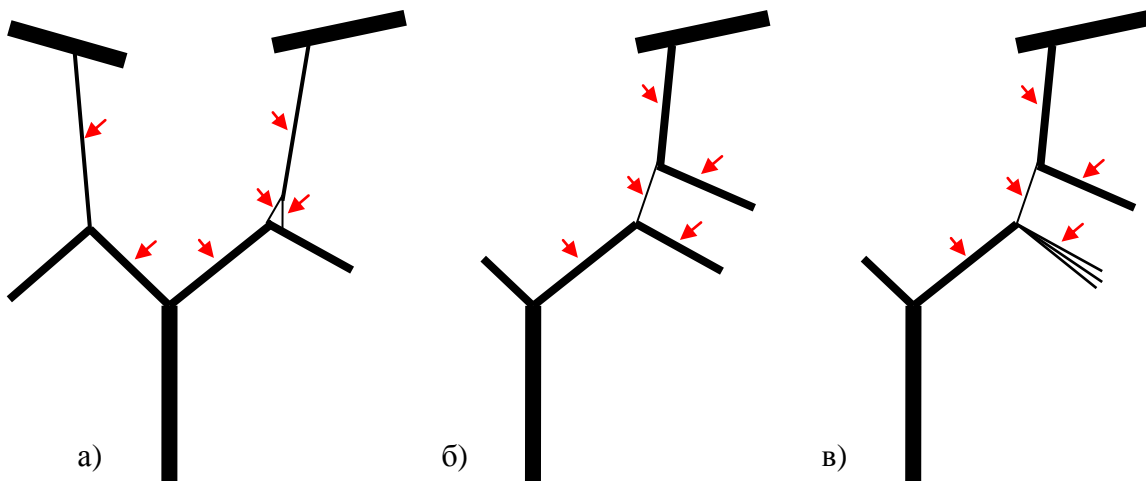
- плаво до плаво–зеленкасто (алцијан плаво) – неутрални и кисели мукополисахариди екстрацелуларног матрикса;
- јарко љубичасто (алдехид фуксин) – еластична влакна;
- тамно љубичасто–плаво (хематоксин) – једра;
- црвено (кисели фуксин) – мишићне ћелије и еритроцити;
- светле до тамне нијансе жуте (алкохолни раствор шафрана) – снопови колагених влакана.

### 3.2.1.2. Ткивни материјал и његова изолација

Као материјал, коришћени су артеријски крвни судови базе мозга узорковани током редовних судскомедицинских обдукција Завода за судску медицину у Нишу у периоду 2010–2013. године.

Узоркован је цео *SAC* са кадавера у три случаја: 1) када је постојала парцијална дупликација завршетка *ACoP*; 2) када је евидентирана *ACoI\**; 3) када је евидентирана *p-ACoI\**. Из испитивања су искључени узорци код којих су артерије базе мозга биле механички трауматизоване.

За потребе хистохемијске анализе, материјал је циљано узоркован са укупно 11 кадавера (6 мушког и 5 женског пола), старости од 61 до 89 година и различитог узрока смрти. Узорковане су следеће артерије задњег сегмента *SAC*: *P1* и *ACoP* обострано, медијални и латерални крак парцијале дупликације у случајевима парцијалне дупликације *ACoP*; (*p-*)*ACoI\**, *P1* каротидног и *P1* базиларног порекла, *P2* каротидног и *P2* базиларног порекла, у случајевима појаве (*p-*)*ACoI\** (слика 9). Сегмент *P1* и *ACoP* су означавани у зависности од тога да ли су ипсилатерални или контралатерални у односу на парцијалну дупликацију *ACoP*.



Слика 9. Шематски приказ узоркованих артерија (црвене стрелице) на страни присуства варијабилних крвних судова у сва три случаја.

Након уклањања паучинасте мождане опне и пресецања перфораторних грана САС и суседних артерија, артерије су у блоку одвајане са базе мозга. Одмах затим, ткивни материјал је фиксиран у неутралном фосфатно пуферизованом 10% формалину (не дуже од 48 сати).

### **3.2.2. Методе хистохемијске анализе**

На Катедри за хистологију и ембриологију Медицинског факултета у Нишу, извршене су хистохемијске анализе. Артерије су сечене попречним резovima тако да дужина исеченог артеријског прстена не буде дужа од 5 mm и тако да ткивни узорак буде максимално могуће удаљен од места спајања са суседним артеријама.

Ткивни материјал је даље био подвргнут рутинској обради до парафинских калупа, која је подразумевала употребу дехидратационе линије растућих концентрација етанола, просветљавање ксилолом и инфилтрацију парафином. Од сваког калупа, микротомом (*Leica RM2255, Leica Microsystems, Nussloch, GmbH, Germany*) су сечени ткивни узорци дебљине до 5  $\mu\text{m}$  и наношени на обична хистохемијска предметна стакла (*Isolab, Germany*).

У оквиру хистохемијских метода ткивни пресеци су третирани: 1) хематоксилин–еозином (за морфометријску анализу) и 2) модификованом Моватовом пентахромском методом (за дескриптивну морфолошку анализу).

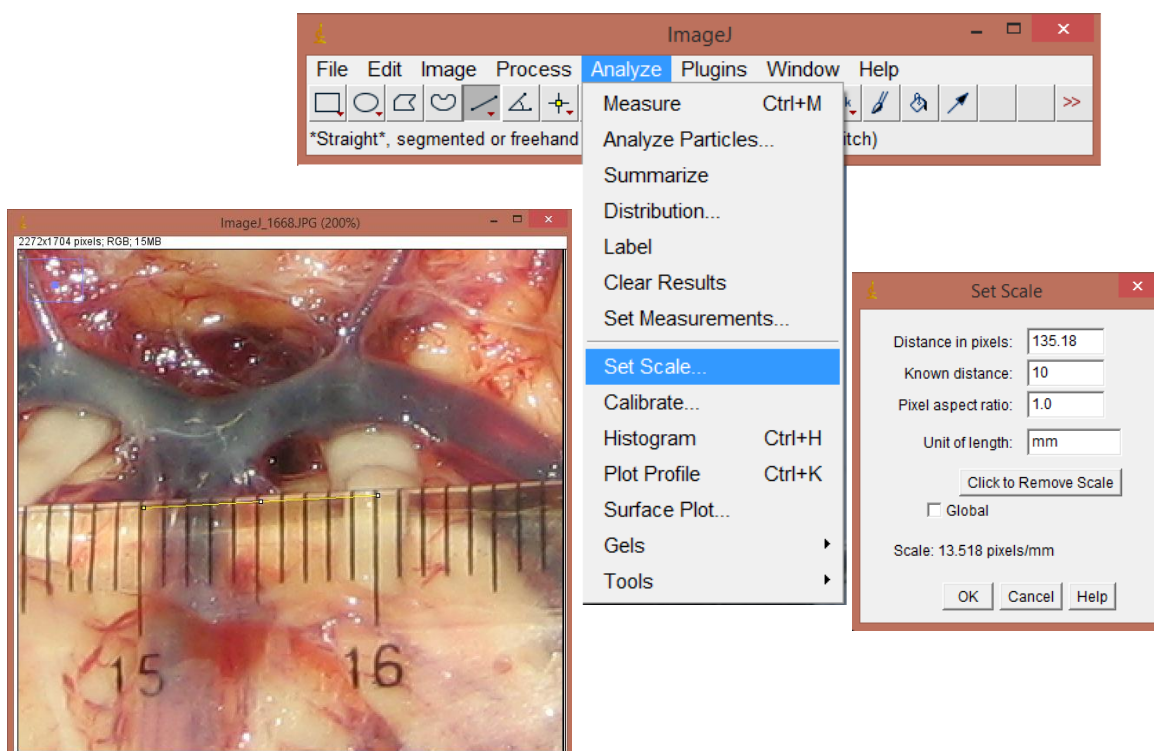
Од свих хистохемијских препарата начињена је фотодокументација под увећањима од 40x до 400x тако да су под свим увећањима фотографисани сви делови ткивног пресека. Препарати су фотографисани дигиталном камером *Leica DFC295 (Leica Microsystems, Germany)* која је монтирана на микроскопу *Olympus BX50 (Olympus, Japan)* и којом је управљано програмом *LAS Software* верзија 4.4.0 (*Leica Microsystems, Germany*).

### **3.3. Морфометријска анализа**

Морфометријска анализа вршена је у програму за анализу и обраду дигиталних фотографија *ImageJ* верзија 1.50 (*Wayne Rasband, National Institute of Health, USA; <http://rsb.info.nih.gov/ij/index.html>*).

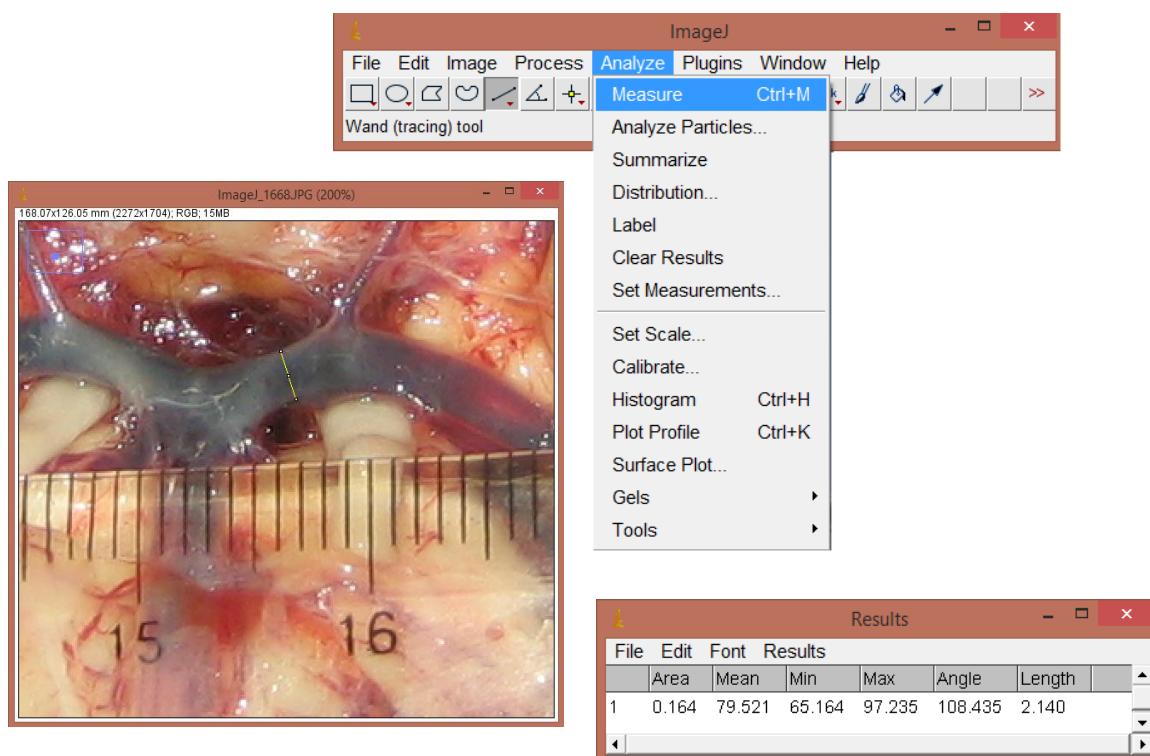
### 3.3.1. Морфометријска анализа артерија базе мозга

За сваку појединачну фотографију, најпре је вршена калибрација система. Означавана је дужина од 10 mm на милиметарској мерној скали, а затим је та дистанца уношена као селектована задата референца преко опције *Analyze* → *Set Scale*. На основу тога, програм је израчунавао број пиксела по милиметру (слика 10).



Слика 10. Калибрација програма *ImageJ* за одговарајућу фотографију.

Након калибрације програма, вршено је мерење појединачних параметара. Спољашњи промер артерија означаван је под правим углом у односу на осу крвног суда и на средини тока одговарајуће артерије, односно њеног сегмента. Мерење је вршено увек ван макроскопски и под лупом видљивих атеросклеротских плакова. Након обележавања дужинског параметра, бирањем опције *Analyze* → *Measure*, програм је израчунавао тражену вредност у милиметрима (слика 11).



Слика 11. Мерење одговарајућег параметра у програму *ImageJ*.

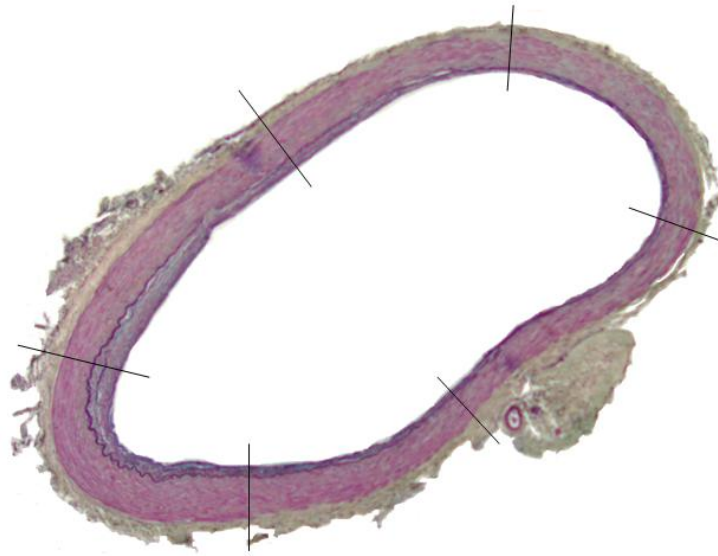
### 3.3.2. Микроморфометријска анализа

Спацијална калибрација система вршена је помоћу дигиталне фотографије објектног микрометра. Објектни микрометар је фотографисан под идентичним условима и увећањима као и хистохемијски препарати.

Калибрација система вршена је посебно за све фотографије које су настале под истим микроскопским увећањем. У програму *ImageJ* отворане су дигиталне фотографије објектног микрометра и хистохемијских препарата које су фотографисане под истим увећањем, а затим су повезиване у исти низ преко опције *Image* → *Stacks* → *Images to Stack*. Након тога је калибрација система вршена на исти начин као у примеру фотографија артерија базе мозга. Обележавана је дистанца између две суседне линије на фотографији објектног микрометра која је износила  $10 \mu\text{m}$  да би преко опције *Analyze* → *Set Scale* програм прерачунавао број пиксела по једном микрометру. Обележавањем појединачних параметара од интереса, преко опције *Analyze* → *Measure*, програм је прерачунавао дужинске вредности у микрометрима.

Следећи параметри су мерени на хистохемијским препаратима: спољашњи обим пресека артерије, *TI*, *TM* и *TA*. Слојеви у грађи зида артерије мерени су у 6 линијских нивоа, приближно једнаких удаљености, због приметних разлика у њиховом

међусобном односу и различите дебљине артеријског зида у различитим деловима истог пресека (слика 12).



Слика 12. Пример одређених линијских нивоа за мерење слојева у грађи зида артерија.

## 3.4. Фармаколошка анализа

### 3.4.1. Материјал за фармаколошку анализу

#### 3.4.1.1. Употребљени реагенси и раствори (произвођач)

- Ацетилхолин – *ACh* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 181,7 \text{ g/mol}$
- Брадикинин – *B* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 1060,2 \text{ g/mol}$
- Глукоза (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 198,77 \text{ g/mol}$
- Ендотелин–1 – *ET-1* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 2491,9 \text{ g/mol}$
- Етилен–диамин–тетрасирћетна киселина – *EDTA* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 372,24 \text{ g/mol}$
- Калијум–дихидрогенфосфат –  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 136,1 \text{ g/mol}$
- Калијум–хлорид – *KCl* (*Merck KGaA, Darmstadt, Germany*);  $M = 74,56 \text{ g/mol}$
- Калцијум–јонофор A23187 – *Ca-ionophore A23187* (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 523,62 \text{ g/mol}$
- Калцијум–хлорид дихидрат –  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 147,02 \text{ g/mol}$

- Магнезијум–сулфат хептахидрат –  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 246,68 \text{ g/mol}$
- Натријум–нитропрусид (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 297,95 \text{ g/mol}$
- Натријум–хидрогенкарбонат –  $NaHCO_3$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 84,01 \text{ g/mol}$
- Натријум–хлорид –  $NaCl$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 58,44 \text{ g/mol}$
- Норадреналин –  $NA$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 205,6 \text{ g/mol}$
- Папаверин–хидрохлорид (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 375,85 \text{ g/mol}$
- Простагландин  $E2$  –  $PGE2$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 352,5 \text{ g/mol}$
- Простагландин  $F2\alpha$  –  $PGF2\alpha$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 475,6 \text{ g/mol}$
- Серотонин –  $5-HT$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 387,4 \text{ g/mol}$
- Уридин 5'–трифосфат –  $UTP$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 550,09 \text{ g/mol}$
- Фенилефрин –  $Phe$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 203,67 \text{ g/mol}$
- Хистамин –  $H$  (*Sigma–Aldrich Corp., St. Louis, USA*);  $M = 111,15 \text{ g/mol}$

Све супстанце су растваране у редестилованој води и чуване као матични раствори на  $4^\circ\text{C}$  током истраживања.

Хемијски састав Кребс–Хесенлајтовог (*Krebs–Hesenleit*) раствора за артерије, раствора који имитира унутрашњу средину, дат је у табели 2 [*Angus* и сар., 1988], при чему су скраћенице хемијских једињења претходно објашњене. Супстанце су растваране у редестилованој води и раствор је подешаван на  $pH$  7,4.

Табела 2. Хемијски састав Кребс–Хесенлајтовог раствора за артерије.

	Кребс–Хесенлајтов раствор	
	<i>mmol/l</i>	<i>g/l</i>
<i>NaCl</i>	119	6,954
<i>KCl</i>	4,7	0,35
<i>CaCl_2 \cdot 2H_2O</i>	2,5	0,368
<i>MgSO_4 \cdot 7H_2O</i>	1,17	0,289
<i>NaHCO_3</i>	25	2,1
<i>KH_2PO_4</i>	1,18	0,161
<i>EDTA</i>	0,027	0,010
Глукоза	5,5	1,091

### 3.4.1.2. Ткивни материјал и његова изолација

Фармаколошка анализа је изведена на изолованим артеријама базе мозга које су узорковане током редовних судскомедицинских обдукција на Институту за судску медицину у Љубљани 2013. године. Фармаколошко истраживање на хуманом материјалу одобрила је Комисија Републике Словеније за медицинску етику (бр. 84/03/13).

Из истраживања су искључени кадавери код којих је смрт уследила након хируршке процедуре, који су имали доказе о било којој врсти анестезије до 3 дана пре смрти, којима је потврђена смрт или је постојала сумња да су умрли у алкохолисаном стању или под дејством наркотика, који су имали било какав фармаколошки третман непосредно пре смрти, као и они који су имали документацију о хроничној терапији.

Артеријски крвни судови узорковани су унутар 24 часа након смрти. Узорковање је вршено тако што је уклоњена паучинаста можданица са артерија базе мозга, а потом су пресеране све перфорантне и неке кортикалне гране које су улазиле у мождано ткиво. Дисековане артерије су одмах потапане у Кребс–Хесенлајтов раствор.

### **3.4.2. Методе фармаколошке анализе**

Артерије задњег сегмента САС су сечене на артеријске прстенове дужине 3–4 mm. Артеријски прстен је исецан са места које је било максимално могуће удаљено од места великих артеријских рачви и који није имао видљиве атеросклеротске плакове. Артеријски прстенови су испирани Кребс–Хесенлајтовим раствором од остатака крви и под бинокуларном лупом са LED лампом монтирани у коморе ДМТ миографског система (*Danish Mio Technology Multi Wire Myograph System – Model 620M, Danish Mio Technology A/S Inc., Aarhus, Denmark*) (слика 13). У коморе је претходно било убачено 5 ml Кребс–Хесенлајтовог раствора који је константно аеризован мешавином 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>. У коморном систему је одржавана константна температура од 37°C. Од изолације артерија са базе мозга до монтирања артеријских прстенова у коморе миографског система није пролазило више од 20 минута.





а)



б)

Слика 13. ДМТ миографски систем – 620М (а) и комора система са намонтираним артеријским прстеном (б).

ДМТ миографски систем био је повезан са механо–електричним преводиоцем (*ITIS, Ljubljana, Slovenija*) који је сваку изометријску промену у васкуларном зиду преводио у промену електричног напона (изражену у *mV*). Систем је даље, преко појачивача и *A/D* преводиоца (*National Instruments, NI PCI-6013, USA*) био повезан са рачунаром на коме су бележене промене напона помоћу програма *DeweSoft 6.1* (*Dewetron, Trbovlje, Slovenija*).

#### 3.4.2.1. Протокол за испитивање супстанци са вазоконстрикторним дејством

На почетку рада са сваким артеријским прстеном, успостављана је равнотежа у напетости зида артерије тако што је задата почетна тензија у вредности од 5 до 25 *mN* зависно од промера артерије. Артерије мањег промера имале су сразмерно мању задату почетну тензију. За око 90 минута, артеријски прстенови су достигали стабилни мировни плато који се преко механо–електричног преводиоца и рачунара бележио као равна линија на кривуљи за праћење промене електричног напона. За време чекања да артеријски прстенови достигну стабилни мировни плато, Кребс–Хесенлајтов раствор је мењан на 15 минута.

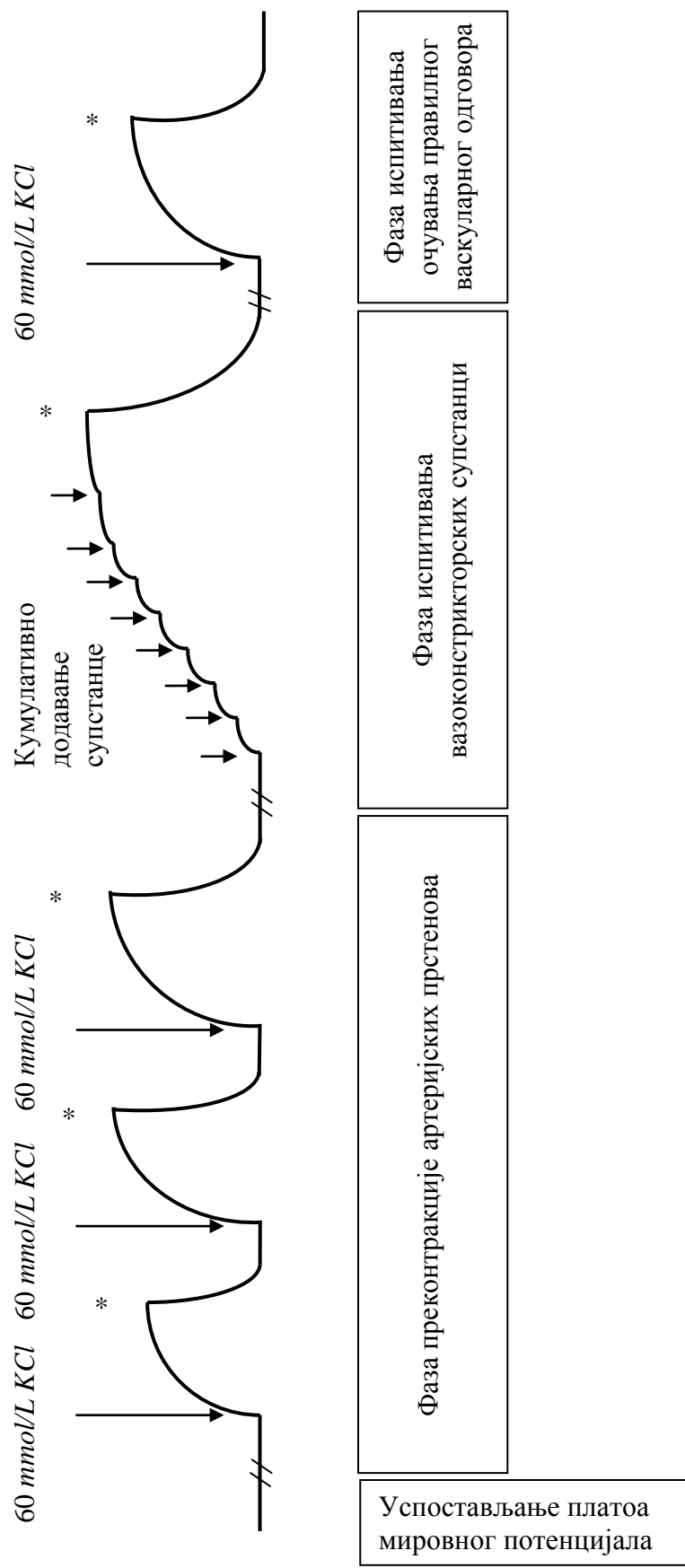
У коморе је затим додаван *KCl* тако да његова коначна концентрација у коморама буде 60 *mmol/L*. Чекао је плато контракције артеријских прстенова и одмах по читавању платоа, коморе су испиране Кребс–Хесенлајтовим раствором. По успостављању стабилног мировног платоа, поступак је понављан истом концентрацијом *KCl*. Поступак тзв. преконтракције артеријских прстенова састојао се

од три истоветна третирања са  $60 \text{ mmol/L KCl}$  и испирања комора Кребс–Хесенлајтовим раствором.

По успостављању стабилног мировног платоа у кивете су кумулативно додаване одређене количине супстанце са вазоконстрикторним дејством. Следећа количина супстанце додавана је онда кад се успостави равнотежни плато потенцијала као одговор на дејство претходне концентрације.

Коначне концентрације  $KCl$  у коморама износиле су: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 и  $120 \text{ mmol/L}$ . Током испитивања  $ET-1$ , коначне концентрације супстанце у коморама износиле су: 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30 и  $40 \text{ nmol/L}$ . Коначне концентрације супстанце у коморама приликом испитивања  $PGE_2$  и  $PGF_{2\alpha}$ , износиле су:  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5} \text{ mol/L}$ , док су за испитивање  $NA$ ,  $5-HT$  и  $H$  износиле:  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4} \text{ mol/L}$ .

Након завршетка третирања артеријских прстенова, систем је испиран Кребс–Хесенлајтовим раствором и чекан је стабилни мировни плато. Након тога, артеријски прстенови су још једним третирани са  $60 \text{ mmol/L KCl}$  да би се њиховом контракцијом потврдила очувана контрактилност и способност за правилни васкуларни одговор (слика 14).



Слика 14. Шематски приказ тока испитивања одговора артеријских прстенова на дејство вазоконстрикторних супстанци (\*– испирање Кребс–Хесенлајтовим раствором).

Само артеријски прстенови који су на крају дали очекивани правилни одговор, узети су у даље разматрање и статистички анализирани. Укупно је на сваку супстанцу испитано минимум по 5 артеријских прстенова истоимене артерије, пореклом са различитих кадавера.

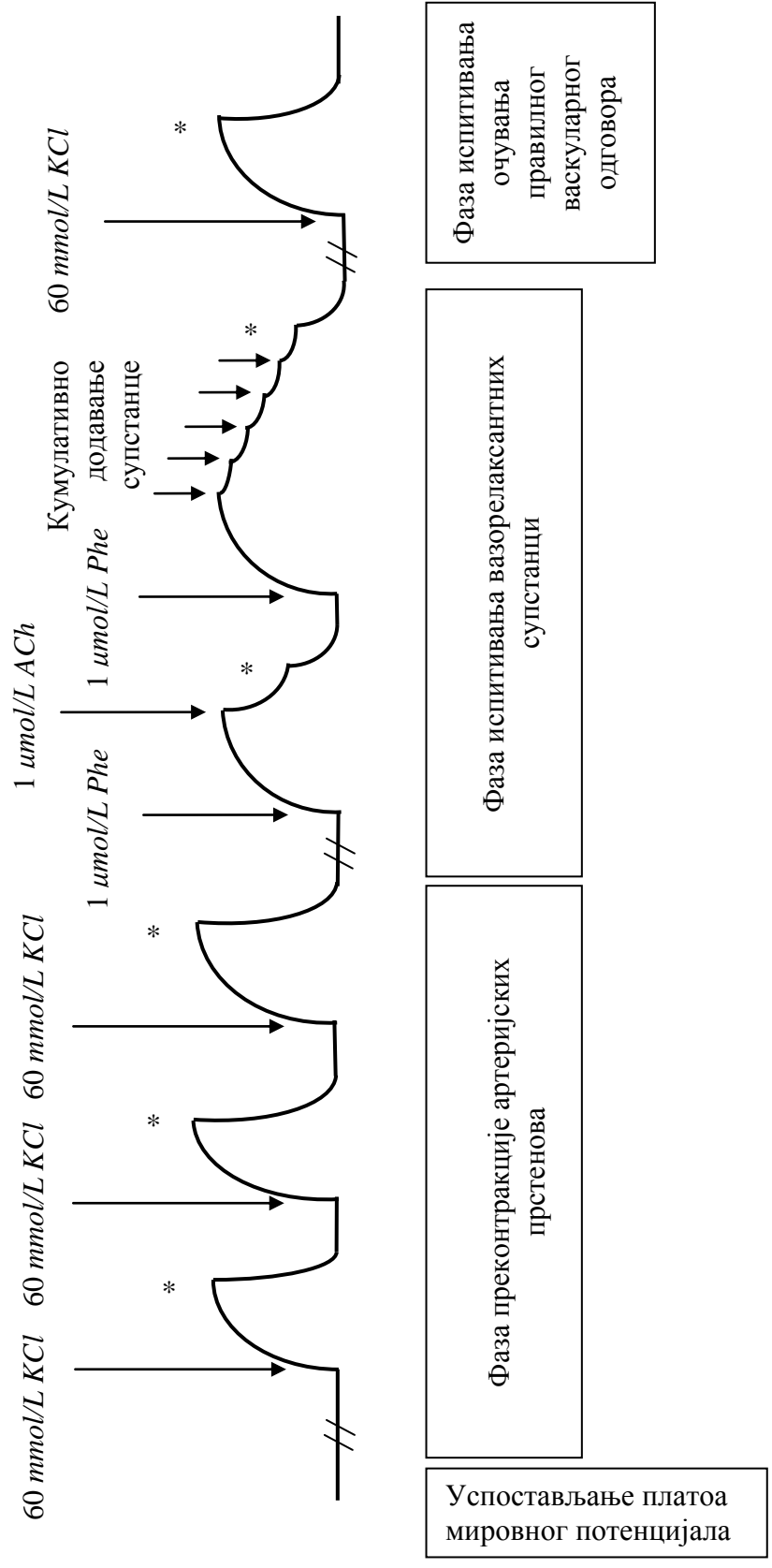
#### 3.4.2.2. *Протокол за испитивање супстанци са вазокорелаксантним дејством*

Вазорелаксантно дејство супстанци испитивано је по протоколу који је имао идентичан почетак – успостављање платоа мировног потенцијала на задати напон артеријског прстена и фазу преконтракције артеријских прстенова која се састојала из три наизменичне контракције помоћу  $60 \text{ mmol/L KCl}$  и испирања Кребс–Хесенлајтовим раствором (слика 15).

Фаза самог испитивања супстанци са вазорелаксантним дејством састојала се из два дела. Најпре је вршена контракција артеријских прстенова фенилефрином. Коначна концентрација у комори износила је  $1 \mu\text{mol/L Phe}$ , а по достизању платоа контракције у коморе је додаван ацетилхолин тако да је коначна концентрација у комори такође износила  $1 \mu\text{mol/L ACh}$ . На овај начин испитивана је очуваност интегритета и функционалности ендотела. Да би се она доказала, потребно је да ацетилхолин изазове релаксацију артеријског прстена најмање 40% у односу на контракцију фенилефрином која се узима као референтна за 100%. Контракција коју изазива фенилефрин требало би да буде око 80% у односу на максималну контракцију.

Након достизања платоа потенцијала, коморе су испиране Кребс–Хесенлајтовим раствором. У другом делу вршена је контракција помоћу  $1 \mu\text{mol/L Phe}$  и по достизању платоа контракције фенилефрином, у комору су кумулативно је додавана испитивана супстанца тако да се у комори постиже растућа концентрација. Додавање супстанце вршено је по достизању платоа потенцијала након дејства претходне концентрације.

Коначне концентрације у коморама приликом испитивања *BK* и *Ca<sup>2+</sup>* износиле су:  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5} \text{ mol/L}$ ; док су испитиване концентрације *ACh*, *UTP*, *SNP* и *P* износиле:  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4} \text{ mol/L}$ .

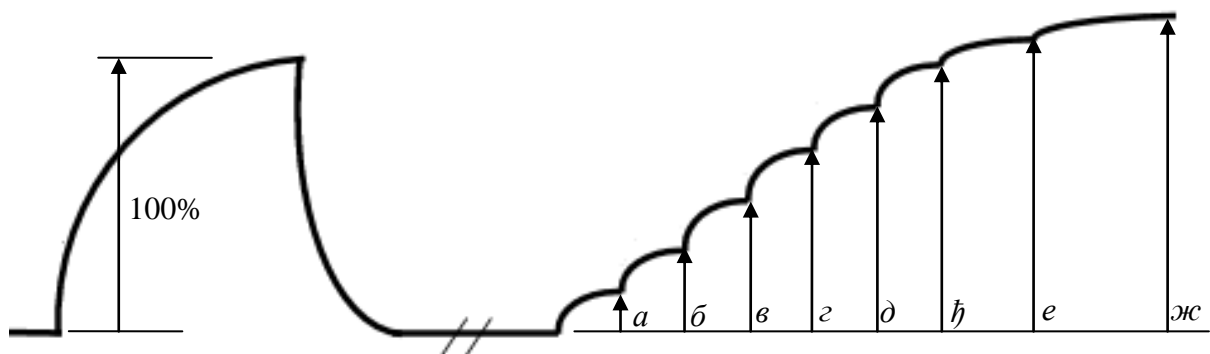


Слика 15. Шематски приказ тока испитивања одговора артеријских прстенова на дејство вазорелаксантних супстанци (\* – испирање Кребс–Хесенлајтовим раствором).

По завршетку третирања супстанцама, односно по успостављању последњег платоа напона, коморе су испиране Кребс–Хесенлајтовим раствором. Као и у претходном протоколу, на крају су артеријски прстенови третирани са  $60 \text{ mmol/L KCl}$  да би се потврдила очуваност способности васкуларног одговора и само резултати оних који су имали позитиван одговор ушли су у статистичку обраду.

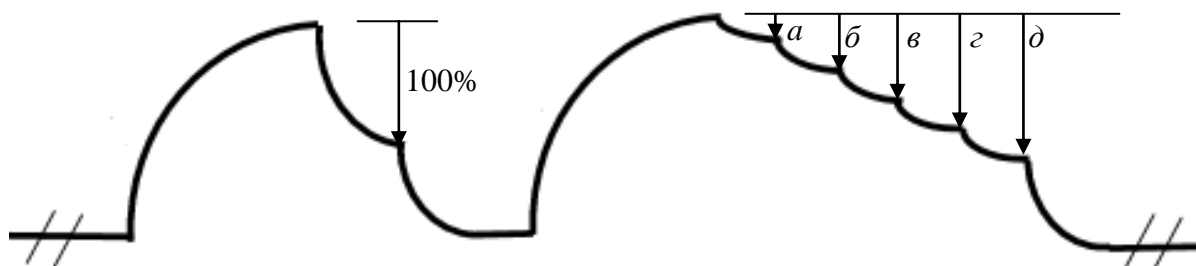
На дејство сваке испитиване супстанце, испитано је најмање по 6 артеријских прстенова истоимене артерије пореклом од различитих кадавера, изузев када се радило о варијабилној артерији, када број артеријских прстенова није био мањи од 5.

Васкуларни одговор је даље статистички анализиран као проценат васкуларног одговора. У случају испитивања вазоконстриктора, као 100% вазоконстрикције посматрана је вредност приликом дејства последњег третирања са  $KCl$  у фази преконтракције артеријских прстенова. Дејство сваке концентрације испитиване супстанце посматрано је као процентуални удео у односу на претходно одређену тензију васкуларног зида која преставаља 100% вазоконстрикције (слика 16).



Слика 16. Шематски приказ одређивања процента одговора артеријских прстенова на дејство вазоконстрикторних супстанци.

Приликом испитивања вазорелаксаната, као 100% вазорелаксације посматрана је релаксација артеријског прстена приликом дејства  $ACh$  након контракције услед давања  $Phe$ . Релаксација артеријског прстена након додавања сваке наредне количине вазорелаксаторне супстанце, рачуната је као проценат релаксације за одређену концентрацију суптанце у комори (слика 17).



Слика 17. Шематски приказ одређивања процента одговора артеријских прстенова на дејство вазорелаксантних супстанци.

Приликом појаве феномена вазомоције током третирања артеријских прстенова, бележена је средња вредност тензије артеријског зида, независно до тога да ли су графички прикази ове појаве имали различите облике.

### 3.5. Статистичка обрада података

Анализа података добијених током истраживања вршена је у програму *IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.*

Испитивање нормалности расподеле вредности у оквиру неке групе вршено је употребом Колмогоров–Смирновог (*Kolmogorov–Smirnov*) теста за групе које су имале више од 50 случајева, односно Шапиро–Вилковог (*Shapiro–Wilk*) теста за групе које су обухватале мање од 50 случајева. Нормалност расподеле је доказана ако је  $p > 0,05$ .

За поређење група које су одступале од нормалне расподеле, као и за поређење група чије су карактеристике описане категоријским променљивим, коришћени су непараметарски тестови. Група са нормалним расподелама није било.

Хи–квадрат ( $\chi^2$ ) тест независности је коришћен за анализу везе између две категоријске променљиве које су имале две или више категорија. Приликом поређења две категоријске променљиве које су имале по две категорије, додатно је коришћена корекција непрекидности према Јејтсу (*Yates' correction for continuity*) која би требало да компензује прецењену вредност  $\chi^2$  која се добија за матрицу 2 x 2. Да би  $\chi^2$  вредност био валидна, неопходно је да број случајева у свакој ћелији матрице буде већа од 5, а за

матрице 2 x 2, препорука је да број случајева буде најмање 10. Када матрице нису задовољавале овај услов, коришћен је Фишеров тачан показатељ вероватноће (*Fisher's Exact Probability Test*). У сваком од наведених случајева, сматрано је да постоји статистички значајна веза ако је  $p < 0,05$ . За процену јачине везе коришћен је коефицијент фи (*phi*) у случају анализе матрице 2 x 2, док је за веће табеле коришћен Крамеров В показатељ (*Cramer's V*). Вредности коефицијента фи (*phi*) су тумачене на следећи начин: 0,1 – мали утицај; 0,3 – средњи утицај; 0,5 – велики утицај. Крамеров В показатељ узима у обзир број степени слободe (*SS*) који је мања вредност између вредности која се добија одузимањем 1 од броја категорија у колонама и одузимањем 1 од броја категорија у редовима. Вредности Крамеровог В показатеља су тумачене на следећи начин: за  $SS = 1 \rightarrow 0,1$  – мали утицај; 0,3 – средњи утицај; 0,5 – велики утицај; за  $SS = 2 \rightarrow 0,07$  – мали утицај; 0,21 – средњи утицај; 0,35 – велики утицај; за  $SS = 3 \rightarrow 0,06$  – мали утицај; 0,17 – средњи утицај; 0,29 – велики утицај.

Бинарна логистичка регресиона анализа је коришћена да би се испитао модел за предикцију категоријског исхода, у овом случају појаве варијабилне артерије. Модел је укључио три независне променљиве које су у претходном делу анализе показале да статистички значајно утичу на појаву варијабилне артерије. Категоријски предиктори који су у оквиру појединих категорија имали веома мали узорак, искључени су из модела да би се избегла нумеричка дивергенција резултата. За сваки појединачни модел, најпре је утврђен квалитет предикције модела у целини, за шта је коришћен Хосмер–Лемешов тест (*Hosmer–Lemeshow Goodness of Fit Test*). Индикатор доброг предвиђања модела је  $p > 0,05$ . Оба коришћена модела која су коришћена током истраживања, задовољавала су овај услов. За сваки модел одређен је и проценат случајева од укупног узорка, које модел тачно класификује. Количник вероватноће за сваку појединачну променљиву, узиман је у обзир само ако је  $p < 0,05$  за дату променљиву. Статистичку јачину предиктора одређивала је вредност  $p$ , у смислу да је статистички јачи предиктор био онај чија је вредност  $p$  била мања.

Непараметарски Ман–Витнијев (*Mann–Whitney*) тест коришћен је за испитивање две независне групе на непрекидној скали. Овај тест пореди медијане група. Статистички значајна веза постоји ако је  $p < 0,05$ . Статистички показатељ величине утицаја ( $r$ ) рачунат је као  $r = z / (N)^{1/2}$ , где је  $N$  укупан број случајева. Величина утицаја је тумачена на следећи начин: 0,1 – мали утицај; 0,3 – средњи утицај; 0,5 – велики утицај.



Непараметарски Крускал–Волисов (*Kruskal–Wallis*) тест коришћен је за испитивање три или више независних група на непрекидној скали. Овај тест такође пореди медијане група. Статистички значајна веза постоји ако је  $p < 0,05$ . У случајевима где је Крускал–Волисов тест показао да постоји статистички значајна разлика међу групама, накнадно је урађен Ман–Витнијев тест за поређење појединачних парова група.

Коефицијент Пирсонове (*Pearson*) линеарне корелације ( $r$ ) коришћен је да би се одредила јачина и смер линеарне везе између две непрекидне променљиве. Јачина корелације је тумачена тако што је апсолутна вредност  $r$  описивана на следећи начин:  $r = 0,1 - 0,29 \rightarrow$  мала корелација;  $r = 0,3 - 0,49 \rightarrow$  средња корелација;  $r = 0,5 - 1 \rightarrow$  велика (јака) корелација. За илустрацију ове анализе коришћен је дијаграм растурања [*Pallant 2009*].

Резултати морфолошке, морфометријске и статистичке анализе приказани су табеларно и графички помоћу програма *IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.* и *Microsoft 2007. Microsoft Excel. Redmond, Washington: Microsoft.*

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Макроморфолошка анализа

#### 4.1.1. Општи подаци о случајевима са *ACoI\** и *p-ACoI\**

Истраживањем 388 кадавера, евидентирано је укупно 49 (12,6%) кадавера са једним од облика *ACoI\** на бар једној од страна. Приказ дистрибуције ових случајева по полу, приказан је у табели 3.

Табела 3. Приказ броја кадавера са евидентираним једним од облика *ACoI\**.

		Општи <i>ACoI*</i> статус		Укупно	
		без <i>ACoI*</i>	са <i>ACoI*</i>		
Пол	Мушки	Број	188	30	218
		% у оквиру истог пола	86,2%	13,8%	100%
		% у оквиру <i>ACoI*</i> статуса	55,5%	61,2%	/
	Женски	% од укупног броја	48,5%	7,7%	56,2%
		Број	151	19	170
		% у оквиру истог пола	88,8%	11,2%	100%
		% у оквиру <i>ACoI*</i> статуса	44,5%	38,8%	/
Укупно	% од укупног броја	38,9%	4,9%	43,8%	
	Број	339	49	388	
	% у односу на <i>ACoI*</i> статус	100%	100%	100%	
	% од укупног броја	87,4%	12,6%	100%	

$$\chi^2 (n=388) = 0,368; p = 0,544; phi = -0,039$$

Хи-квадрат тест независности, уз корекцију непрекидности према Јејтсу, није показао значајну везу између пола и појаве неког од облика *ACoI\**.

Како су забележени случајеви у којима је било који облик *ACoI\** евидентиран обострано, у табели 4 дат је приказ дистрибуције *ACoI\** и *p-ACoI\** посебно на левој и посебно на десној страни. Евидентирано је укупно 20 *ACoI\** и 35 *p-ACoI\**, при чему је *ACoI\** имала један од својих облика обострано код 6 (1,6%) кадавера.

Табела 4. Приказ броја кадавера са одређеним облицима  $ACoI^*$  по странама.

		$ACoI^*$ статус на десној страни			Укупно	
		без $ACoI^*$	$ACoI^*$	$p-ACoI^*$		
Пол	Мушки	Број	208	5	5	218
		% у оквиру пола	95,4%	2,3%	2,3%	100%
		% на десној страни	56,4%	71,4%	41,7%	/
		% од укупног броја	53,6%	1,3%	1,3%	56,2%
	Женски	Број	161	2	7	170
		% у оквиру пола	94,7%	1,2%	4,1%	100%
		% на десној страни	43,6%	28,6%	58,3%	/
		% од укупног броја	41,5%	0,5%	1,8%	43,8%
	Укупно	Број	369	7	12	388
		% на десној страни	100%	100%	100%	100%
		% од укупног броја	95,1%	1,8%	3,1%	100%
			$ACoI^*$ статус на левој страни			Укупно
без $ACoI^*$			$ACoI^*$	$p-ACoI^*$		
Пол	Мушки	Број	197	7	14	218
		% у оквиру пола	90,4%	3,2%	6,4%	100%
		% на левој страни	56,0%	53,8%	60,9%	/
		% од укупног броја	50,8%	1,8%	3,6%	56,2%
	Женски	Број	155	6	9	170
		% у оквиру пола	91,2%	3,5%	5,3%	100%
		% на левој страни	44,0%	46,2%	39,1%	/
		% од укупног броја	39,9%	1,5%	2,3%	43,8%
	Укупно	Број	352	13	23	388
		% на левој страни	100%	100%	100%	100%
		% од укупног броја	90,7%	3,4%	5,9%	100%

Десна страна:  $p = 0,493$ ;  $Cramer's V = 0,066$

Лева страна:  $\chi^2 (n=388) = 0,241$ ;  $p = 0,887$ ;  $Cramer's V = 0,025$

Хи-квадрат тест независности није показао значајну везу између пола и појаве било  $ACoI^*$ , било  $p-ACoI^*$ , на левој страни. За анализу зависности између пола и појаве једног од облика  $ACoI^*$  на десној страни, коришћен је Фишеров тачан показатељ вероватноће. И овај тест није показао статистички значајну повезаност између пола и било ког од облика  $ACoI^*$ .

Приказ дистрибуције *ACoI\** статуса по облицима и са латерализацијом у односу на пол, дат је у табели 5.

Табела 5. Приказ броја кадавера са *ACoI\**.

<i>ACoI*</i> статус	Пол		Укупно
	Мушки	Женски	
без <i>ACoI*</i>	188	151	339
<i>ACoI*d</i>	5	1	6
<i>ACoI*s</i>	7	4	11
<i>p-ACoI*d</i>	4	3	7
<i>p-ACoI*s</i>	13	6	19
<i>ACoI*bil</i>	0	1	1
<i>p-ACoI*bil</i>	1	3	4
<i>ACoI*s/p-ACoI*d</i>	0	1	1
Укупно	218	170	388

$p = 0,397$ ; *Cramer's V* = 0,138

Применом Фишеровог тачног показатеља вероватноће није доказана статистички значајна повезаност између пола и било ког од облика *ACoI\** код кадавера.

Учесталост појаве оба облика *ACoI\** била је скоро двоструко већа на левој страни где је унилатерална псеудо *ACoI\** забележена код 5,9% кадавера, а унилатерална *ACoI\** код 3,4%. На десној страни унилатерална *ACoI\** забележена је код 1,8%, а унилатерална *p-ACoI\** код 3,1% кадавера. Билатерална појава (*p-*)*ACoI\** је имала најмању учесталост (табела 6).

Табела 6. Приказ броја кадавера са или без (*p-*)*ACoI\** на десној у односу на леву страну.

		Лева страна			Укупно
		без <i>ACoI*</i>	<i>ACoI*</i>	<i>p-ACoI*</i>	
Десна страна	без <i>ACoI*</i>	339	11	19	369
	<i>ACoI*</i>	6	1	0	7
	<i>p-ACoI*</i>	7	1	4	12
Укупно		352	13	23	388

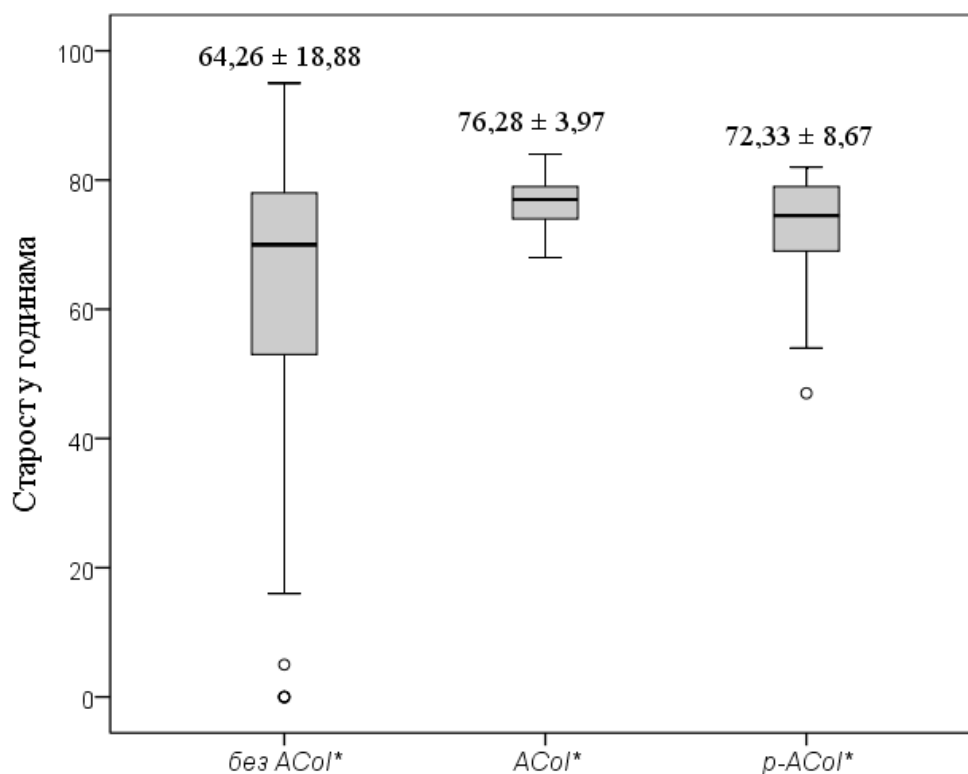
$p = 0,003$ ; *Cramer's V* = 0,164

Применом Фишеровог тачног показатеља вероватноће доказан је статистички значајан утицај контралатералног *ACoI\** статуса на појаву неког од облика *ACoI\**. Било

који од облика *ACoI\** јављао се статистички значајно чешће ако је контралатерално забележено одсуство *ACoI\** у било ком од својих облика.

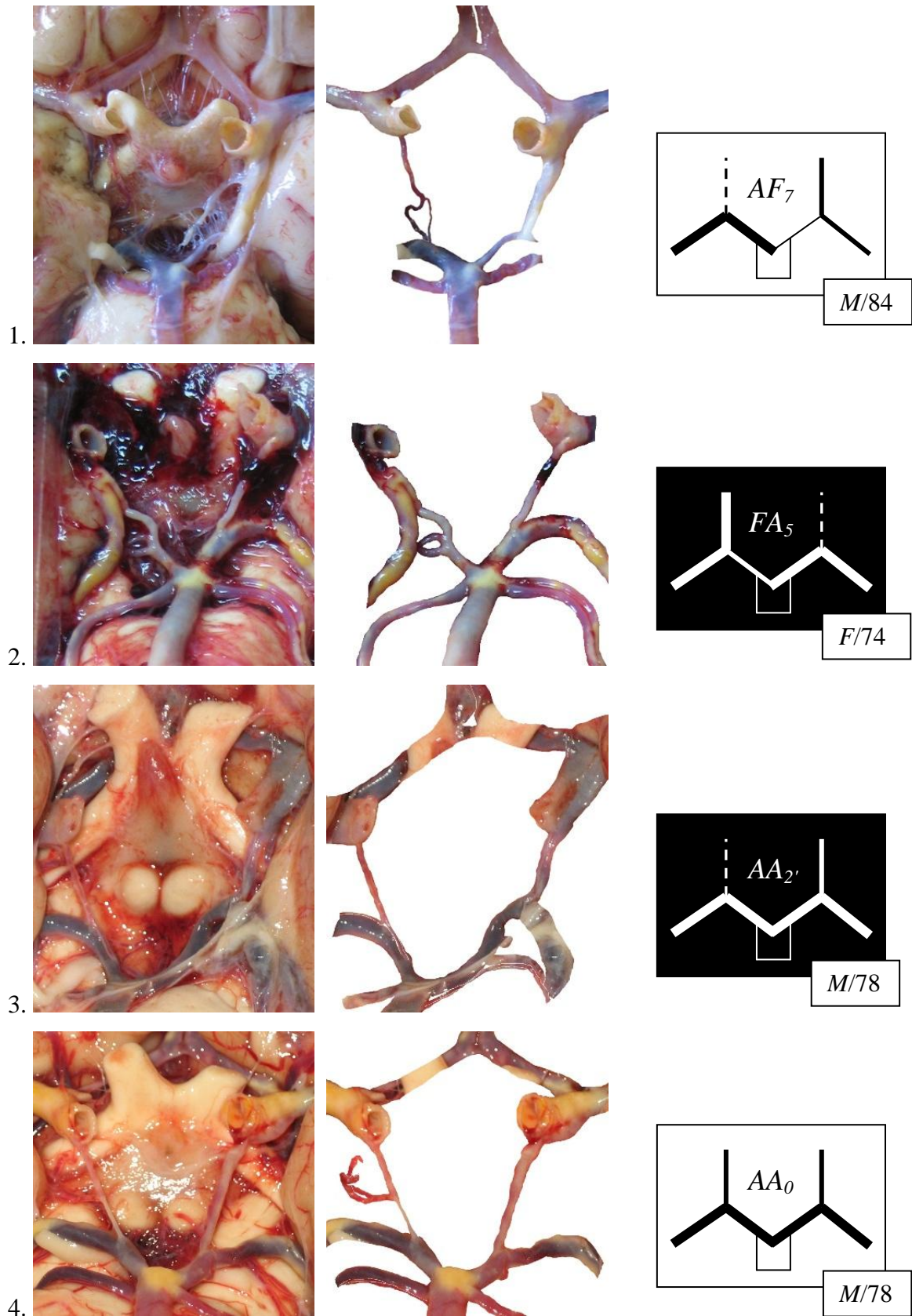
Анализом старости случајева разврстаних у три групе: без *ACoI\**, са *ACoI\** и са *p-ACoI\**, утврђено је да су просечно старији кадавери били у последње две групе. Међутим, како су анализом обухваћени случајеви чија смрт није била директно зависна од постојања саме *ACoI\**, односно није чак била ни само у оквирима кардиоваскуларне патологије или природне смрти, даља статистичка анализа није рађена.

Приказ старости кадавера у ове три групе дат је на графикону 1.

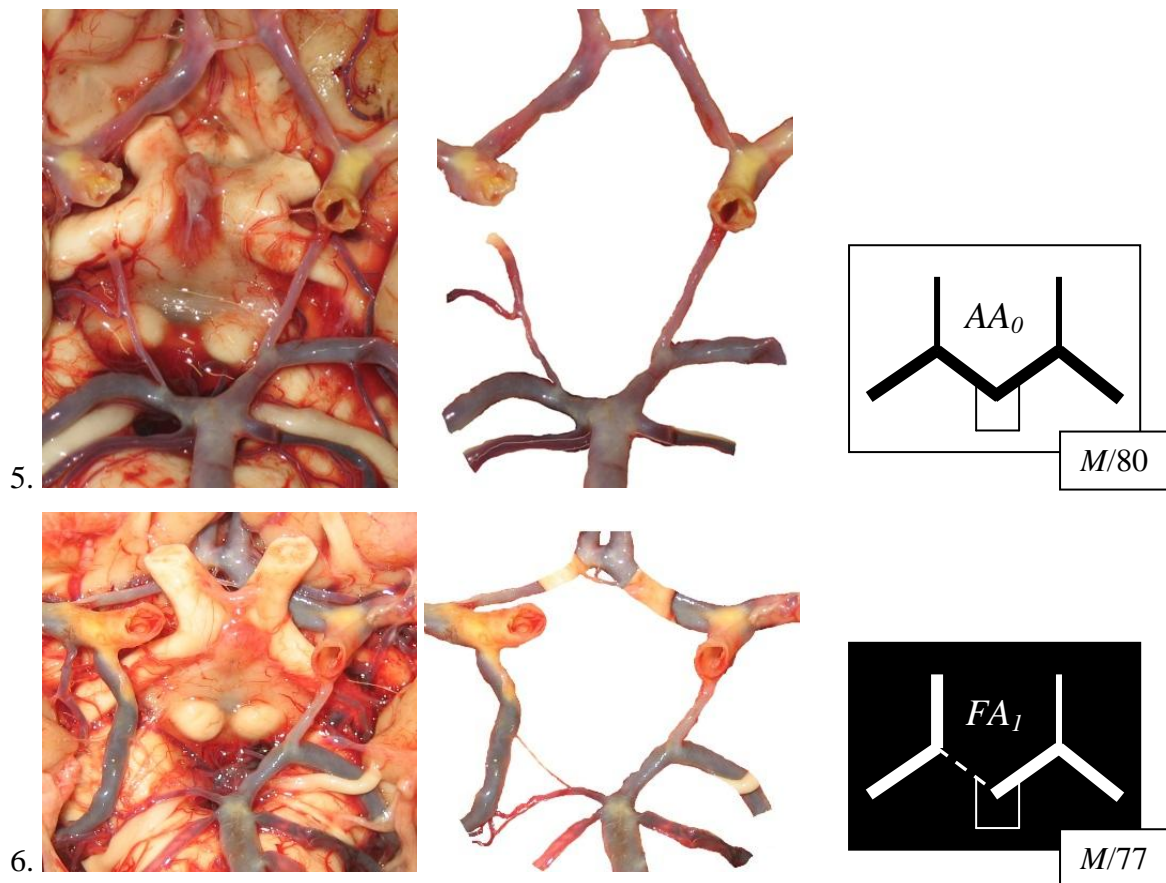


Графикон 1. Старост кадавера у односу на *ACoI\** статус (нумерички: средња вредност ± *SD*; графички: медијана, максимална, минимална вредност, екстремни случајеви).

Приказ појединачних случајева са дефинисаним *ACoI\** статусом дат је на сликама 18–22, односно са *p-ACoI\** на сликама 23–31. Обрадом слика дат је паралелно и изоловани приказ артерија, као и шематски приказ одговарајућег подтипа задњег сегмента *SAC*, уз пол и старост кадавера.



Слика 18. Приказ 1. до 4. случаја  $ACoI^*$  на десној страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $ACoI^*$ ).

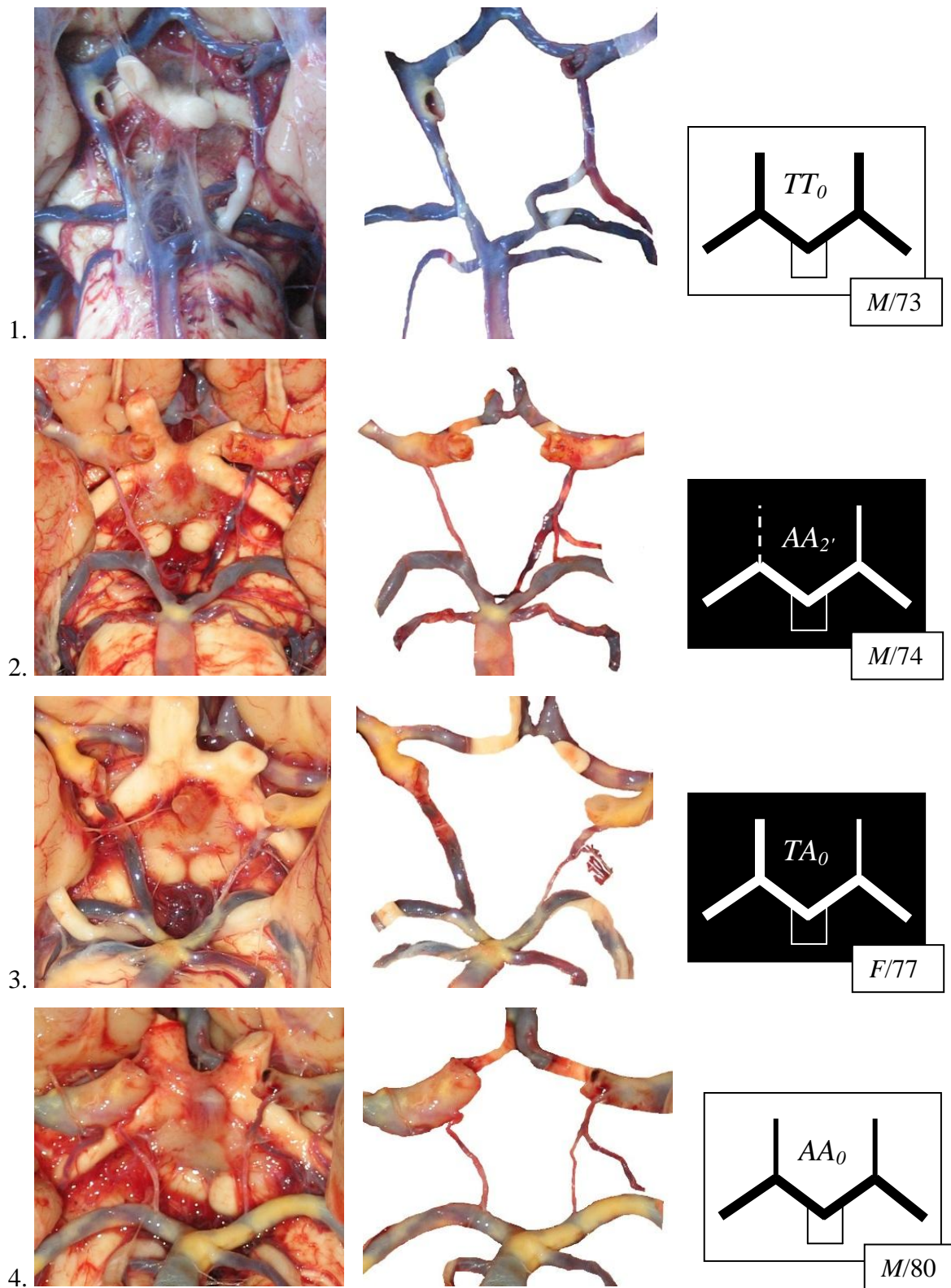


Слика 19. Приказ 5. и 6. случаја *ACoI\** на десној страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента *SAC* без *ACoI\**).

Случајеве код којих је забележена *ACoI\** на десној страни чинило је 5 мушких и један женски кадавер, старости 77 до 84 године.

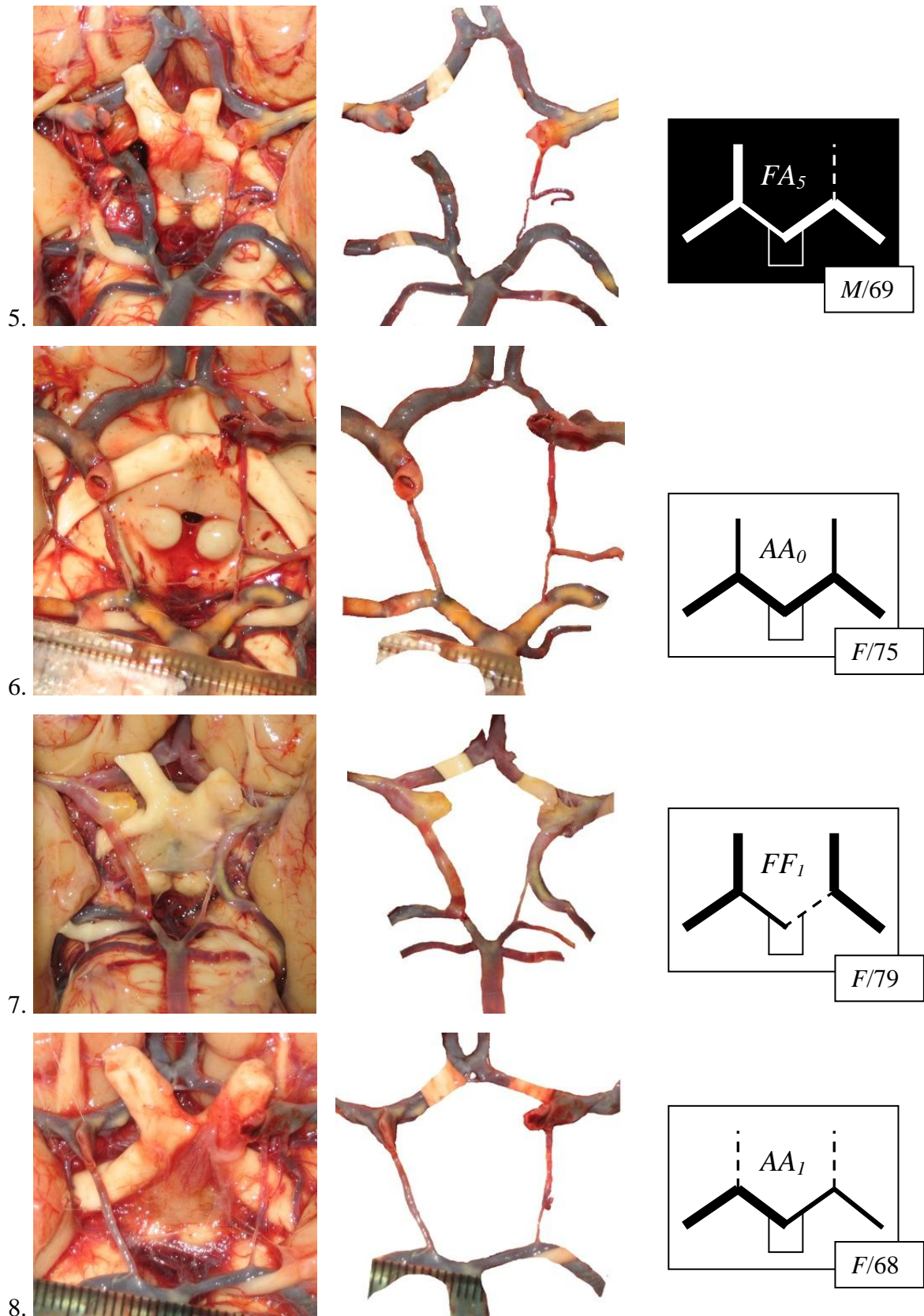
Међу 6 случајева који су имали *ACoI\** на десној страни, два су имала *AA0* подтип задњег сегмента *SAC*, један је имао *AA2'*, док су у 3 случаја забележени фетална конфигурација на једној, а адултна на другој страни (подтипови: *AF7*, *FA5* и *FA1*).

Случајеви са посебним морфолошким карактеристикама били су 2. и 6. (*F/74* и *M/77*) који су приказани на сликама 18–19. Други приказани случај био је јединствен међу свим испитиваним кадаверима по налазу фенестрације *P2* сегмента базиларног порекла и парцијалној дупликацији почетка *ACoI\**. Промер саме *ACoI\** у овом случају био је знатно већи у односу на друге приказане случајеве. Насупрот овом случају, шести приказан пример *ACoI\** на десној страни имао је екстремно хипопластичну *ACoI\**.

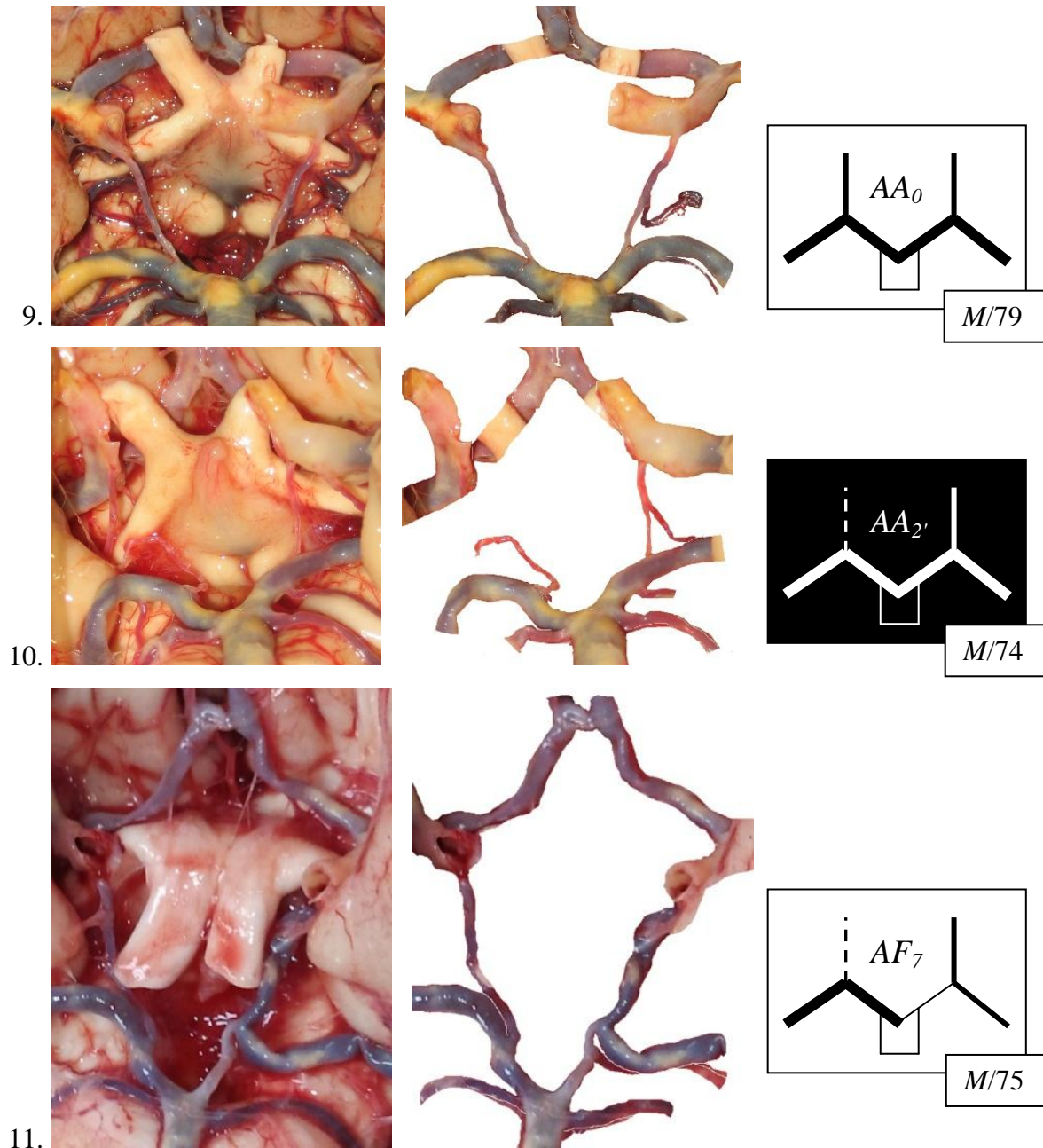


Слика 20. Приказ 1. до 4. случаја  $ACoI^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $ACoI^*$ ).





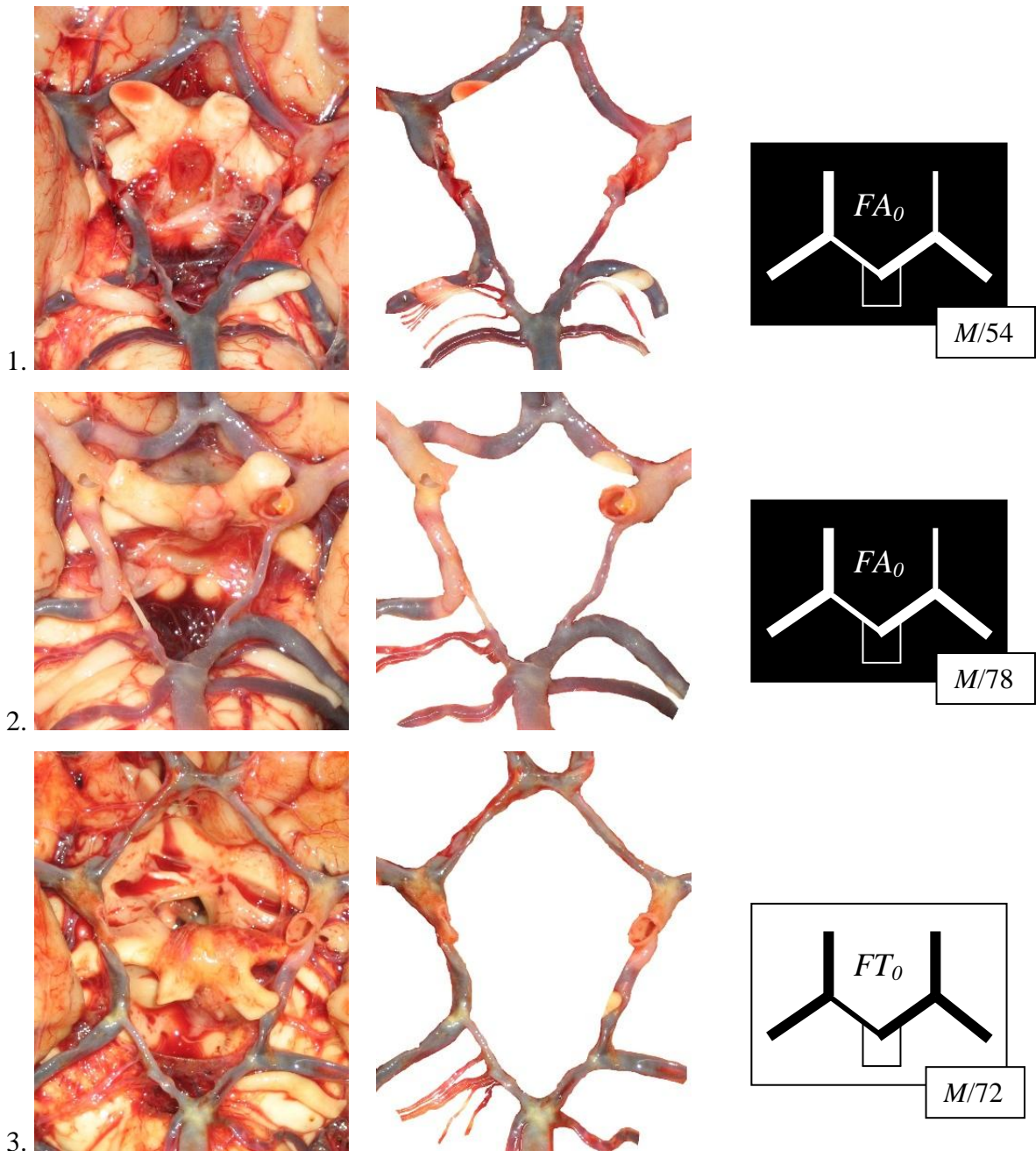
Слика 21. Приказ 5. до 8. случаја *ACoI*\* на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента *CAC* без *ACoI*\*).



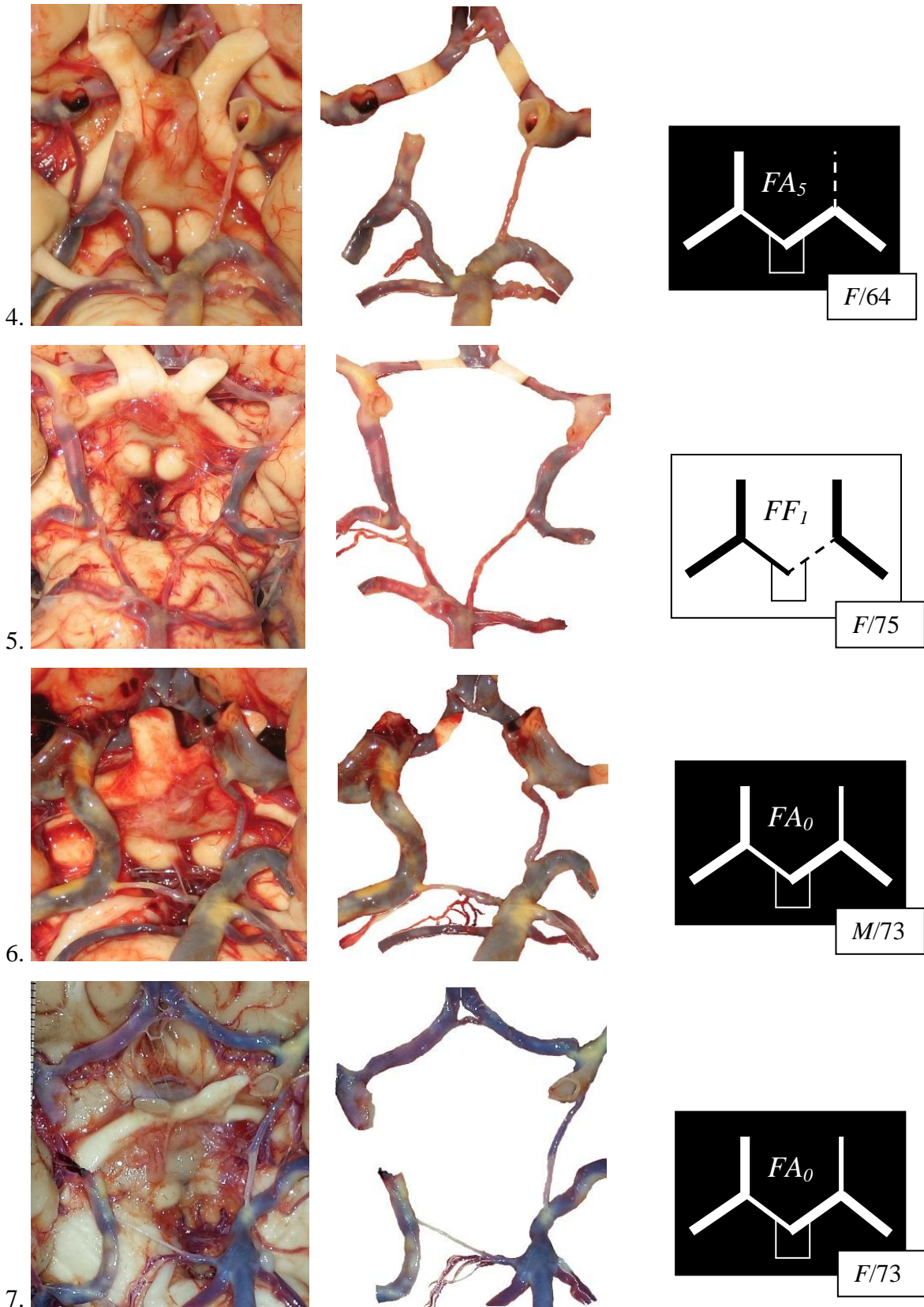
Слика 22. Приказ 9. до 11. случаја  $ACoI^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $ACoI^*$ ).

Код 7 мушких и 4 женска кадавера старости од 68 до 80 година, забележена је  $ACoI^*$  на левој страни. Обострано адултну конфигурацију задњег сегмента  $CAC$  имало је 6 кадавера (3  $AA_0$ , 2  $AA_{2'}$  и 1  $AA_1$  подтип), док су  $FF_1$  подтип и  $TT_0$  подтип забележени појединачно. Такође,  $TA_0$ ,  $FA_5$  и  $AF_7$  подтип задњег сегмента  $CAC$ , карактерисали су појединачне случајеве.

Други случај (M/74) на слици 20 имао је на левој страни присутну грану *ACoP* која је била јаког калибра и која је настављала правац пружања *ACoP* медијално ка вентралној страни средњег мозга. Због постојања овако јаке гране, има се утисак да *P2* каротидног порекла настаје за нијансу испод нивоа споја са *ACoI\**. Овај случај био је јединствен по постојању парцијалне дупликације на завршетку *ACoI\** и постојању анастомозе између *ACoI\** и *P2 car.*



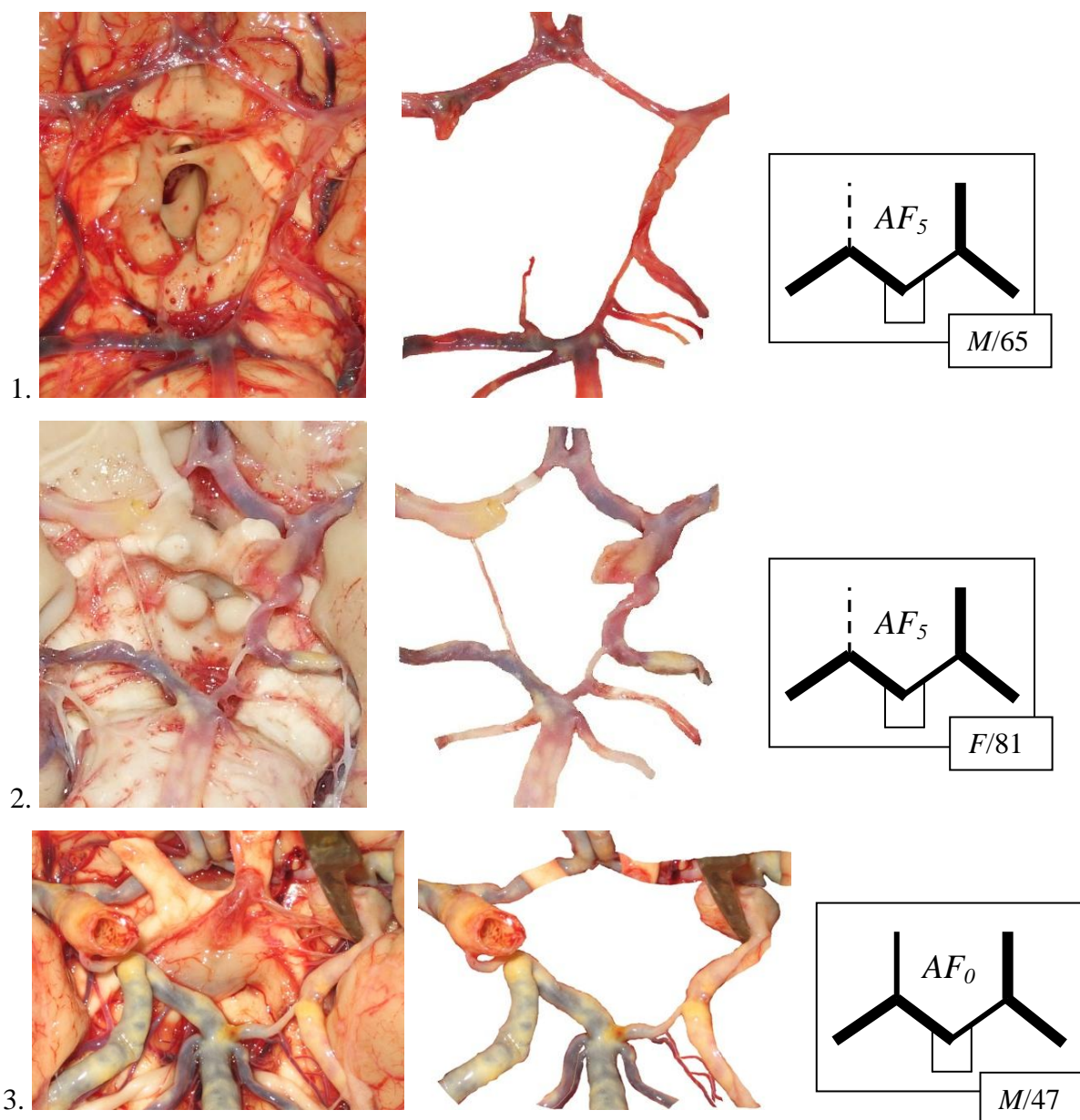
Слика 23. Приказ 1. до 3. случаја *p-ACoI\** на десној страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента *CAC* без *p-ACoI\**).



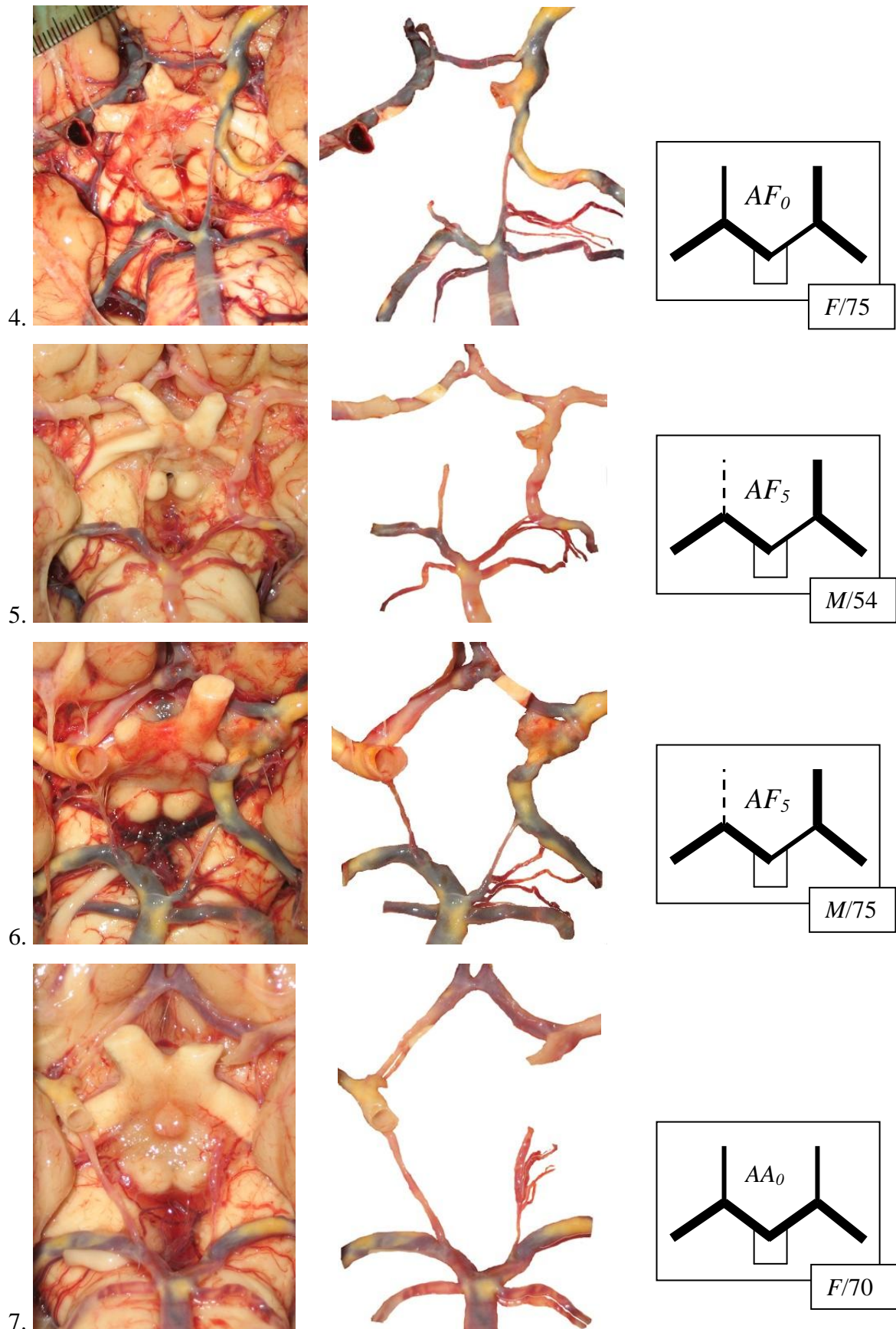
Слика 24. Приказ 4. до 7. случаја  $p\text{-ACoI}^*$  на десној страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $p\text{-ACoI}^*$ ).

Псеудо *ACoI*\* на десној страни забележена је код 4 мушка и 3 женска кадавера. Симетричан подтип задњег сегмента *CAC* са обострано феталном конфигурацијом (*FFI*) забележен је само у једном случају. Фетална конфигурација на једној, а адултна на другој страни забележена је код 5 кадавера (4 са *FA0* и 1 са *FA5* подтипом). Један кадавер имао је *FT0* подтип задњег сегмента *CAC*.

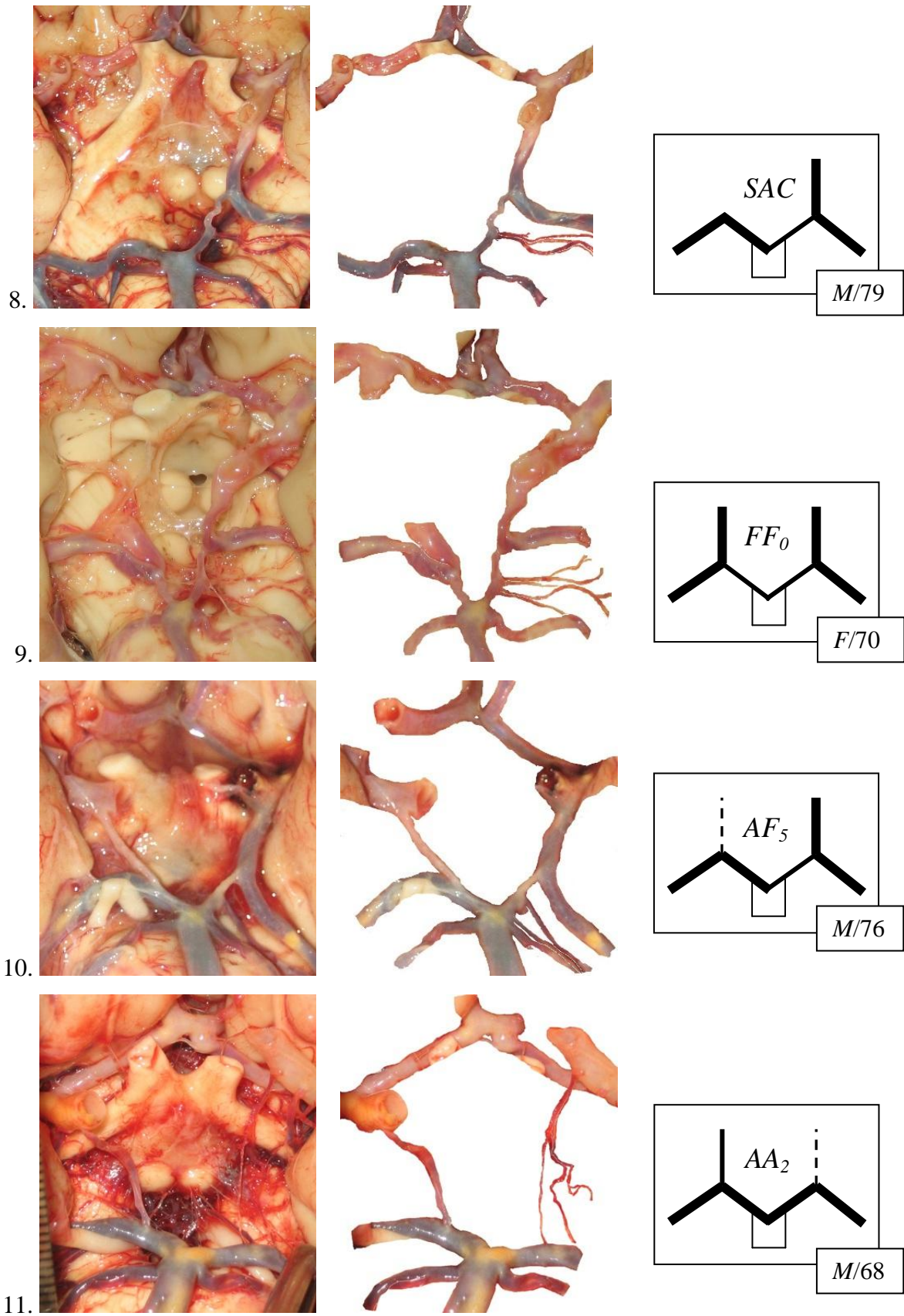
Случај који је приказан као шести по реду (*M/73*) био је специфичан у односу на све остале забележене случајеве током истраживања, по томе што је сем умноженог *P2* сегмента базиларног порекла имао удвојен и *P2* сегмент каротидног порекла (слика 24).



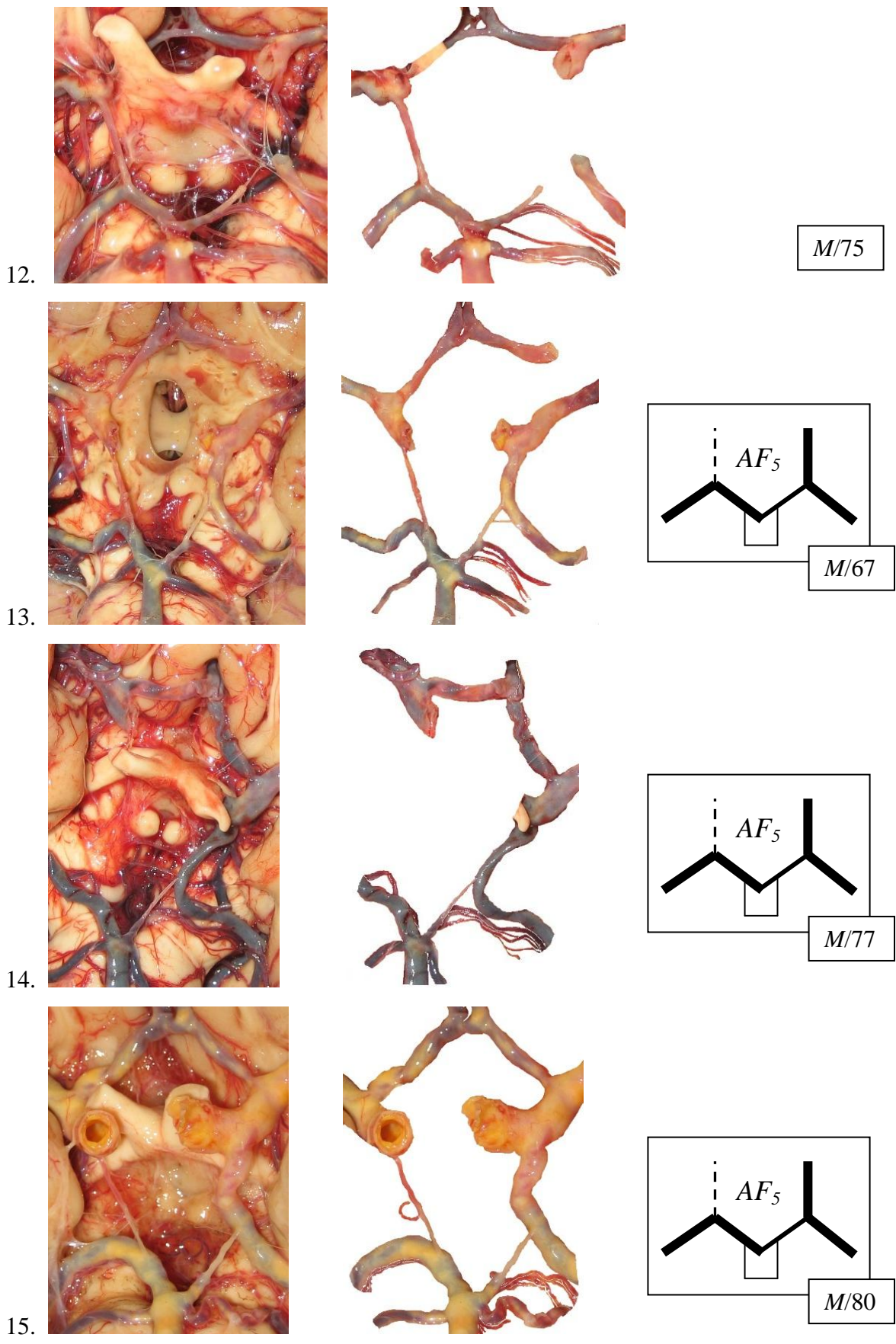
Слика 25. Приказ 1. до 3. случаја *p-ACoI*\* на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента *CAC* без *p-ACoI*\*).



Слика 26. Приказ 4. до 7. случаја  $p\text{-ACoI}^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $p\text{-ACoI}^*$ ).

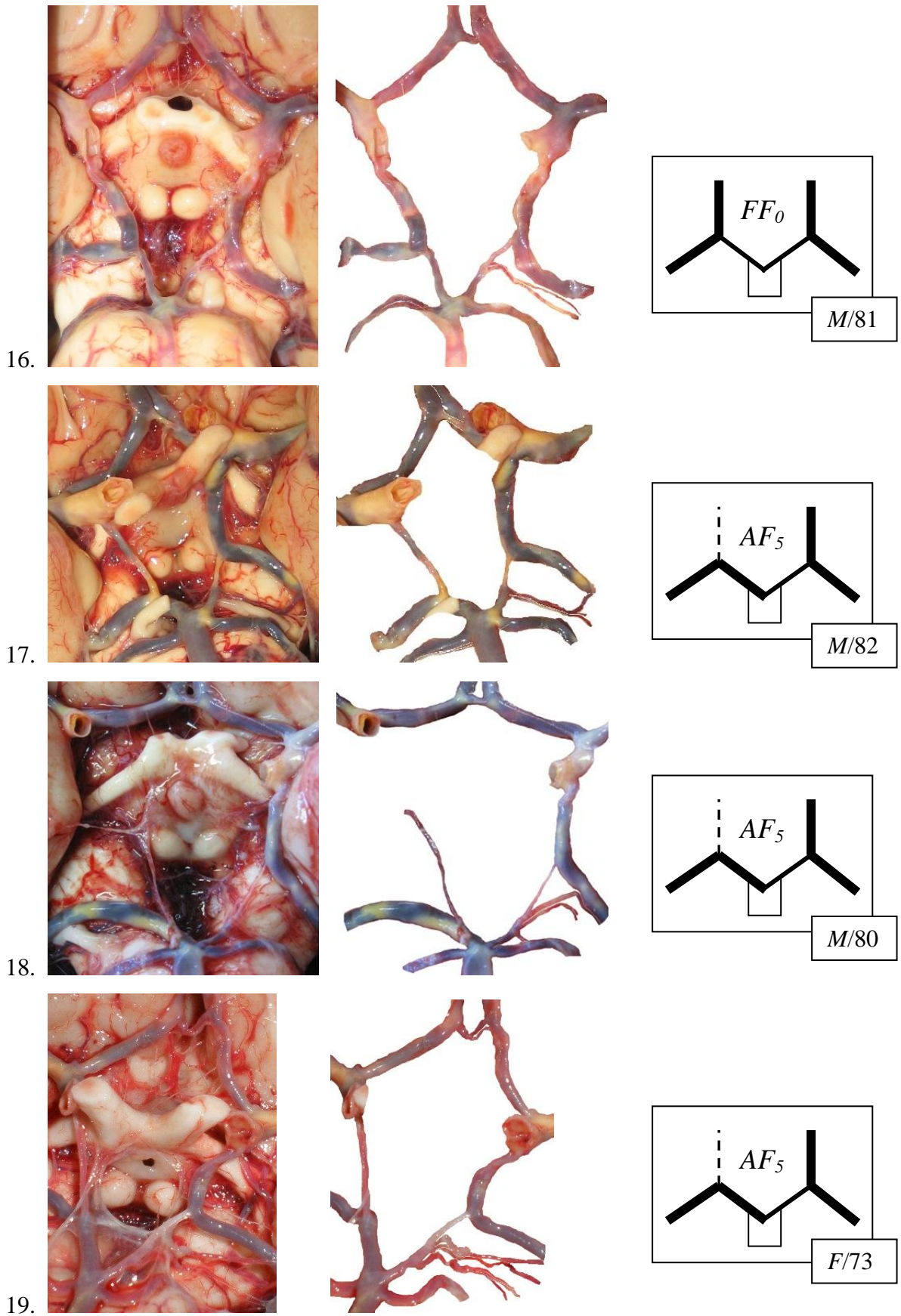


Слика 27. Приказ 8. до 11. случаја  $p\text{-ACoI}^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $SAC$  без  $p\text{-ACoI}^*$ ).



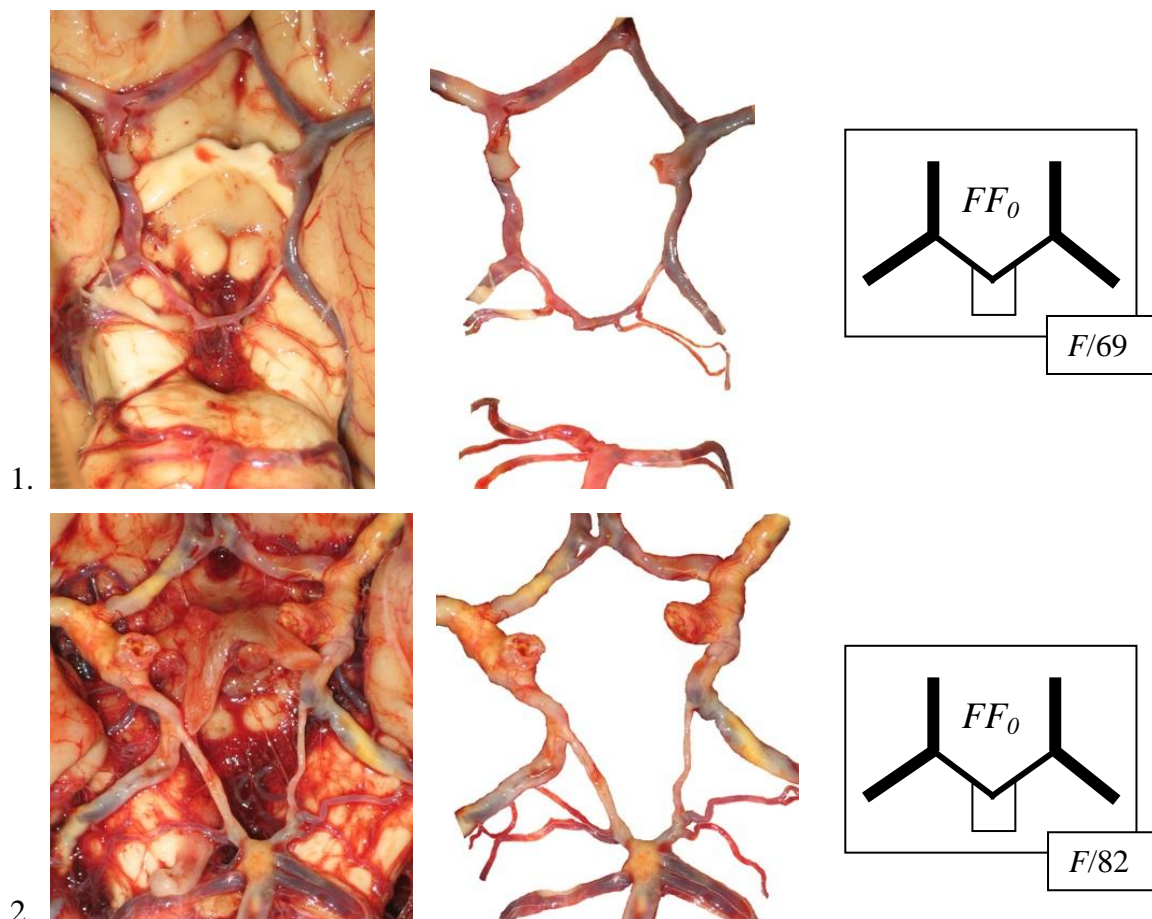
Слика 28. Приказ 12. до 15. случаја  $p$ - $ACoI^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $p$ - $ACoI^*$ ).



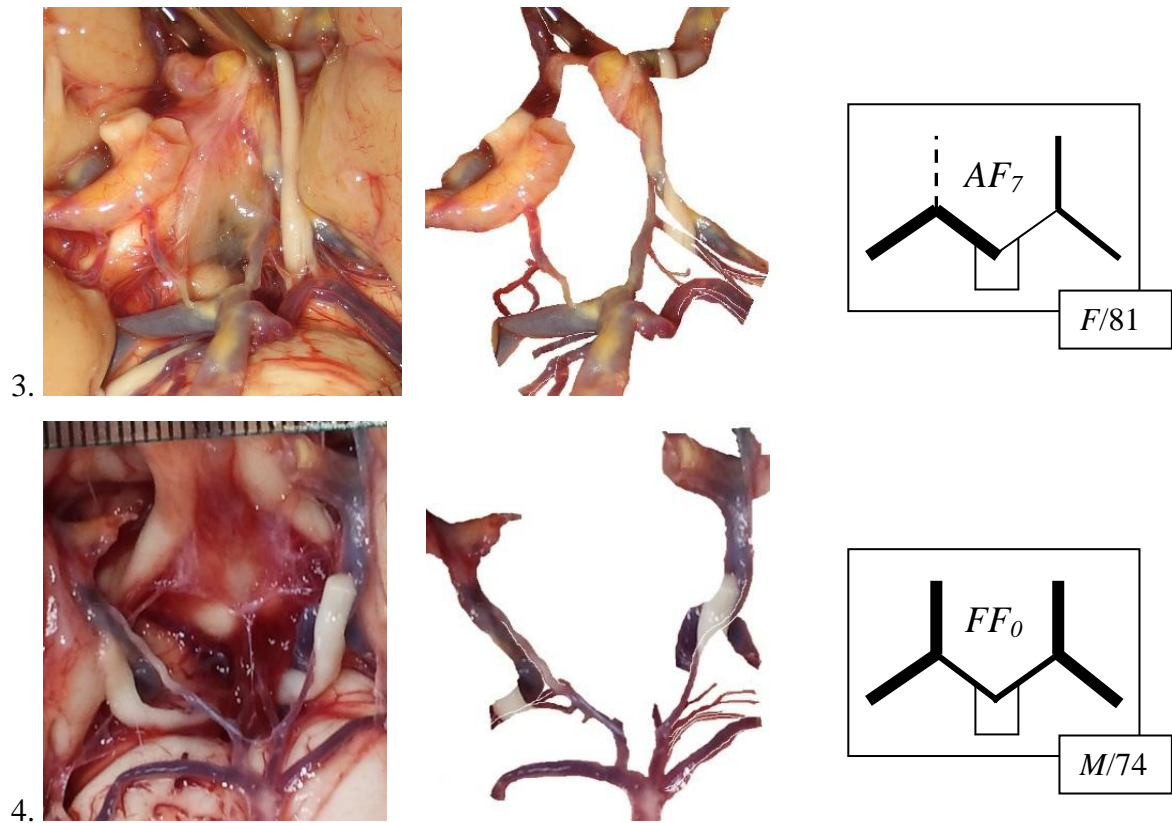


Слика 29. Приказ 16. до 19. случаја  $p\text{-ACoI}^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $p\text{-ACoI}^*$ ).

Псеудо *ACoI\** на левој страни имало је 13 мушких и 6 женских кадавера. Само 4 кадавера имало је неки од симетричних подтипова задњег сегмента *CAC* (2 *FF0*, 1 *AA0* и 1 *AA2*). Највећи број кадавера у овој групи имао је феталну конфигурацију на једној, а адултну на другој страни. Забележено је чак 11 кадавера са *AF5* подтипом, док је код два кадавера забележен *AFO* подтип. Један кадавер је имао *FT0* подтип, а такође један имао је аплазију *ACoP* на десној страни, односно тзв. непотпун Вилисов прстен – *semicirculus arteriosus cerebri* (*SAC*). Код 1. приказаног случаја, забележене су транзиторне артеријске анастомозе у нивоу предњег и у нивоу задњег сегмента *CAC*. Ове артерије су биле малог промера и спајале су контралатералне истоимене артерије. Конфигурација задњег сегмента *CAC* код једног кадавера није типизирана у овој групи због механичког оштећења *ACoP* на левој страни. Код 11. приказаног случаја изражена је перзистенција форме *P2 car* у облику мреже.



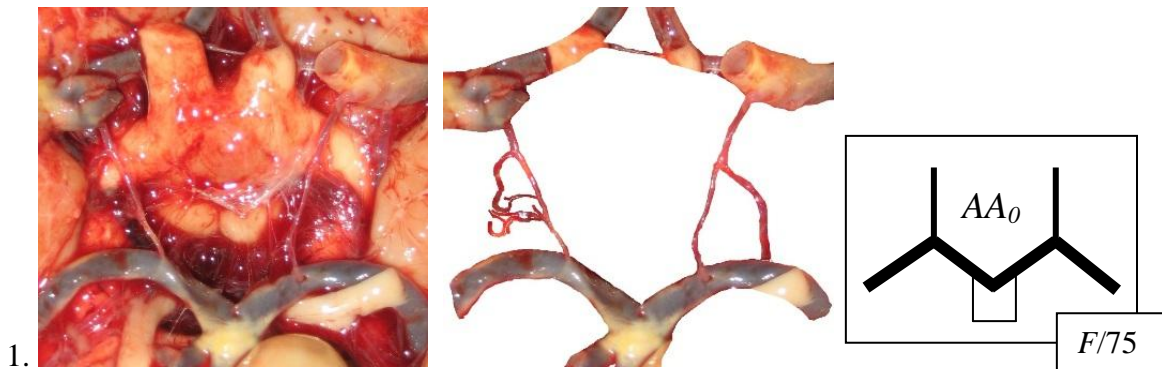
Слика 30. Приказ 1. и 2. случаја обостране *p-ACoI\** (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента *CAC* без *p-ACoI\**).



Слика 31. Приказ 3. и 4. случаја обостране  $p\text{-ACoI}^*$  (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $p\text{-ACoI}^*$ ).



Слика 32. Приказ случаја обостране  $ACoI^*$  (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $CAC$  без  $ACoI^*$ ).



1. Слика 33. Приказ случаја  $p\text{-}ACoI^*$  на десној и  $ACoI^*$  на левој страни (фотографија, изоловани приказ артерија и шематски приказ подтипа задњег сегмента  $SAC$  без било ког облика  $ACoI^*$ ).

Обострано забележену  $ACoI^*$  и/или  $p\text{-}ACoI^*$  имало је 6 кадавера (слике 31–33). Обострану  $ACoI^*$ , као и појаву  $p\text{-}ACoI^*$  на десној и  $ACoI^*$  на левој страни имао је само по један кадавер женског пола са  $AA_0$  подтипом задњег сегмента  $SAC$ . Обострану  $p\text{-}ACoI^*$  имало је 3 кадавера женског и један кадавер мушког пола. Међу њима, три кадавера су имала  $FF_0$  подтип, док је један имао  $AF_0$  подтип задњег сегмента  $SAC$ .

У табели 7 приказана је дистрибуција  $ACoI^*$  и  $p\text{-}ACoI^*$  у односу на симетричност задњег сегмента  $SAC$ . Симетричан облик подразумевао је  $AA$ ,  $FF$  и  $TT$  тип, док је асиметричан облик подразумевао  $AF/FA$ ,  $AT/TA$ ,  $FT/TF$  тип задњег сегмента  $SAC$ , као и  $SAC$  који је описан у случају аплазије једне од компоненти задњег сегмента  $SAC$ .

Из овог разматрања је искључено 5 случајева (1,3%): један случај је имао *Moya Moya disease* што је утицало на формирање специфичног облика задњег сегмента и то у нивоу леве  $ACoP$ . У једном случају евидентирана је велика вретенаста анеуризма целом дужином леве  $ACoP$  тако да није било могуће утврдити промер леве  $ACoP$ , а у 3 случаја постојало је механичко оштећење једне од  $ACoP$ . Једна  $ACoI^*$  и то  $p\text{-}ACoI^*$  на левој страни припадала је кадаверу који је изузет из овог дела анализе због искиданог дела десне  $ACoP$  услед манипулације материјалом.

Табела 7. Приказ броја и учесталости кадавера са одређеним *ACoI*\* статусом у односу на симетрију *SAC*.

		Симетричност <i>SAC</i>		Укупно	
		Симетричан	Асиметричан		
Општи <i>ACoI</i> * статус	Без <i>ACoI</i> *	Број	256	80	336
		% у оквиру <i>ACoI</i> * статуса	76,2%	23,8%	100%
		% у оквиру <i>SAC</i> статуса	92,8%	74,8%	/
	% од укупног броја		66,8%	20,9%	87,7%
	<i>ACoI</i> *	Број	12	6	18
		% у оквиру <i>ACoI</i> * статуса	66,7%	33,3%	100%
		% у оквиру <i>SAC</i> статуса	4,3%	5,6%	/
	% од укупног броја		3,1%	1,6%	4,7%
	<i>p-ACoI</i> *	Број	8	21	29
		% у оквиру <i>ACoI</i> * статуса	27,6%	72,4%	100%
		% у оквиру <i>SAC</i> статуса	2,9%	19,6%	/
	% од укупног броја		2,1%	5,5%	7,6%
Укупно	Број	276	107	383	
	% у оквиру <i>SAC</i> статуса	100%	100%	/	
	% од укупног броја	72,1%	27,9%	100%	

$$\chi^2 (n=383) = 31,599; p < 0,001; \text{Cramer's } V = 0,287$$

Хи–квадрат тест независности показао је значајну везу између симетричности *SAC* и општег *ACoI*\* статуса, тј. појаве једног од облика *ACoI*\*. Крамеров показатељ *V* указује на средње велики утицај облика симетрије *SAC* на *ACoI*\* статус.

Симетрични облик задњег сегмента *SAC* забележен је код 276/383 (72,1%) кадавера. Већина *ACoI*\* облика (27) и то знатно учесталије као *p-ACoI*\* (21/27) облик јавила се код асиметричних подтипова задњег сегмента *SAC*.

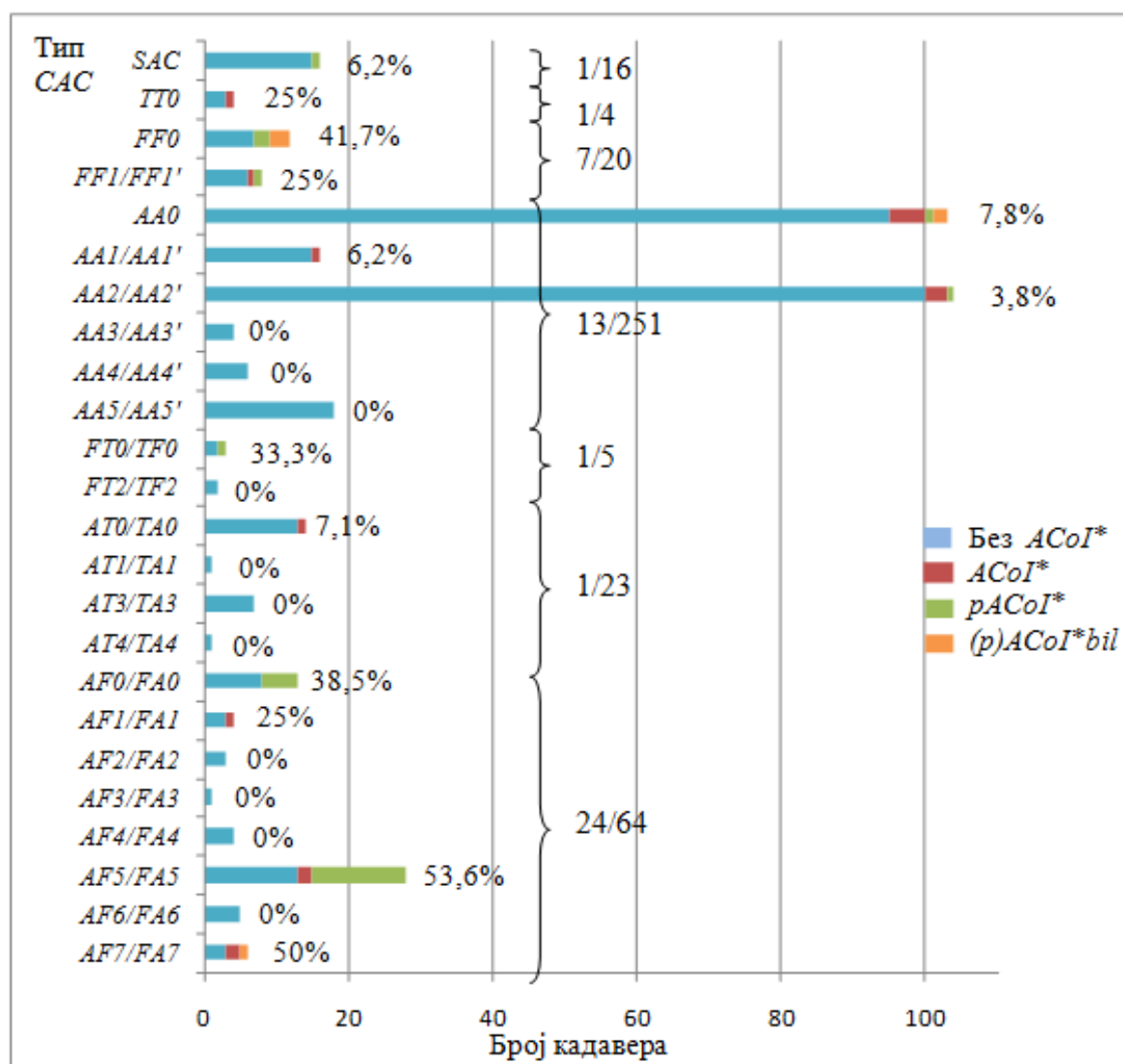
Дистрибуција прецизног *ACoI*\* статуса у односу на сваки појединачни подтип задњег сегмента *SAC* забележен током истраживања (38 типова од укупно 59 дефинисаних), као и у односу на појаву *SAC*, дат је у табели 8.

Најчешћи подтип задњег сегмента *SAC* који је забележен у испитиваној серији је *AA0* (103/383; 26,9%), док следи *AA2* (61/383; 15,9%), односно његов симетрични облик *AA2'* (43/383; 11,2%).

Табела 8. Дистрибуција *ACoI\** статуса у односу на подтип задњег сегмента *SAC*.

	<i>ACoI*</i> статус								УКУПНО
	Без <i>ACoI*</i>	<i>ACoI*d</i>	<i>ACoI*s</i>	<i>p-ACoI*d</i>	<i>p-ACoI*s</i>	<i>ACoI*bil</i>	<i>p-ACoI*bil</i>	<i>ACoI*s / p-ACoI*d</i>	
<i>SAC</i>	15	0	0	0	1	0	0	0	16
<i>TT0</i>	3	0	1	0	0	0	0	0	4
<i>FF0</i>	7	0	0	0	2	0	3	0	12
<i>FF1</i>	3	0	1	1	0	0	0	0	5
<i>FF1'</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>AA0</i>	95	2	3	0	1	1	0	1	103
<i>AA1</i>	3	0	1	0	0	0	0	0	4
<i>AA1'</i>	12	0	0	0	0	0	0	0	12
<i>AA2</i>	6	0	0	0	1	0	0	0	61
<i>AA2'</i>	40	1	2	0	0	0	0	0	43
<i>AA3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AA3'</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>AA4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AA4'</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	5
<i>AA5</i>	11	0	0	0	0	0	0	0	11
<i>AA5'</i>	7	0	0	0	0	0	0	0	7
<i>FT0</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>FT2</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>TF0</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>TF2</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AT0</i>	6	0	0	0	0	0	0	0	6
<i>AT1</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AT3</i>	4	0	0	0	0	0	0	0	4
<i>TA0</i>	7	0	1	0	0	0	0	0	8
<i>TA3</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>TA4</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AF0</i>	4	0	0	0	2	0	0	0	6
<i>AF1</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AF2</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>AF3</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AF4</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>AF5</i>	6	0	0	0	11	0	0	0	17
<i>AF6</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AF7</i>	3	1	1	0	0	0	1	0	6
<i>FA0</i>	4	0	0	3	0	0	0	0	7
<i>FA1</i>	2	1	0	0	0	0	0	0	3
<i>FA4</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>FA5</i>	7	1	1	2	0	0	0	0	11
<i>FA6</i>	4	0	0	0	0	0	0	0	4
УКУПНО	335	6	11	7	18	1	4	1	383

Због великих разлика у учесталости појаве неког од облика *ACoI*\* код различитих подтипова задњег сегмента *SAC*, на графикону 2 дат је приказ удела појединих облика *ACoI*\* код појединачних подтипова, али су заједнички приказани подтип и његов симетрични облик. Процентуални запис односи се на удео свих облика *ACoI*\* код појединачних типова задњег сегмента *SAC*.



$p < 0,001$ ; *Cramer's V* = 0,398

Графикон 2. Удео појединих облика *ACoI*\* код појединачних подтипова задњег сегмента *SAC* са процентуалним вредностима заступљености *ACoI*\* без обзира на њен облик.

Подтип задњег сегмента *SAC* код којег је најчешће забележена *ACoI\** је *AF5/FA5*. Код *AF5* подтипа јављала се искључиво *p-ACoI\** на левој страни, односно на страни која је имала феталну конфигурацију (11/17 случајева са *AF5* подтипом). Подтип *FF0* такође је имао висок удео и то само *p-ACoI\**; у 2 случаја на левој страни, а у 3 случаја обострано. Подтип *AF7* имао је у два случаја *ACoI\**, а у једном обострано присутну *p-ACoI\**. Ова три случаја чинила су 50% свих забележених случајева са *AF7* подтипом задњег сегмента *SAC*.

Применом Фишеровог тачног показатеља вероватноће доказан је статистички значајан утицај типа задњег сегмента *SAC* на појаву неког од облика *ACoI\** и то са утицајем који је на граници између средњег и великог. Тип задњег сегмента *SAC* код кога се најчешће јављао неки од облика *ACoI\** је *AF/FA* тип.

Табеле 9 и 10 показују дистрибуцију *ACoI\** и *p-ACoI\** у односу на адултну, феталну и транзиторну конфигурацију и то по странама задњег сегмента *SAC*. У првој табели приказан је однос појава на истој страни, а у другој је однос контралатералних посматраних карактеристика. Током овог дела анализе, искључени су, сем претходно наведених, и случајеви *SAC* (16 случајева). Овај део анализе обухватио је 367 случајева.

Табела 9. Дистрибуција *ACoI\** и *p-ACoI\** у односу на адултну, феталну и транзиторну конфигурацију и по странама задњег сегмента *SAC*.

		Конфигурација на десној страни			Укупно
		Адултна	Фетална	Транзиторна	
<i>ACoI*</i> статус на десној страни	Без <i>ACoI*</i>	291	38	19	348
	<i>ACoI*</i>	5	2	0	7
	<i>p-ACoI*</i>	2	10	0	12
Укупно		298	50	19	367
		Конфигурација на левој страни			Укупно
		Адултна	Фетална	Транзиторна	
<i>ACoI*</i> статус на левој страни	Без <i>ACoI*</i>	277	40	16	333
	<i>ACoI*</i>	10	2	1	13
	<i>p-ACoI*</i>	2	19	0	21
Укупно		289	61	17	367

Десна страна:  $p < 0,001$ ; *Cramer's V* = 0,27

Лева страна:  $p < 0,001$ ; *Cramer's V* = 0,346

Применом Фишеровог тачног показатеља вероватноће доказан је статистички значајан утицај конфигурације на једној страни задњег сегмента *SAC* на ипсилатералну



појаву неког од облика  $ACoI^*$  и то са утицајем средње јачине. Величина утицаја била је нешто већа на левој страни. Фетална конфигурација је представљала фактор који је утицао на појаву  $p-ACoI^*$  на истој страни. У оквиру адултне конфигурације јављала се чешће  $ACoI^*$  у односу на  $p-ACoI^*$ , али не са тако високим уделом.

Табела 10. Дистрибуција  $ACoI^*$  и  $p-ACoI^*$  у односу на контралатералну конфигурацију задњег сегмента  $CAC$ .

		Конфигурација на десној страни			Укупно
		Адултна	Фетална	Транзиторна	
$ACoI^*$ статус на левој страни	Без $ACoI^*$	273	43	17	333
	$ACoI^*$	9	2	2	13
	$p-ACoI^*$	16	5	0	21
Укупно		298	50	19	367
		Конфигурација на левој страни			Укупно
		Адултна	Фетална	Транзиторна	
$ACoI^*$ статус на десној страни	Без $ACoI^*$	277	55	16	348
	$ACoI^*$	6	1	0	7
	$p-ACoI^*$	6	5	1	12
Укупно		289	61	17	367

Конфигурација на десној и  $ACoI^*$  статус на левој страни:  $p = 0,178$ ;  $Cramer's V = 0,089$

Конфигурација на левој и  $ACoI^*$  статус на десној страни:  $p = 0,121$ ;  $Cramer's V = 0,096$

Применом Фишеровог тачног показатеља вероватноће није доказан статистички значајан утицај конфигурације на једној страни задњег сегмента  $CAC$  на контралатералну појаву неког од облика  $ACoI^*$ .

Дистрибуција вишеструких  $P2$  сегмената у односу на конфигурацију у оквиру које се јавила  $p-ACoI^*$  дата је у табели 11. Из овог дела анализе, изузет је случај  $p-ACoI^*$  код кога је оштећена ипсилатерална  $ACoP$ . Укупно је сагледан статус  $P2$  сегмента и одговарајућа конфигурација код преостале 34  $p-ACoI^*$ .

Вишеструк  $P2$  сегмент базиларног порекла јављао се искључиво у случајевима када је  $p-ACoI^*$  припадала страни задњег сегмента  $CAC$  који је имао феталну конфигурацију. Слично томе, вишеструк  $P2$  сегмент каротидног порекла јављао се искључиво у случајевима када је  $p-ACoI^*$  припадала страни задњег сегмента  $CAC$  која је имала адултну конфигурацију. Овакву међузависност потврдио је и Фишеров тачан показатељ вероватноће.

Табела 11. Дистрибуција вишеструких  $P2$  сегмената у односу на конфигурацију у оквиру које се јавила  $p\text{-}ACoI^*$ .

			Вишеструки $P2$ сегмент			
			Десна страна		Лева страна	
			Базиларно порекло	Каротидно порекло	Базиларно порекло	Каротидно порекло
Конфигурација задњег сегмента $SAC$	Десно	Адултна	0	2		
		Фетална	10	0		
	Лево	Адултна			0	2
		Фетална			20	0

$p < 0,001$ ; *Cramer's V* = 1

Бинарна логистичка регресиона анализа је урађена да би се оценио утицај више независних променљивих на вероватноћу да се код особе јави варијабилна  $ACoI^*$  у неком од своја два облика. Овом анализом обрађене су само променљиве које су у претходном делу анализа указале да статистички значајно утичу на појаву неког од два облика  $ACoI^*$ . Модел је садржао три независне променљиве: контралатерално одсуство / присуство  $ACoI^*$ , симетричност  $SAC$  и тип задњег сегмента  $SAC$  на страни на којој се јавила  $ACoI^*$ . Због малог броја случајева, ван анализе су остале стране задњег сегмента  $SAC$  са  $T$  типом конфигурације. Из истог разлога, анализом није обухваћен параметар који би указивао на тачан подтип задњег сегмента  $SAC$ . Појединачни подтипови били су заступњени код малог броја кадавера, тако да су могли да утичу на валидност резултата у целом моделу логистичке регресионе анализе.

Посебно је анализирана појава на свакој од страна, а резултати су приказани у табели 12 и 13.

Табела 12. Предвиђање вероватноће да се код особе јави један од облика  $ACoI^*$  на десној страни ( $B$  – нестандардизовани коефицијент независне променљиве;  $Wald$  – допринос предикторске променљиве).

	$B$	$SG$	$Wald$	Степени слободе	$p$	Количник вероватноће (КВ)	Интервал 95% поверења за КВ	
							Доња граница	Горња граница
Одсуство / присуство $ACoI^*$ на левој страни	1,722	0,586	8,648	1	<b>0,003</b>	5,598	1,776	17,641
Тип задњег сегмента $CAC$ на десној страни	- 2,476	0,530	21,845	1	<b>&lt; 0,001</b>	0,084	0,030	0,238
Симетричност $CAC$	0,414	0,52	0,635	1	0,426	1,513	0,546	4,188
Константа	2,177	0,629	11,979	1	0,001	8,823		

\*  $p < 0,05$

Цео модел за предвиђање вероватноће да се неки од облика  $ACoI^*$  јави на десној страни био је статистички значајан,  $\chi^2(3, N = 388) = 3,493, p < 0,001$ . Модел у целини објашњава између 8,3% ( $r^2$  Cox & Snell) и 25,6% ( $r^2$  Nagelkerke) варијансе и тачно класификује 94,8% случајева. Као што је приказано у табели, само су два предиктора дала статистички значајан допринос моделу (одсуство / присуство  $ACoI^*$  на левој страни и тип задњег сегмента  $CAC$  на десној страни). Предиктор одсуство / присуство  $ACoI^*$  на левој страни указао је на то да особе које немају неки од облика  $ACoI^*$  на левој страни имају 5,598 пута већу шансу да на десној страни имају неки од облика  $ACoI^*$ . Статистички важнији предиктор ( $p < 0,001$ ) био је тип задњег сегмента  $CAC$  на десној страни и имао је негативну вредност, што показује да ако особа има  $A$  тип конфигурације задњег сегмента  $CAC$  на десној страни, има 0,084 пута мању вероватноћу да има и један од облика  $ACoI^*$ .

Табела 13. Предвиђање вероватноће да се код особе јави један од облика  $ACoI^*$  на левој страни ( $B$  – нестандардизовани коефицијент независне променљиве;  $Wald$  – допринос предикторске променљиве).

	$B$	$SG$	$Wald$	Степени слободе	$p$	Количник вероватноће (КВ)	Интервал 95% поверења за КВ	
							Доња граница	Горња граница
Одсуство / присуство $ACoI^*$ на десној страни	1,568	0,592	7,011	1	<b>0,008</b>	4,795	1,503	15,304
Тип задњег сегмента $CAC$ на левој страни	- 2,137	0,430	24,472	1	<b>&lt; 0,001</b>	0,118	0,051	0,274
Симетричност $CAC$	0,150	0,428	0,123	1	0,726	1,162	0,502	0,274
Константа	- 1,096	0,405	7,316	1	0,007	0,334		

\*  $p < 0,05$

Цео модел за предвиђање вероватноће да се неки од облика  $ACoI^*$  јави на левој страни био је статистички значајан,  $\chi^2(3, N = 388) = 42,115, p < 0,001$ . Модел у целини објашњава између 10,3% ( $r^2$  *Cox & Snell*) и 22,3% ( $r^2$  *Nagelkerke*) варијансе и тачно класификује 91,2% случајева. И у овом случају, само су два предиктора дала статистички значајан допринос моделу (одсуство / присуство  $ACoI^*$  на левој страни и тип задњег сегмента  $CAC$  на десној страни). Предиктор одсуство / присуство  $ACoI^*$  на десној страни и у овом случају указао је да особе које немају неки од облика  $ACoI^*$  на десној страни имају 4,795 пута већу шансу да на левој страни имају неки од облика  $ACoI^*$ . Статистички јачи предиктор ( $p < 0,001$ ) је био тип задњег сегмента  $CAC$  на левој страни и имао је негативну вредност, што показује да ако особа има  $A$  тип конфигурације задњег сегмента  $CAC$  на левој страни, има 0,118 пута мању вероватноћу да има и један од облика  $ACoI^*$  на истој страни.

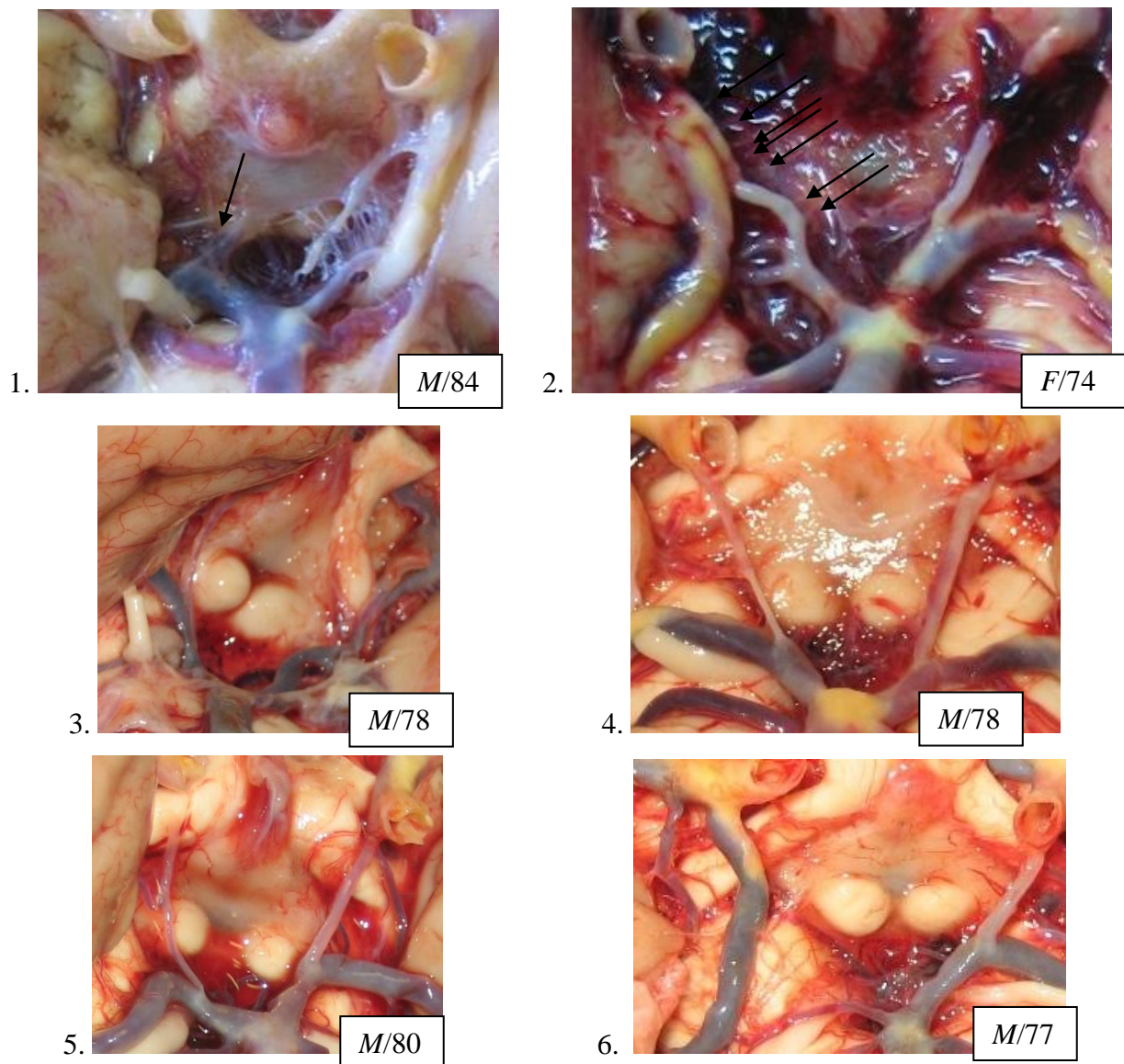
#### 4.1.2. Бочне гране $ACoI^*$ и $p-ACoI^*$

Дистрибуција бочних грана ове варијабиле артерије приказана је у табели 14.

Табела 14. Број бочних грана које су потицале од (p-)ACoI\*, пол и старост случајева.

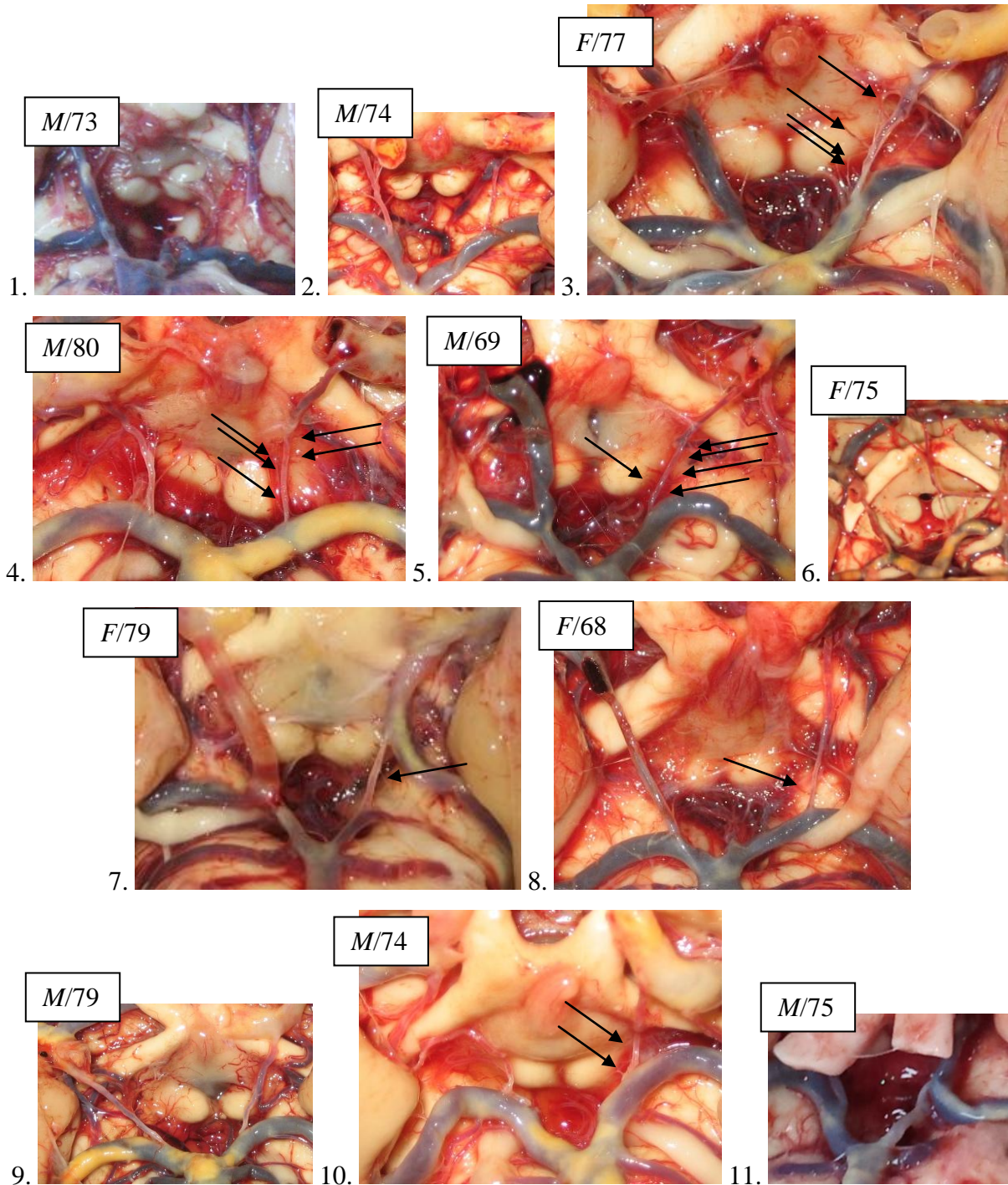
Р. бр.	Пол	Старост	ACoI*		p-ACoI*	
			Десно	Лево	Десно	Лево
1.	M	84	1	/	/	/
2.	F	74	7	/	/	/
3.	M	78	0	/	/	/
4.	M	78	0	/	/	/
5.	M	80	0	/	/	/
6.	M	77	0	/	/	/
7.	M	73	/	(покидана)	/	/
8.	M	74	/	0	/	/
9.	F	77	/	4	/	/
10.	M	80	/	5	/	/
11.	M	69	/	5	/	/
12.	F	75	/	0	/	/
13.	F	79	/	1	/	/
14.	F	68	/	1	/	/
15.	M	79	/	0	/	/
16.	M	74	/	2	/	/
17.	M	75	/	0	/	/
18.	M	54	/	/	1	/
19.	M	78	/	/	0	/
20.	M	72	/	/	0	/
21.	F	64	/	/	0	/
22.	F	75	/	/	0	/
23.	M	73	/	/	0	/
24.	F	73	/	/	0	/
25.	M	65	/	/	/	1
26.	F	81	/	/	/	0
27.	M	47	/	/	/	1
28.	F	75	/	/	/	4
29.	M	54	/	/	/	0
30.	M	75	/	/	/	0
31.	F	70	/	/	/	0
32.	M	79	/	/	/	0
33.	F	70	/	/	/	2
34.	M	76	/	/	/	0
35.	M	68	/	/	/	2
36.	M	75	/	/	/	2
37.	M	67	/	/	/	2
38.	M	77	/	/	/	1
39.	M	80	/	/	/	0
40.	F	81	/	/	/	3
41.	M	82	/	/	/	1
42.	M	80	/	/	/	0
43.	F	73	/	/	/	1
44.	F	79	0	4	/	/
45.	F	69	/	/	2	0
46.	F	82	/	/	1	3
47.	F	81	/	/	0	2
48.	M	74	/	/	0	1
49.	F	75	/	4	1	/

Варијабилна артерија имала је (несталне) бочне гране независно од тога да ли се јавила у облику *ACoI\** или *p-ACoI\**. Код случајева код којих је постојала *ACoI\** на десној страни, бочне гране су забележене код 2 од 6 (33,3%) случајева. Код једног кадавера (*M/84*) забележена је само једна перфораторна артерија, док је код другог (*F/74*) забележено 7 бочних грана. Код првог случаја је, сем једне бочне гране, забележена и преамиларна артерија која се одвајала са места споја *ACoI\** и *PI bas* (слика 34).



Слика 34. Приказ случајева *ACoI\** на десној страни са присутним бочним гранама код 1. и 2. случаја.

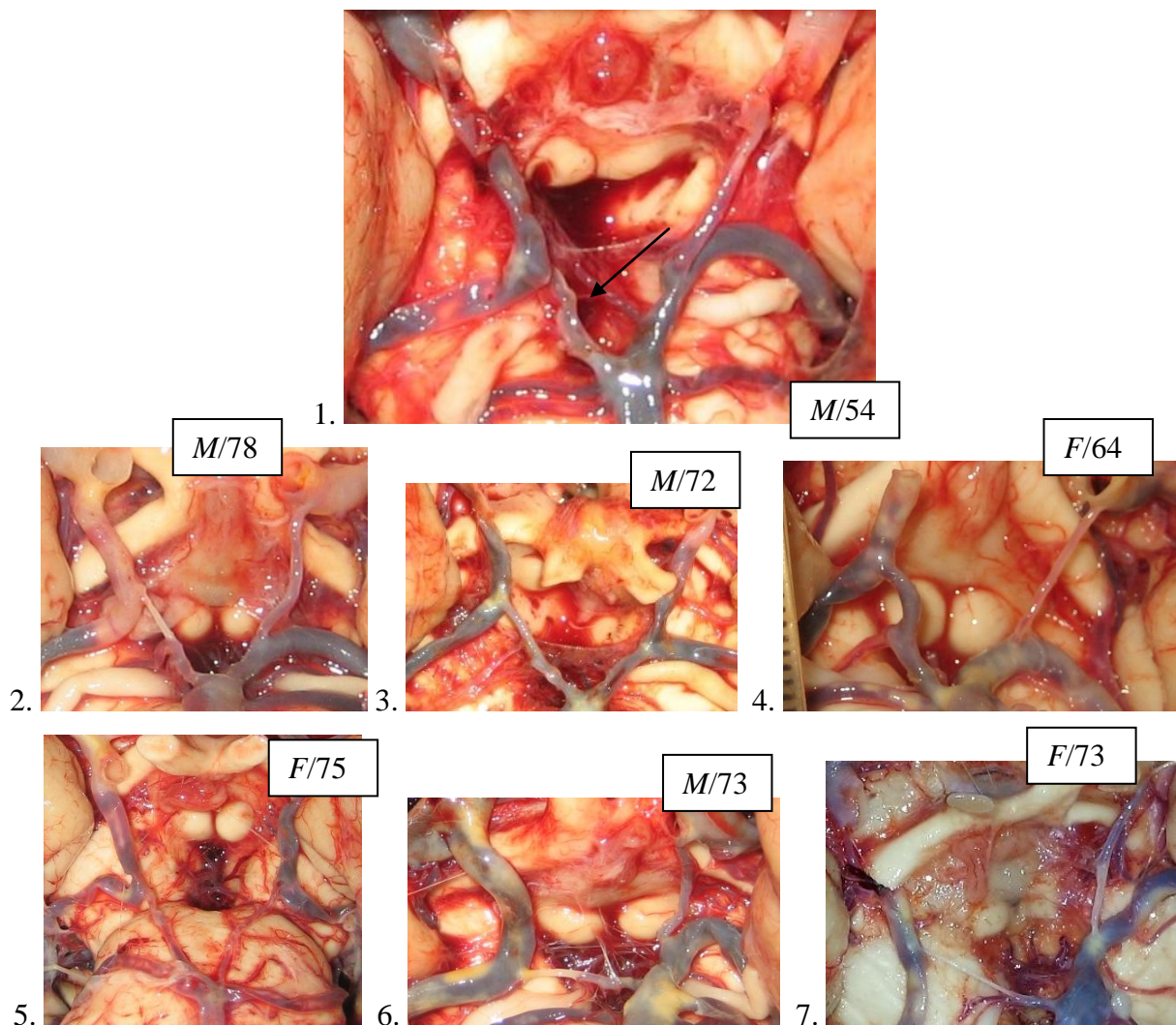
Код случајева код којих је постојала *ACoI\** на левој страни, бочне гране су забележене код 6 од 10 (60%) случајева. Један случај (*M/73*) је изузет из разматрања јер је варијабилна артерија била покидана (слика 35).



Слика 35. Приказ случајева *ACoI\** на левој страни са присутним бочним гранама код 3–5, 7, 8. и 10. случаја.

Код два кадавера (*F/79* и *F/68*) забележена је само једна бочна грана, при чему је у једном случају (*F/79*) та бочна грана пробијала *n. oculomotorius* са исте стране. Код једног (*M/74*) су забележене 2, док су код једног случаја (*F/77*) нађене 4 бочне гране. Код два случаја (*M/80* и *M/69*) забележено је 5 бочних грана (слика 35).

Код случајева код којих је постојала *p-ACoI\** на десној страни, бочне гране су забележене код 1 од 7 (14,3%) случајева. Код једног случаја (*M/54*) забележена је једна бочна грана (слика 36).

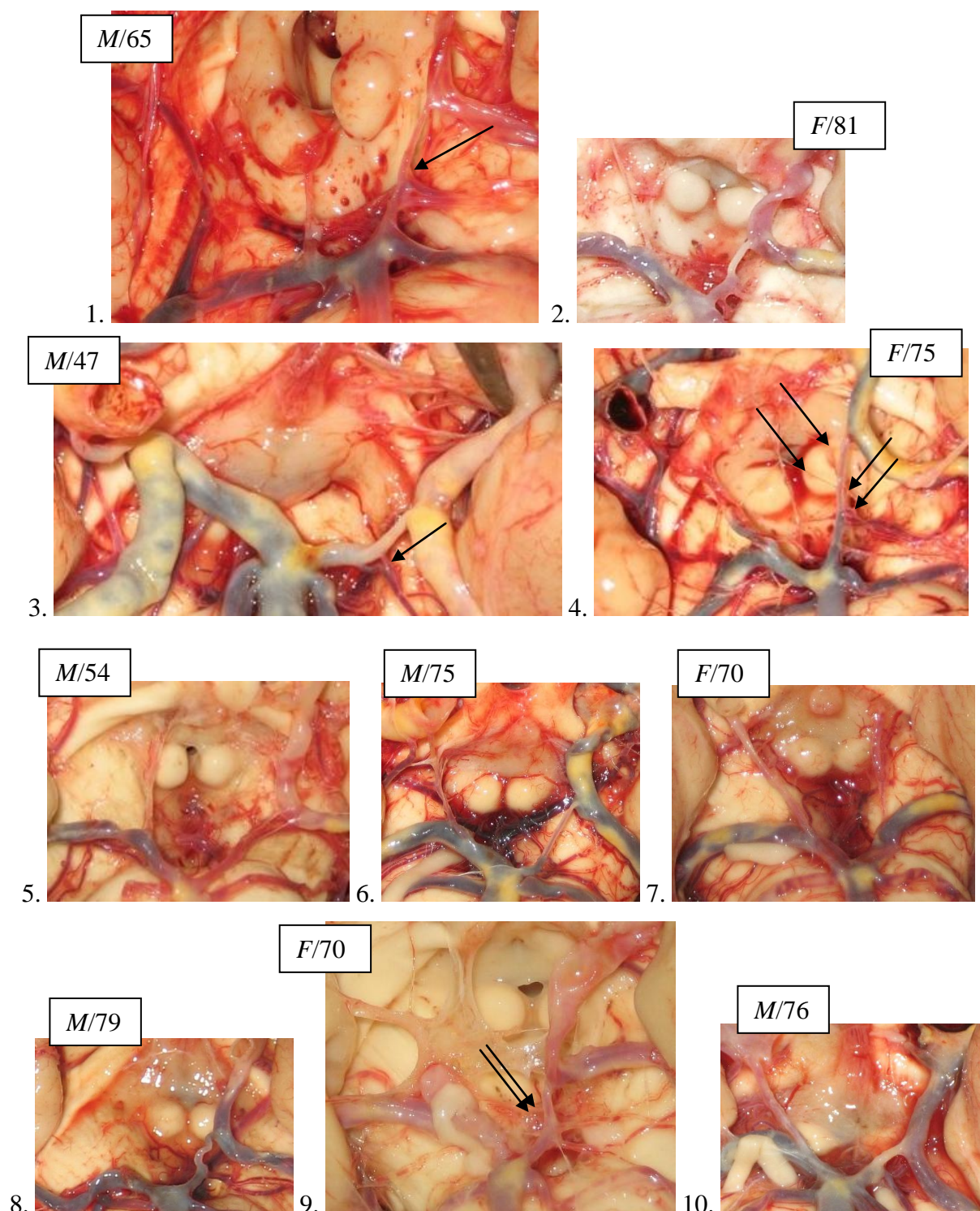


Слика 36. Приказ случајева *p-ACoI\** на десној страни; бочна грана је нађена само код првог случаја.

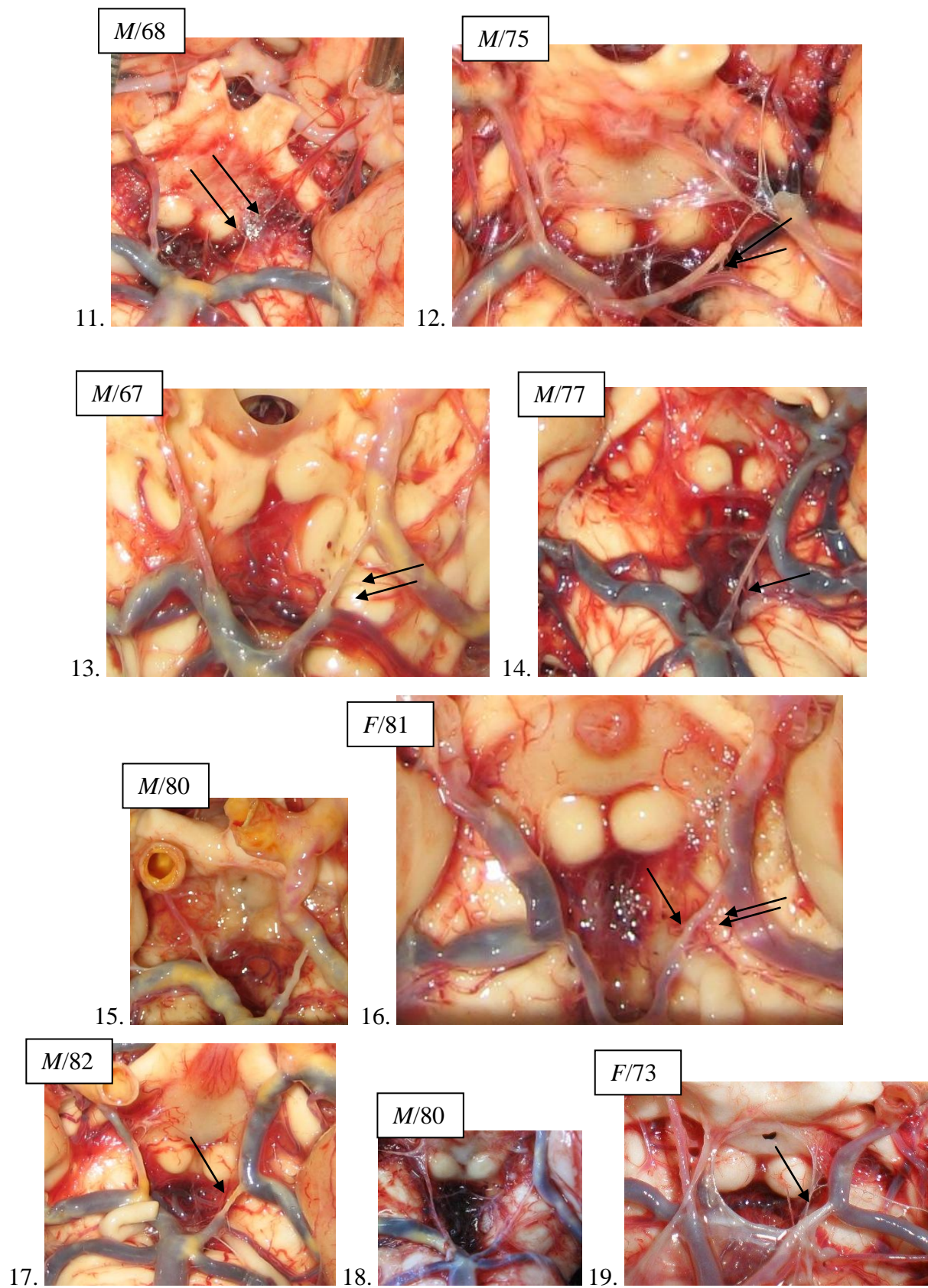
Код случајева код којих је постојала једнострана *p-ACoI\** на левој страни, бочне гране су забележене код 11 од 19 (57,9%) случајева. Једну бочну грану имало је 5 случајева (*M/65*, *M/47*, *M/77*, *M/82*, *F/73*). Две бочне гране забележене су код 4 случаја



(F/70, M/68, M/75, M/67). Три бочне гране имао је само један случај (F/81), а такође код једног случаја (F/75) забележене су 4 бочне гране (слике 37 и 38).

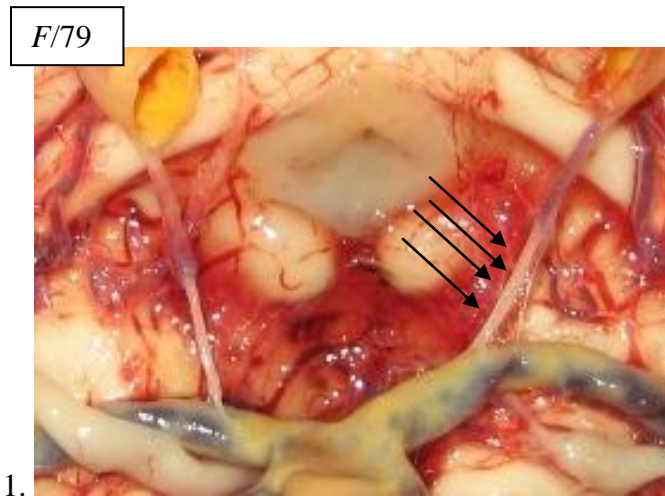


Слика 37. Приказ 1. до 10. случаја *p-ASoI\** на левој страни са присутним бочним гранама код 1, 3, 4. и 9. случаја.



Слика 38. Приказ 11. до 19. случаја *p-AcOI\** на левој страни са присутним бочним гранама код 11–14, 16, 17. и 19. случаја.

Код једног случаја који је имао обострану *ACoI\**, четири бочне гране су забележене на левој страни (слика 39).

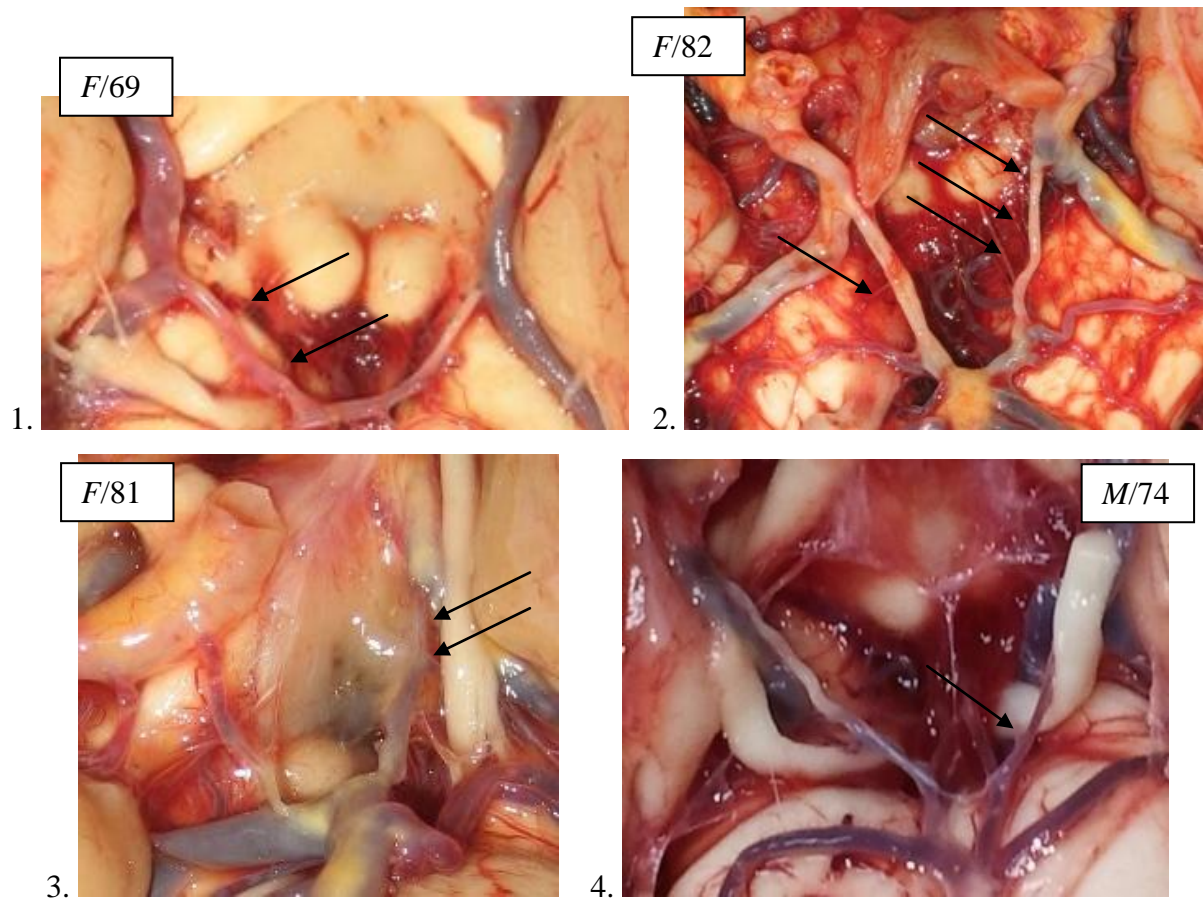


Слика 39. Приказ случаја обостране *ACoI\** са присутним бочним гранама на левој страни.

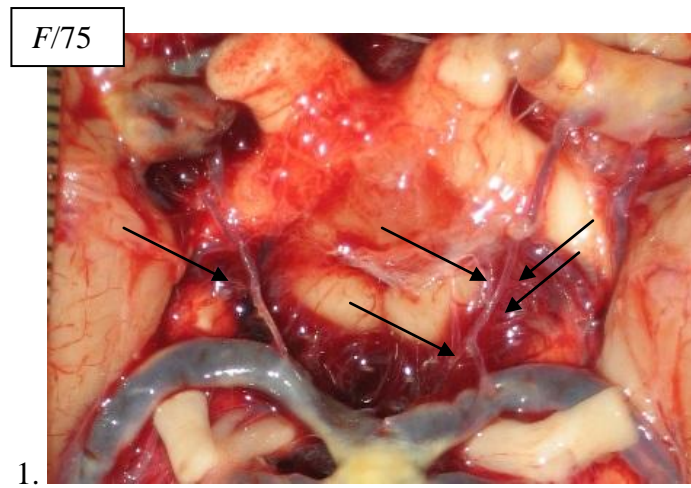
Бочне гране су забележене код сва четири случаја код којих је постојала обострана *p-ACoI\**. Код једног случаја (*F/69*) две бочне гране забележене су на десној страни. Код једног случаја (*F/82*) бочне гране су забележене обострано, једна на десној и три на левој страни. Код два случаја бочне гране су постојале само на левој страни, при чему је један случај (*F/81*) имао две, а други (*M/74*) једну бочну грану (слика 40).

Једини случај са *ACoI\** на левој и *p-ACoI\** на десној страни (*F/75*) имао је обострано бочне гране које су потицале од варијабилне артерије. На левој страни су забележене четири, а на десној једна бочна грана (слика 41).

Бочне гране варијабилне артерије јављале су се чешће и у већем броју на левој страни и код случајева који су имали *ACoI\**, али и код случајева са *p-ACoI\**. Само је један случај обостране појаве *p-ACoI\** одступао од ове чињенице.



Слика 40. Приказ случаја обостране *p-ACoI\** са присутним бочним гранама.



Слика 41. Приказ случаја *ACoI\*s/p-ACoI\*d* са присутним бочним гранама.

#### **4.1.3. Морфометријска анализа случајева са *ACoI\** и *p-ACoI\****

Морфометријска анализа која се односила на макроморфолошки део испитивања подразумевала је мерење спољашњег промера артерија задњег сегмента *CAC*.

Исти начин мерења спроведен је на свим анализираним случајевима изузев два случаја (редни број 1 и 7) код којих није било могуће коректно извести морфометријску анализу због неадекватно постављене милиметарске скале у односу на артерије базе мозга.

У табелама 14 и 15 приказани су резултати само за појединачне случајеве који су имали неки од облика *ACoI\**. Та циљана серија обухватала је 30 кадавера мушког и 19 кадавера женског пола, чија се старост кретала између 47 и 84 године (просечно 74 године).

У табелама су приказани за сваки појединачни случај: пол и старост у годинама, вредност спољашњег пречника артерија задњег сегмента *CAC* на левој и десној страни, односно артеријских сегмената од интереса (*P1*, *P1 bas*, *ACoP*, *P1 car*, *P2 bas*, *P2 car*, *ACoI\*/p-ACoI\**) изражен у милиметрима, *ACoI\** статус и подтип задњег сегмента *CAC*. Табела 14 показује измерене вредности само за десну, а табела 15 само за леву страну.

Табела 14. Вредности (у mm) добијене морфометријском анализом за параметре на десној страни уз пол, старост, ACoI\* статус и подтип задњег сегмента SAC.

Р. бр.	Пол	Старост	ACoP	P1 car	P2 car	(p-) ACoI*	PI	P1 bas	P2 bas	ACoI* статус	Подтип SAC
1.	M	84								ACoI d	AF7
2.	F	74	/	1,912	2,267	0,996	/	1,404	0,897	ACoI d	FA5
3.	M	78	/	0,69	0,65	0,462	/	1,908	1,996	ACoI d	AA2'
4.	M	78	/	0,819	0,652	0,4	/	2,287	2,336	ACoI d	AA0
5.	M	80	/	0,796	0,679	0,583	/	1,589	1,851	ACoI d	AA0
6.	M	77	/	2,217	2,19	0,05	/	0,71	0,754	ACoI d	FA1
7.	M	73								ACoI s	TT0
8.	M	74	0,793	/	/	/	2,604	/	/	ACoI s	AA2'
9.	F	77	1,646	/	/	/	1,321	/	/	ACoI s	TA0
10.	M	80	0,752	/	/	/	2,673	/	/	ACoI s	AA0
11.	M	69	2,551	/	/	/	1,941	/	/	ACoI s	FA5
12.	F	75	0,656	/	/	/	2,566	/	/	ACoI s	AA0
13.	F	79	1,716	/	/	/	1,119	/	/	ACoI s	FF1
14.	F	68	1,005	/	/	/	2,109	/	/	ACoI s	AA1
15.	M	79	0,839	/	/	/	3,029	/	/	ACoI s	AA0
16.	M	74	0,492	/	/	/	2,348	/	/	ACoI s	AA2'
17.	M	75	0,877	/	/	/	1,942	/	/	ACoI s	AF7
18.	M	54	/	2,154	2,315	1,142	/	1,561	3x 0,5	p-ACoI d	FA0
19.	M	78	/	2,354	2,653	0,667	/	1,316	3x 0,65	p-ACoI d	FA0
20.	M	72	/	2,331	2,48	0,905	/	1,358	3x 0,6	p-ACoI d	FT0
21.	F	64	/	2,341	2,457	1,216	/	1,622	2x 0,447	p-ACoI d	FA5
22.	F	75	/	2,441	2,358	0,701	/	1,421	2x 0,3	p-ACoI d	FF1
23.	M	73	/	3,145	3,255	0,612	/	1,025	2x 0,45	p-ACoI d	FA0
24.	F	73	/	2,565	2,519	0,294	/	0,967	3x 0,3	p-ACoI d	FA5
25.	M	65	0,594	/	/	/	1,59	/	/	p-ACoI s	AF5
26.	F	81	0,515	/	/	/	2,184	/	/	p-ACoI s	AF5
27.	M	47	1,395	/	/	/	3,543	/	/	p-ACoI s	AF0
28.	F	75	1,081	/	/	/	1,886	/	/	p-ACoI s	AF0
29.	M	54	0,83	/	/	/	1,987	/	/	p-ACoI s	AF5
30.	M	75	0,534	/	/	/	2,994	/	/	p-ACoI s	AF5
31.	F	70	0,888	/	/	/	2,092	/	/	p-ACoI s	AA0
32.	M	79	0,491	/	/	/	1,911	/	/	p-ACoI s	SAC
33.	F	70	3,161	/	/	/	0,807	/	/	p-ACoI s	FF0
34.	M	76	1,039	/	/	/	2,078	/	/	p-ACoI s	AF5
35.	M	68	0,892	/	/	/	2,613	/	/	p-ACoI s	AA2
36.	M	75	0,909	/	/	/	1,855	/	/	p-ACoI s	/
37.	M	67	0,905	/	/	/	2,404	/	/	p-ACoI s	AF5
38.	M	77	0,789	/	/	/	2,919	/	/	p-ACoI s	AF5
39.	M	80	0,635	/	/	/	2,841	/	/	p-ACoI s	AF5
40.	F	81	2,312	/	/	/	1,104	/	/	p-ACoI s	FF0
41.	M	82	0,981	/	/	/	2,385	/	/	p-ACoI s	AF5
42.	M	80	0,33	/	/	/	2,023	/	/	p-ACoI s	AF5
43.	F	73	0,869	/	/	/	2,232	/	/	p-ACoI s	AF5
44.	F	79	/	0,8	0,71	0,527	/	2,742	2,322	ACoI bil	AA0
45.	F	69	/	2,087	2,023	1,047	/	1,242	2x 0,7	p-ACoI bil	FF0
46.	F	82	/	2,278	2,192	1,297	/	1,813	2x 0,6	p-ACoI bil	FF0
47.	F	81	/	0,811	2x 0,45	0,5	/	2,802	2,558	p-ACoI bil	AF7
48.	M	74	/	2,051	1,954	0,718	/	1,02	3x 0,3	p-ACoI bil	FF0
49.	F	75	/	0,657	0,45; 2x 0,4	0,4	/	2,28	2,475	ACoI s/ p-ACoI d	AA0

Табела 15. Вредности (у mm) добијене морфометријском анализом за параметре на левој страни уз пол, старост, ACoI\* статус и подтип задњег сегмента SAC.

Р. бр.	Пол	Старост	ACoP	P1 car	P2 car	(p-) ACoI*	PI	P1 bas	P2 bas	ACoI* статус	Подтип SAC
1.	M	84								ACoI d	AF7
2.	F	74	0,881	/	/	/	2,618	/	/	ACoI d	FA5
3.	M	78	1,32	/	/	/	1,955	/	/	ACoI d	AA2'
4.	M	78	1,334	/	/	/	2,403	/	/	ACoI d	AA0
5.	M	80	0,994	/	/	/	1,92	/	/	ACoI d	AA0
6.	M	77	1,265	/	/	/	2,011	/	/	ACoI d	FA1
7.	M	73								ACoI s	TT0
8.	M	74	/	1,428	1,143	0,647	/	2,834	2,519	ACoI s	AA2'
9.	F	77	/	0,826	0,715	0,374	/	1,768	1,576	ACoI s	TA0
10.	M	80	/	0,737	0,703	0,45	/	2,944	2,847	ACoI s	AA0
11.	M	69	/	0,867	0,751	0,509	/	2,127	2,579	ACoI s	FA5
12.	F	75	/	0,898	1,025	0,397	/	2,567	2,8	ACoI s	AA0
13.	F	79	/	1,742	1,701	0,533	/	1,014	0,567	ACoI s	FF1
14.	F	68	/	0,731	0,614	0,364	/	1,766	1,896	ACoI s	AA1
15.	M	79	/	0,831	0,536	0,641	/	2,521	0,436	ACoI s	AA0
16.	M	74	/	0,833	0,63	0,453	/	2,661	2,279	ACoI s	AA2'
17.	M	75	/	1,389	1,62	0,933	/	1,357	0,75	ACoI s	AF7
18.	M	54	1,283	/	/	/	2,067	/	/	p-ACoI d	FA0
19.	M	78	1,003	/	/	/	2,239	/	/	p-ACoI d	FA0
20.	M	72	2,229	/	/	/	1,847	/	/	p-ACoI d	FT0
21.	F	64	0,653	/	/	/	2,885	/	/	p-ACoI d	FA5
22.	F	75	1,976	/	/	/	1,925	/	/	p-ACoI d	FF1
23.	M	73	0,971	/	/	/	2,856	/	/	p-ACoI d	FA0
24.	F	73	0,927	/	/	/	2,136	/	/	p-ACoI d	FA5
25.	M	65	/	1,873	2,13	0,525	/	0,947	2x 0,65	p-ACoI s	AF5
26.	F	81	/	2,856	2,952	0,82	/	1,774	2x 0,62	p-ACoI s	AF5
27.	M	47	/	3,214	3,714	1,046	/	2,06	0,437; 0,8	p-ACoI s	AF0
28.	F	75	/	2,01	2,013	0,659	/	0,99	3x 0,75	p-ACoI s	AF0
29.	M	54	/	2,592	2,541	0,43	/	1,255	3x 0,5	p-ACoI s	AF5
30.	M	75	/	2,59	2,197	0,53	/	1,228	3x 0,36	p-ACoI s	AF5
31.	F	70	/	0,889	0,553; 0,156	0,246	/	2,055	1,983	p-ACoI s	AA0
32.	M	79	/	1,793	2,335	0,76	/	1,318	0,58; 0,22	p-ACoI s	SAC
33.	F	70	/	1,744	2,123	0,882	/	1,135	4x 0,38	p-ACoI s	FF0
34.	M	76	/	2,605	2,009	0,901	/	1,693	1,257; 0,571	p-ACoI s	AF5
35.	M	68	/	0,376	2x 0,39	0,197	/	2,254	2,554	p-ACoI s	AA2
36.	M	75	/	/	1,594	0,664	/	0,99	4x 0,3	p-ACoI s	/
37.	M	67	/	2,556	2,289	0,809	/	1,325	0,65; 0,5; 2x 0,3	p-ACoI s	AF5
38.	M	77	/	1,898	2,339	0,47	/	1,074	3x 0,35	p-ACoI s	AF5
39.	M	80	/	2,952	2,965	0,728	/	1,512	4x 0,4	p-ACoI s	AF5
40.	F	81	/	2,219	2,104	0,538	/	0,802	2x 0,25	p-ACoI s	FF0
41.	M	82	/	2,34	2,402	0,537	/	1,24	2x 0,45	p-ACoI s	AF5
42.	M	80	/	2,167	2,246	0,353	/	0,886	3x 0,47	p-ACoI s	AF5
43.	F	73	/	2,257	1,933	0,766	/	1,213	3x 0,65	p-ACoI s	AF5
44.	F	79	/	0,852	0,478	0,5	/	3,039	2,282	ACoI bil	AA0
45.	F	69	/	1,473	1,72	0,605	/	0,973	2x 0,5	p-ACoI bil	FF0
46.	F	82	/	2,75	2,789	0,765	/	1,602	2x 0,7	p-ACoI bil	FF0
47.	F	81	/	1,886	1,992	0,482	/	1,356	2x 0,48	p-ACoI bil	AF7
48.	M	74	/	2,426	1,712	0,516	/	0,97	4x 0,3	p-ACoI bil	FF0
49.	F	75	/	0,606	0,593	0,336	/	2,683	2,656	ACoI s/ p-ACoI d	AA0

У табели 16 приказана је анализа спољашњих пречника артерија које граде задњи сегмент *SAC*. Из случајева који нису имали неки од облика *ACoI\** искључени су случајеви са *SAC* (16), *Moya Moya* болешћу (1), вретенастом анеуризмом леве *ACoP* (1) и механичким оштећењима једне од *ACoP* (3), тако да је анализирано укупно 318 случајева. Вредности су приказане у две групе у односу на присуство (*p*-)*ACoI\**, при чему је задњи сегмент *SAC* посматран у целости. Са *ACoP* и *PI* су означене ове артерије код случајева без варијабилне артерије, а са *ACoP + PI car* и *PI + PI bas* артерије код случајева са неким од облика варијабилне артерије.

Табела 16. Анализа пречника артерија (у *mm*) које граде задњи сегмент *SAC*.

		<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>Med.</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
Десно	<i>ACoP</i>	318	1,223	0,963	0,679	0,038	0,672
	<i>ACoP + PI car</i>	47	1,339	0,905	0,795	0,116	
	<i>PI</i>	318	2,084	2,066	0,728	0,041	0,288
	<i>PI + PI bas</i>	47	1,961	1,942	0,665	0,097	
Лево	<i>ACoP</i>	318	1,203	1,006	0,663	0,037	<b>0,001</b>
	<i>ACoP + PI car</i>	46	1,61	1,451	0,759	0,112	
	<i>PI</i>	318	2,123	2,201	0,577	0,032	<b>0,002</b>
	<i>PI + PI bas</i>	47	1,804	1,774	0,658	0,096	

\*  $p < 0,05$

Средња вредност пречника *PI* сегмента је била обострано већа у односу на *PI + PI bas*, с тим да је на левој страни та разлика била статистички значајна. У примеру поређења *ACoP* и *ACoP + PI car*, средња вредност промера *ACoP + PI car* на обе стране, али је та разлика била статистички значајна такође само на левој страни. За поређење је коришћен Ман–Витнијев тест.

Анализа истим тестом у поређењу групе са *ACoI\** и са *p-ACoI\** приказана је у табели 17. Анализом су обухваћене све артерије задњег сегмента *SAC* и сви претходно описани случајеви са прекобројном артеријом. Поређење је рађено само за одговарајућу половину задњег сегмента *SAC* која садржи *ACoI\** или *p-ACoI\**.



Табела 17. Анализа пречника артерија (у *mm*) које граде задњи сегмент *CAC* у случајевима присуства *ACoI\** и *p-ACoI\**.

			<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>Med.</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
Десно	<i>Pl car</i>	са <i>ACoI*</i>	6	1,051	0,877	0,653	0,267	<b>0,025</b>
		са <i>p-ACoI*</i>	12	2,101	2,305	0,699	0,202	
	<i>ACoI*</i>	<i>ACoI*</i>	6	0,503	0,495	0,306	0,125	0,083
		<i>p-ACoI*</i>	12	0,792	0,71	0,328	0,095	
	<i>Pl bas</i>	са <i>ACoI*</i>	6	1,773	1,749	0,71	0,29	0,349
		са <i>p-ACoI*</i>	12	1,536	1,39	0,545	0,157	
Лево	<i>Pl car</i>	са <i>ACoI*</i>	12	0,978	0,843	0,345	0,1	<b>&lt; 0,001</b>
		са <i>p-ACoI*</i>	22	2,518	2,238	0,663	0,141	
	<i>ACoI*</i>	<i>ACoI*</i>	12	0,511	0,477	0,167	0,048	0,071
		<i>p-ACoI*</i>	23	0,619	0,605	0,212	0,044	
	<i>Pl bas</i>	са <i>ACoI*</i>	12	2,273	2,544	0,659	0,19	<b>&lt; 0,001</b>
		са <i>p-ACoI*</i>	23	1,333	1,24	0,405	0,084	

\*  $p < 0,05$

Овом анализом показано је да је *Pl car* обострано била статистички значајно већег промера у случајевима присуства *p-ACoI\** у односу на случајеве који су имали *ACoI\**, али да је та статистичка значајност на левој страни била знатно већа. За разлику од *Pl car*, *Pl bas* је обострано био већег пречника у случајевима присуства *ACoI\**, али је та разлика била статистички значајна само на левој страни. Прекобројна артерија у облику *p-ACoI\** била је дискретно већег пречника у односу на *ACoI\** облик, али та разлика није била статистички значајна ни на једној од страна. Овакав резултат анализе указује на извесну стабилност у пречнику ове артерије без обзира на варијације у пречнику суседних артерија.

Следећа табела приказује резултате анализе пречника артерија задњег сегмента *CAC* независно од латерализације, али зависно од тога да ли је одговарајућа половина задњег сегмента *CAC* имала присутан неки од облика *ACoI\** или не. Дакле, као узорак без варијабилне артерије описане су и контралатералне половине случајева једностраног присуства неког од облика *ACoI\**. За анализу је коришћен Крускал–Волисов тест.

Табела 18. Анализа пречника артерија (у *mm*) које граде задњи сегмент *САС* независно од латерализације у случајевима одсуства или присуства *АCoI\**, односно *p-АCoI\**.

	<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>Med.</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
<i>АCoP</i>	677	1,199	0,951	0,665	0,026	<b>&lt; 0,001</b>
<i>PI car</i> (са <i>АCoI*</i> )	18	1,054	0,832	0,472	0,111	
<i>PI car</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	34	2,138	2,268	0,666	0,114	
<i>PI</i>	677	2,106	2,1	0,697	0,027	<b>&lt; 0,001</b>
<i>PI bas</i> (са <i>АCoI*</i> )	18	2,107	2,207	0,699	0,165	
<i>PI bas</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	35	1,402	1,316	0,46	0,078	

\*  $p < 0,05$

Како је Крускал–Волисов тест показао да постоји статистички значајна разлика унутар анализираних група, урађен је Ман–Витнијев тест за поређење појединачних парова дефинисаних подгрупа. Резултати су приказани у табели 19.

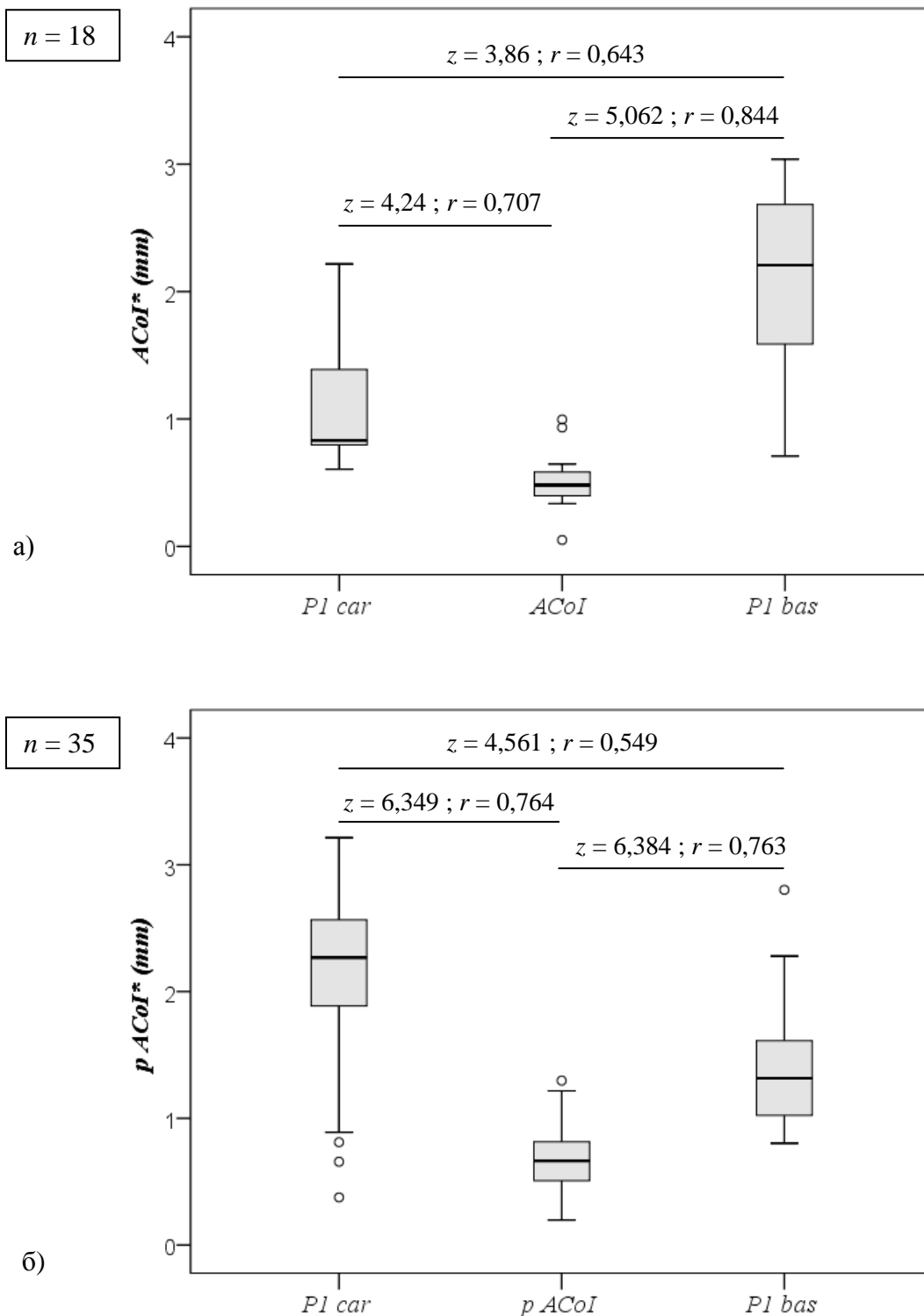
Табела 19. Поређење пречника артерија задњег сегмента *САС* по претходно формираним групама.

	<i>p</i>
<i>АCoP vs. PI car</i> (са <i>АCoI*</i> )	0,422
<i>PI car</i> (са <i>АCoI*</i> ) vs. <i>PI car</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	<b>&lt; 0,001</b>
<i>АCoP vs. PI car</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	<b>&lt; 0,001</b>
<i>PI vs. PI bas</i> (са <i>АCoI*</i> )	0,759
<i>PI bas</i> (са <i>АCoI*</i> ) vs. <i>PI bas</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	<b>&lt; 0,001</b>
<i>PI vs. PI bas</i> (са <i>p-АCoI*</i> )	<b>&lt; 0,001</b>

\*  $p < 0,05$

Накнадном анализом утврђено је да се статистички значајно разликују пречници и *PI car* и *PI bas* код случајева који су имали *p-АCoI\** у односу на крвне судове истог ембрионалног порекла код случајева са *АCoI\** или без *АCoI\**. *PI car* је била статистички значајно већег пречника у групи са *p-АCoI\** у поређењу са истом артеријом у групи са *АCoI\** или у поређењу са *АCoP*. У групи са *p-АCoI\**, *PI bas* је била статистички значајно мањег пречника у поређењу са истом артеријом у групи са *АCoI\** или у поређењу са *PI*.

Резултати међусобног поређења пречника артерија које су истостране са варијабилном артеријом, Ман–Витнијевим тестом, приказани су на графикону 3.



Графикон 3. Поређење пречника артерија (медијана, минимална, максимална и екстремне вредности) половине задњег сегмента CAC са  $ACoI^*$  (а) или  $p-ACoI^*$  (б).

Поређењем суседних артерија у случајевима присуства било ког од облика варијабилне артерије, нађено је да се пречник артерија у сваком односу разликовао са статистичком значајношћу коју карактерише  $p < 0,001$ . Величина утицаја ( $r$ ) је у свих шест поређења била већа од 0,5 што указује на велики утицај. Средња вредност пречника варијабилне артерије ( $ACoI^*$  или  $p-ACoI^*$ ) била је у оба случаја најмања. Код случајева који су имали  $ACoI^*$ ,  $PI\ bas$  је имала највећу средњу вредност пречника. Код случајева који су имали  $p-ACoI^*$ , највећу средњу вредност пречника имала је  $PI\ car$ .

Ови резултати указују на чињеницу да се  $ACoI^*$  облик јавља најчешће условљен адултном конфигурацијом ( $PI\ bas > PI\ car; PI > ACoP$ ), док се  $p-ACoI^*$  форма јавља најчешће условљена феталном конфигурацијом ( $PI\ car > PI\ bas; ACoP > PI$ ) задњег сегмента  $SAC$  и то са статистички значајним разликама међу пречницима артерија.

## 4.2. Микроморфолошка анализа

### 4.2.1. Дескриптивна хистохемијска анализа

Подаци о кадаверима од којих су узорковане артерије базе мозга за хистохемијску анализу, приказани су у табели 20.

Табела 20. Подаци о кадаверима чији су узорци анализирани хистохемијски.

Редни број	Пол	Старост [год.]	Артеријска варијација
1.	Мушки	65	Парцијална дупликација $ACoP$
2.	Мушки	89	Парцијална дупликација $ACoP$
3.	Женски	71	Парцијална дупликација $ACoP$
4.	Мушки	61	Парцијална дупликација $ACoP$
5.	Женски	64	$ACoI^*$
6.	Женски	79	$ACoI^*$
7.	Мушки	67	$ACoI^*$
8.	Женски	64	$p-ACoI^*$
9.	Женски	81	$p-ACoI^*$
10.	Мушки	78	$p-ACoI^*$
11.	Мушки	76	$p-ACoI^*$

Анализиране артерије (*ACoP* и васкуларни елементи њене парцијалне бифуркације, *PI*, *PI bas*, *PI car*, (*p-ACoI\**) показале су неке сличности, а у мањој мери су забележене и разлике у грађи артерија које су подељене у дефинисане групе. Артерије најмањег промера имале су и сразмерно најмањи лумен. Све артерије показале су различите стадијуме атеросклеротског процеса.

Унутрашњи слој артеријског зида (*TI*) чинили су континуирани ендотел који се састојао из једног реда спљоштених ћелија, а које су својом аблуменском страном биле у контакту са субендотелним елементима, и субендотелно везивно ткиво различитог састава почев од гранично нормалног у једном делу циркумференце артеријског зида, какво је уобичајено за одговарајућу старосну доб, до патолошки алтерисаног, у смислу тешких атеросклеротских промена.

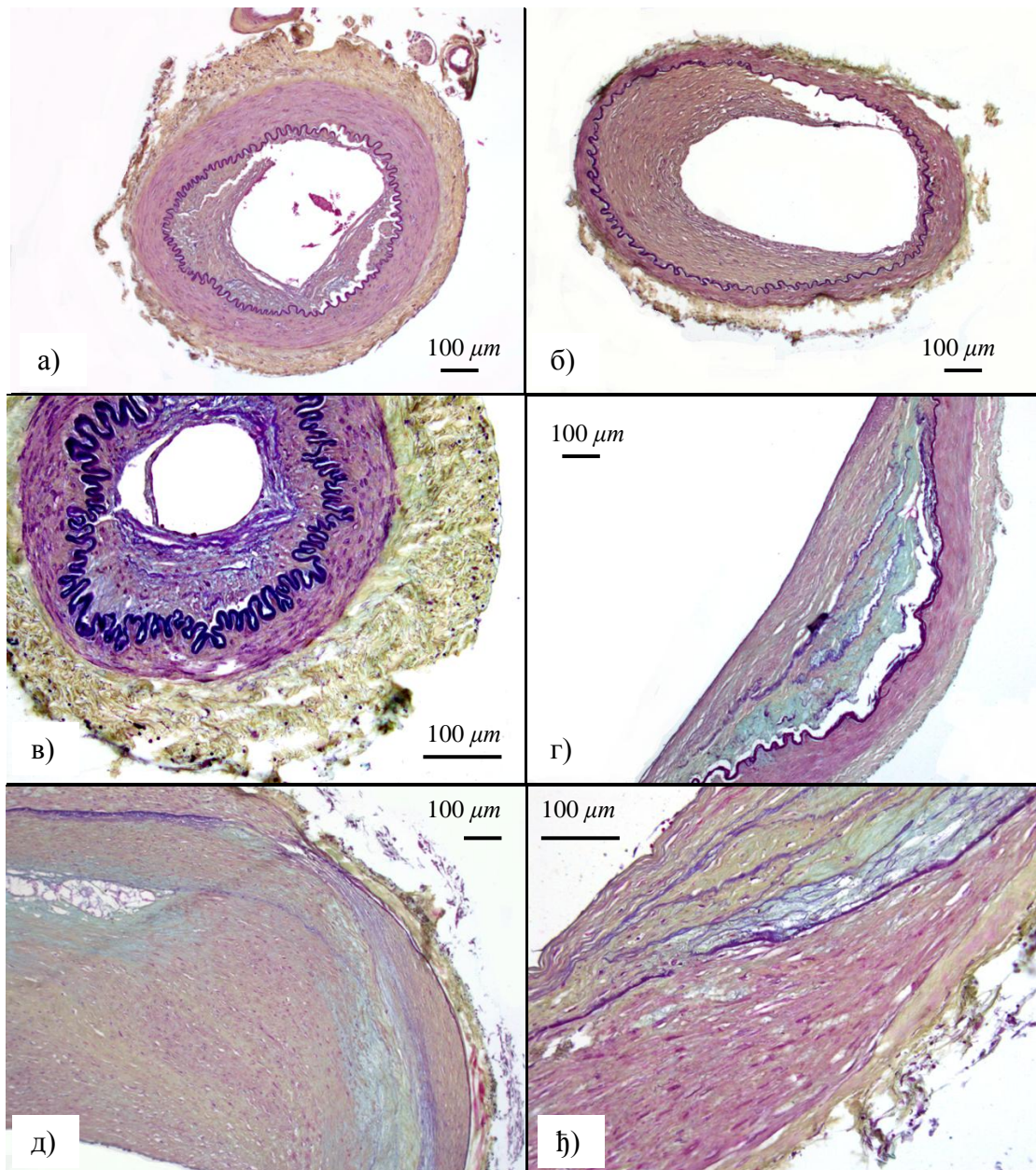
У субендотелном везивном ткиву који је ка лумену био покривен ендотелом, налазио се различит број кисели фуксин позитивних глатких мишићних ћелија *TI*, еластичних и колагених влакна и различита количина аморфне супстанце. Број глатких мишићних ћелија био је у свим случајевима знатно мањи у односу на остале субендотелне елементе. Укупна дебљина *TI* врло уочљиво се разликовала како међу артеријама, тако и у различитим нивоима истог попречног пресека једне артерије. Оваква асиметрија била је узрокована управо увећањем броја и количине субендотелних елемената само у једном делу обима артеријског пресека, тј. фокалном појавом интималних задебљања, односно различитим стадијумима узрапредовалости атеросклеротских плакова (слика 42, а – д). Сем фокалних интималних задебљања, у малом броју артеријских приказа забележено је умножавање субендотелних елемената у нивоу целог обима артерије, са мање или више израженом асиметријом. Оваква задебљања *TI* представљају патолошке промене.

Атеросклеротске промене анализираних артерија биле су у различитим стадијумима узрапредовалости. У појединим деловима пресека артерија забележено је само задебљање *TI* у нивоу кога је описано депоновање протеогликана и гликозаминогликана бојених алцијан плавим, шафраном обојених везивноткивних влакана, повећање фибробластике ћелијске популације и мањи број глаткомишићних влакана (слика 43, г). Оваква појава забележена је како само у појединим деловима артеријских пресека, тако и у нивоу целог обима појединих артерија. Ову појаву пратило је и умножавање основне супстанце (протеогликана) које је у појединим случајевима била диспергована, а у појединим израженија фокално (слика 42, а – ђ). Забележена је и појава пенушавих ћелија, које представљају макрофагалну ћелијску

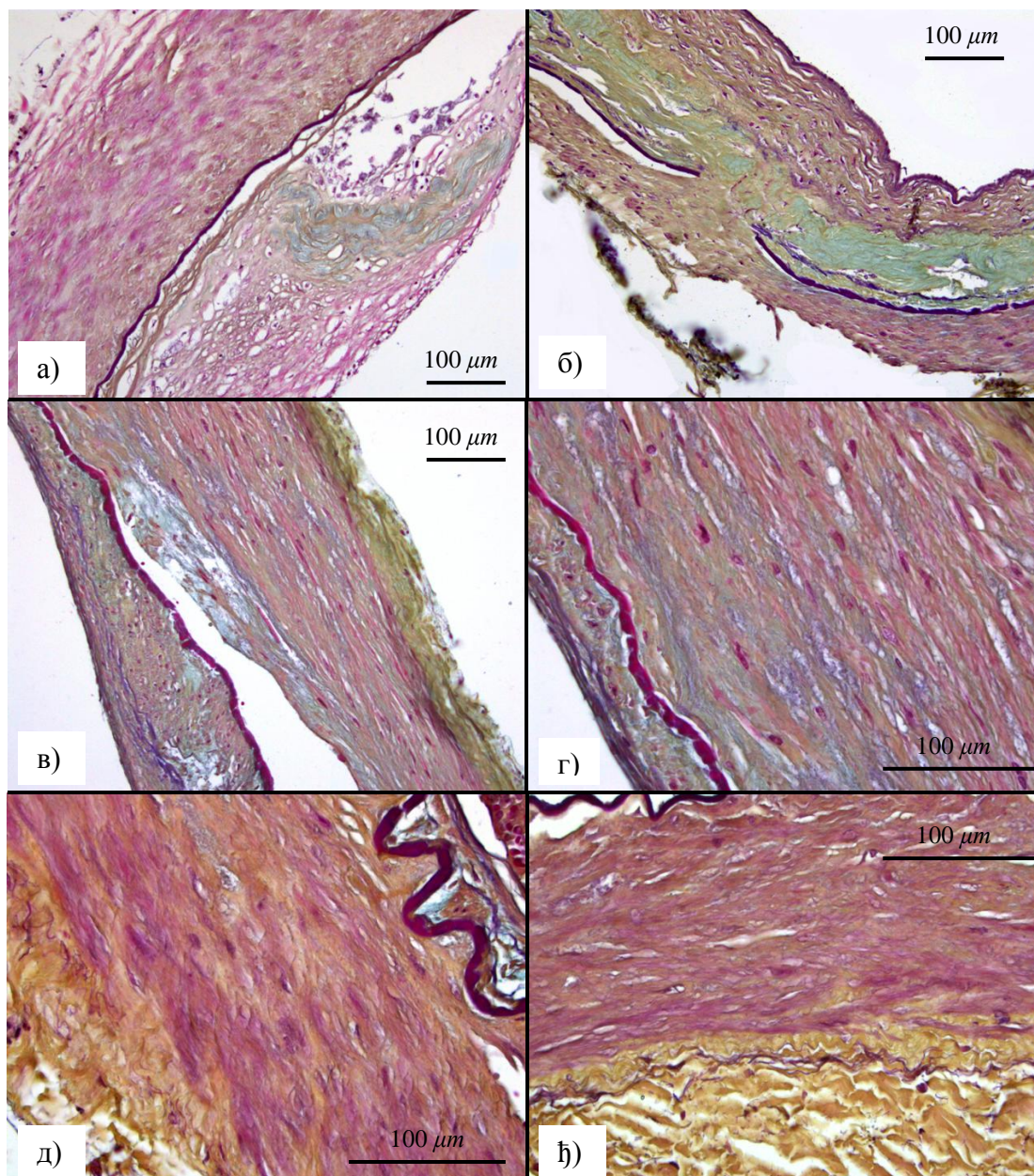
популацију, у нивоу луминалне површине задебљане *TI*, али и артефицијалних празнина унутар плака, насталих испирањем ћелијског дебрија током обраде и бојења ткива, које су биле позициониране у дубини *TI* (слика 42, д; слика 43, а). Овакви "зрелији" плакови имали су снопове шафран позитивних колагених везивноткивних влакана који су у тањем (слика 43, в) или дебљем слоју (слика 42, д) били присутни на луминалној површини плака. Различите фазе развоја атеросклеротских промена биле су праћене и појавом различитог и одговарајућег броја лимфоцита (слика 42, в, д, ђ). Појава калцификата и некротичних жаришта унутар атеросклеротских плакова није забележена.

Колагена влакна у *TI* имала су циркуларни правац пружања у нивоу ближе унутрашњој еластичној ламини, док су се она влакна која су била део патолошких задебљања *TI* налазила уз депое основне супстанце и имала неправилан распоред (слика 43, а).

Киселим фуксином обојена цитоплазма глаткомишићних ћелија јасно се контрастно разликовала у *TI* анализираних можданих артерија. Број глаткомишићних ћелија био је већи у сегментима артерија оштећених процесом атеросклерозе (слика 42, ђ). Евидентно присуство еластичних влакана унутар плакова огледало се у постојању слојева танких и неједнаких снопова алдехид фуксин позитивних еластичних влакана који су били концентрични у односу на циркумференцију артерија. Оваква организација комбинованог распореда еластичних влакана са умноженим колагеном и понегде добро ограниченим депоима алциан плаво обојених гликозаминогликана стварала је слику раслојених плакова. Код оваквих приказа јасно се уочава да луминални део субендотелног слоја садржи већи број целуларних елемената, док је део ближи *TM* богатији депоима основне супстанце (слика 42; г, д, ђ).



Слика 42. Приказ хистолошких препарата артерија задњег сегмента *CAS* (модификовано Моватово пентахромско бојење): *ACoP+*, *F/71*, увећање 100x (а); *P2 car*, *M/67*, увећање 100x (б); *P2 bas*, *F/81*, увећање 200x (в); *P2 car*, *F/79*, карактеристике артеријског зида у нивоу атеросклеротског плака, увећање 100x (г); *P1+*, *M/61*, карактеристике артеријског зида у нивоу највеће дебљине атеросклеротског плака, увећање 100x (д); *P1+*, *M/61*, карактеристике артеријског зида у нивоу периферног дела атеросклеротског плака, увећање 200x (ђ).



Слика 43. Приказ хистолошких препарата артерија задњег сегмента САС (модификовано Моватово пентахромско бојење): *P2 car, M/78*, грађа атеросклеротског плака, увећање 200х (а); *P1+, M/61*, прекид континуитета унутрашње еластичне ламине, увећање 200х (б); *P1 bas, F/64*, грађа *TM*, увећање 200х (в); *P1 bas, F/64*, грађа *TM*, увећање 400х (г); *ASoP, M/65*, грађа *TM* и еластична влакна у нивоу границе између *TM* и *TA*, увећање 400х (д); *P1+, M/61*, грађа *TM* и еластична влакна у нивоу границе између *TM* и *TA*, увећање 400х (ђ).



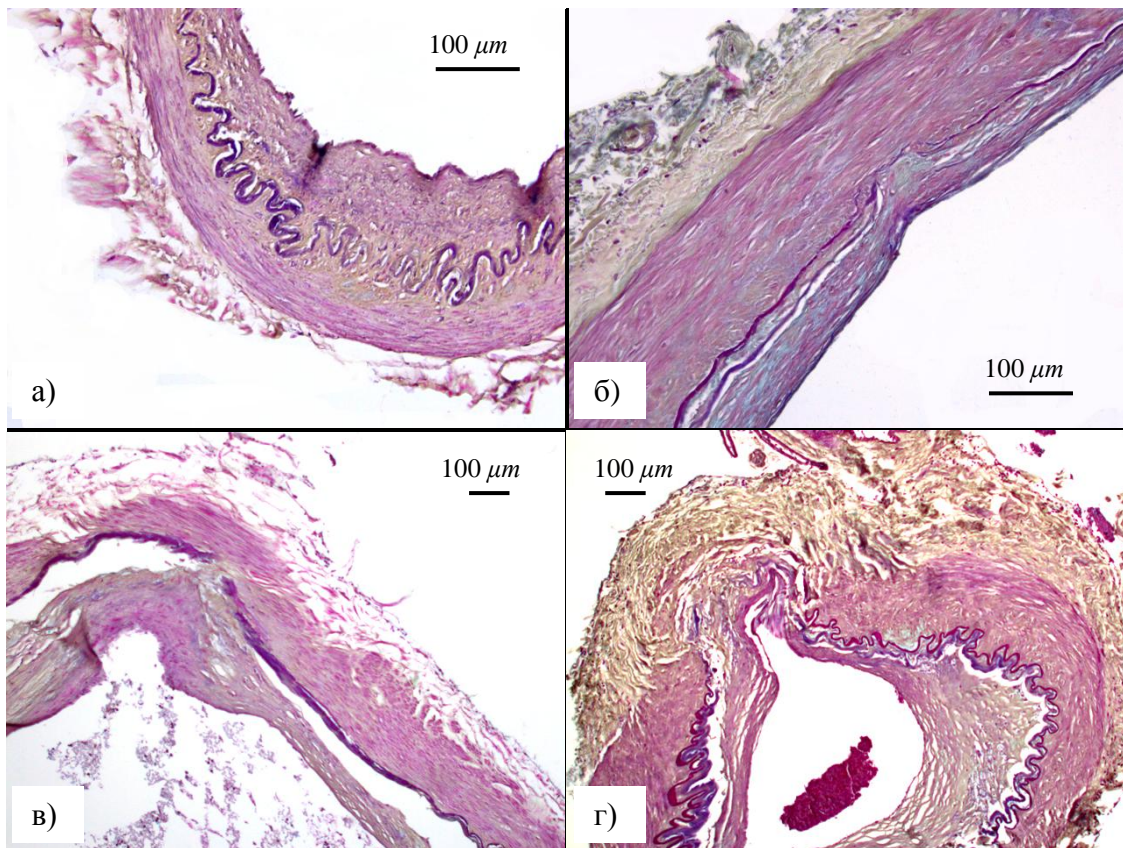
Унутрашња еластична ламина била је углавном у облику континуираног еластичног слоја у нивоу целог обима артерија. Код колабираних артерија, унутрашња еластична ламина је била наборана (слика 42; а, б, в), док је код дилатираних имала мање изражене наборе или чак одсуство набора (слика 43, г). Унутрашња еластична ламина је местимично имала прекиде континуитета преко којих је *ТI* ступала у контакт са *ТМ* (слика 42, ђ, слика 43, б).

Средњи слој артеријског зида (*ТМ*) се већином састојао из глатких мишићних ћелија које су имале издужен вретенаст облик и биле распоређене по концентричним слојевима. Артерије већег промера имале су и већи број слојева глаткомишићних ћелија (слике 42 – 44). Између глатких мишићних ћелија запажена су колагена влакна која су код појединих артерија била знатно бројнија (слика 43; г, д, ђ). Код неких артерија је запажен потпуни изостанак мишићних ћелија у појединим деловима циркумференције зида (слика 44, г).

Периферно од *ТМ* налазила се *ТА* коју су доминантно чинили фибробласти са колагеним влакнима у виду вишеслојног омотача (слике 42 – 44). У растреситом везивном ткиву *ТА* уочавао се мањи или већи број алцијан плавим обојених мастоцита код појединих артеријских пресека. Овакав налаз био је специфичан за атеросклеротске промене (слика 42, в, д, ђ; слика 43, а, ђ) и деформитете артеријског зида (слика 44, а, б, г). У нивоу споја *ТМ* и *ТА* забележена је појава спорадичних и танких еластичних ламела које су се пружале концентрично у односу на циркумференцију артерије. Ова влакна су била делимично раслојена (слика 43, д) или у гушћем распореду, тако да су истицала еластични слој до изгледа јако атенуисане спољашње еластичне ламине (слика 43, ђ). Међутим, овај еластични слој је био знатно тањи у односу на унутрашњу еластичну ламину и није био запажен код свих анализираних артерија.

Код појединих артерија забележени су деформитети у виду различито изражених улубљења у нивоу слојева васкуларног зида који су се налазили периферно у односу на *ТI*. Код једне артерије, у нивоу артеријског пресека, забележено је истањивање унутрашње еластичне ламине у чијем је нивоу запажено депоновање колагена и гликозаминогликана (слика 44, а). Код друге артерије забележено је деформисање унутрашње еластичне ламине супротно од атеросклеротског плака, а ка *ТМ* при чему је дошло до повлачења *ТI* у истом смеру (слика 44, б). Деформитет *ТI* већег степена, односно улубљивање ка *ТМ* праћено дисконтинуитетом унутрашње еластичне ламине и продирањем структурних компоненти субендотелног везивног ткива, доминантно колагених влакана, у *ТМ*, забележен је у трећем примеру (слика 44,

в). Код једне артерије забележена је микроанеуризма са деформитетом зида таквим да је у нивоу промене унутрашња еластична ламина у потпуности изостала, а елементи *TI* били одвојени од *TA* једним слојем глаткомишићних влакана (слика 44, г).



Слика 44. Приказ хистолошких препарата артерија задњег сегмента САС (модификовано Моватово пентахромско бојење): *ACoI\**, *F/64*, слабљење еластичне компоненте унутрашње еластичне ламине и нагомилавање гликозаминогликана у истом нивоу, увећање 200x (а); *P1 car*, *M/76*, деформисање унутрашње еластичне ламине и почетак деформисања унутрашњег омотача у истом нивоу, увећање 200x (б); *P2 bas*, *F/64*, дисконтинуитет унутрашње еластичне ламине и деформисање унутрашњег омотача у истом нивоу, увећање 100x (в); *ACoP+*, *M/65*, микроанеуризма, увећање 100x (г).

#### 4.2.2. Морфометријска хистохемијска анализа

Приликом морфометријске анализе, мерена су сва три слоја у грађи зида артерија (*TI*, *TM*, *TA*) и то у шест различитих и приближно једнако удаљених нивоа. Вредности мерења су изражене као проценат удела одређеног слоја у дебљини зида артерије и за сваки случај су приказане као медијана, максимална и минимална вредност (табела 21), средња вредност, стандардна девијација и стандардна грешка (табела 22).

Знаком + означене су артерије које су биле на страни варијације. Кракови парцијалне дупликације, при чему се у свим случајевима радило од парцијалној дупликацији краја *ACoP*, означени су као *ACoP mr* – унутрашњи крак и *ACoP lr* – спољашњи крак.

Табела 21. Минимална (*Min*) вредност, медијана (*Med.*) и максимална (*Max*) вредност удела појединачних слојева у грађи зида артерија.

Р. бр.	Артерија	<i>Tunica intima</i>			<i>Tunica media</i>			<i>Tunica adventitia</i>		
		<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>
1.	<i>ACoP</i>	4,89	7,40	18,22	37,39	47,05	60,59	30,85	39,79	57,72
	<i>ACoP+</i>	30,12	43,13	53,69	16,07	22,90	53,83	13,73	28,18	45,29
	<i>ACoP mr</i>	12,79	26,26	70,94	19,35	41,74	50,30	9,71	30,48	41,59
	<i>ACoP lr</i>	6,03	7,23	17,93	19,48	25,97	34,33	49,61	62,12	73,66
	<i>PI</i>	6,03	8,81	35,86	46,41	58,31	66,28	17,72	30,26	37,29
	<i>PI+</i>	5,12	15,12	37,21	44,48	54,61	65,54	16,00	28,47	41,74
2.	<i>ACoP</i>	6,89	12,76	30,78	26,26	42,18	51,70	21,75	41,14	66,85
	<i>ACoP+</i>	5,27	7,60	11,41	59,91	73,92	80,60	13,82	18,30	34,82
	<i>ACoP mr</i>	4,49	6,94	14,04	36,80	40,18	44,85	47,24	53,04	54,76
	<i>ACoP lr</i>	4,23	7,46	8,68	14,19	25,54	30,96	61,01	68,04	81,31
	<i>PI</i>	4,70	13,01	27,09	49,21	61,20	68,13	22,44	25,05	32,17
	<i>PI+</i>	2,06	6,27	12,76	50,91	64,59	69,70	22,02	31,50	36,33
3.	<i>ACoP</i>	9,89	27,52	33,45	36,49	44,41	54,56	22,29	34,21	35,56
	<i>ACoP+</i>	17,21	36,88	61,14	29,43	36,76	43,74	9,44	25,67	44,36
	<i>ACoP mr</i>	8,32	15,03	40,27	33,92	48,81	52,06	23,63	35,79	41,83
	<i>ACoP lr</i>	5,12	11,62	15,27	51,41	53,71	59,34	29,30	34,17	37,42
	<i>PI</i>	6,03	11,23	86,68	3,53	64,41	81,92	3,36	14,44	25,58
	<i>PI+</i>	2,78	8,54	77,63	15,93	66,81	72,50	6,44	23,57	29,75

(contn.)

P. бр.	Артерија	<i>Tunica intima</i>			<i>Tunica media</i>			<i>Tunica adventitia</i>		
		<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Med.</i>	<i>Max</i>
4.	<i>ACoP</i>	4,65	30,03	67,16	23,84	46,66	60,29	9,00	19,17	38,03
	<i>ACoP+</i>	4,52	6,67	19,17	30,76	39,52	69,25	14,55	51,13	59,28
	<i>ACoP mr</i>	4,29	6,65	10,17	38,84	44,57	49,43	43,10	47,84	56,87
	<i>PI</i>	4,14	13,77	24,42	57,63	61,07	73,90	16,44	20,31	29,87
	<i>PI+</i>	10,16	58,58	94,10	1,41	27,36	55,76	4,49	14,06	34,08
5.	<i>PI car</i>	7,88	18,50	34,40	17,55	34,65	38,18	41,68	47,58	54,04
	<i>ACoI*</i>	11,09	16,19	32,38	47,89	56,72	66,11	9,17	26,73	34,27
	<i>PI bas</i>	6,24	10,25	34,96	52,05	75,36	83,88	9,88	13,97	20,67
	<i>P2 bas</i>	7,16	17,73	19,37	60,07	67,89	78,42	8,36	17,43	23,79
	<i>P2 car</i>	19,24	25,99	48,20	20,90	52,81	60,03	13,76	20,89	30,90
6.	<i>PI car</i>	5,89	16,77	23,17	47,78	51,51	65,43	25,93	30,34	37,88
	<i>ACoI*</i>	10,39	29,06	46,24	13,96	22,64	30,65	39,80	47,78	61,10
	<i>PI bas</i>	13,25	42,35	73,03	10,22	39,27	47,09	14,60	19,56	39,66
	<i>P2 bas</i>	8,86	23,54	27,34	42,98	51,96	55,19	20,02	29,24	35,95
	<i>P2 car</i>	9,27	22,09	73,22	17,29	50,95	72,12	9,48	19,81	35,18
7.	<i>PI car</i>	12,75	25,91	36,99	31,16	39,49	46,62	27,66	37,60	41,55
	<i>ACoI*</i>	15,56	33,44	42,98	24,27	32,41	39,58	26,14	34,98	49,60
	<i>PI bas</i>	5,10	8,58	21,13	62,60	69,10	78,43	12,64	19,69	27,01
	<i>P2 bas</i>	6,12	10,59	25,02	41,49	57,91	71,73	22,15	29,32	44,59
	<i>P2 car</i>	13,59	54,43	80,13	10,66	21,98	63,42	6,66	19,73	27,12
8.	<i>PI car</i>	23,33	25,70	30,90	31,90	37,19	42,08	33,75	35,51	44,77
	<i>p-ACoI*</i>	14,48	26,24	52,03	24,85	30,77	53,26	23,13	37,66	45,37
	<i>PI bas</i>	47,33	49,55	61,52	26,37	32,89	38,08	12,11	15,70	18,93
	<i>P2 bas</i>	19,25	30,47	62,50	25,40	36,47	59,46	12,11	21,37	39,84
	<i>P2 car</i>	17,78	37,45	54,13	38,78	43,87	60,20	5,52	18,16	25,66
9.	<i>PI car</i>	2,46	7,87	11,51	34,77	43,11	54,16	35,10	49,03	58,37
	<i>p-ACoI*</i>	3,20	6,50	12,23	41,34	49,61	59,04	37,28	43,56	51,97
	<i>PI bas</i>	15,02	46,76	73,37	13,06	40,52	65,87	7,23	13,69	19,11
	<i>P2 bas</i>	10,79	25,95	60,42	6,99	24,67	36,63	32,43	49,98	52,58
	<i>P2 car</i>	7,29	20,74	48,61	36,39	58,01	63,09	13,93	22,04	33,08
10.	<i>PI car</i>	4,96	13,00	32,53	25,27	40,23	47,12	30,91	42,07	54,40
	<i>p-ACoI*</i>	3,79	12,47	52,02	10,63	23,02	31,68	37,35	60,45	76,46
	<i>PI bas</i>	4,69	9,64	16,52	55,44	65,69	70,58	22,41	24,41	33,90
	<i>P2 bas</i>	8,31	15,43	24,51	44,54	50,74	63,40	26,67	32,62	38,04
	<i>P2 car</i>	5,52	9,10	46,79	37,52	67,30	79,61	12,68	17,95	27,35
11.	<i>PI car</i>	8,64	16,01	36,00	38,32	58,43	69,66	19,80	24,69	39,32
	<i>p-ACoI*</i>	13,42	27,88	47,52	21,08	31,85	36,76	26,73	41,23	57,12
	<i>PI bas</i>	1,91	10,13	16,96	48,42	54,82	64,93	25,20	31,71	49,51
	<i>P2 bas</i>	7,05	9,55	12,98	40,08	45,11	54,67	33,32	45,33	49,44
	<i>P2 car</i>	5,43	7,11	15,25	59,89	65,89	73,51	20,15	25,65	32,79

Табела 22. Средња вредност, стандардна девијација и стандардна грешка удела појединачних слојева у грађи зида артерија и средња вредност спољашњег пречника ( $R$ ).

P. бр.	Артерија	<i>Tunica intima</i>			<i>Tunica media</i>			<i>Tunica adventitia</i>			$R$ [mm]
		$\bar{X}$	$SD$	$SE$	$\bar{X}$	$SD$	$SE$	$\bar{X}$	$SD$	$SE$	
1.	<i>ACoP</i>	8,83	4,78	1,95	48,48	9,09	3,71	42,69	10,33	4,22	1,559
	<i>ACoP+</i>	42,60	10,33	4,22	27,95	13,58	5,54	29,45	11,52	4,70	1,415
	<i>ACoP mr</i>	32,76	21,55	8,80	37,68	12,06	4,93	29,57	10,94	4,47	1,182
	<i>ACoP lr</i>	10,22	5,30	2,16	27,20	6,18	2,52	62,58	8,48	3,46	0,483
	<i>PI</i>	13,68	11,38	4,65	57,04	6,73	2,75	29,28	7,17	2,93	0,23
	<i>PI+</i>	17,20	11,64	4,75	54,67	8,27	3,37	28,13	8,43	3,44	1,857
2.	<i>ACoP</i>	15,65	9,35	3,82	40,56	10,72	4,38	43,79	16,85	6,88	0,741
	<i>ACoP+</i>	7,66	2,25	0,92	72,38	6,86	2,80	19,96	7,77	3,17	1,878
	<i>ACoP mr</i>	7,64	3,41	1,39	40,43	2,64	1,08	51,93	3,04	1,24	0,701
	<i>ACoP lr</i>	6,66	1,84	0,75	24,34	6,94	2,83	69,00	8,37	3,42	0,396
	<i>PI</i>	13,99	8,01	3,27	60,19	6,70	2,73	25,81	3,53	1,44	1,966
	<i>PI+</i>	6,99	4,42	1,81	63,19	6,46	2,64	29,83	5,05	2,06	2,349
3.	<i>ACoP</i>	24,56	8,30	3,39	44,05	6,17	2,52	31,39	5,62	2,30	0,975
	<i>ACoP+</i>	36,28	17,43	7,12	36,02	5,75	2,35	27,70	12,51	5,11	0,9
	<i>ACoP mr</i>	21,04	13,83	5,65	45,54	7,10	2,90	33,42	7,16	2,92	0,944
	<i>ACoP lr</i>	11,31	3,94	1,61	54,87	3,67	1,50	33,82	3,02	1,23	0,843
	<i>PI</i>	34,51	39,99	16,33	50,14	33,90	13,84	15,35	8,96	3,66	2,494
	<i>PI+</i>	19,14	28,80	11,76	59,14	21,40	8,74	21,72	8,66	3,53	2,252
4.	<i>ACoP</i>	33,08	26,42	10,79	44,89	14,95	6,11	22,03	12,73	5,20	1,612
	<i>ACoP+</i>	9,71	6,36	2,60	43,25	13,69	5,59	47,03	16,32	6,66	0,575
	<i>ACoP mr</i>	6,73	2,21	0,90	44,50	3,42	1,40	48,77	4,82	1,97	0,545
	<i>PI</i>	14,78	7,92	3,23	63,53	6,63	2,71	21,70	5,67	2,32	2,142
	<i>PI+</i>	54,39	33,30	13,59	28,52	21,53	8,79	17,10	11,91	4,86	3,24
5.	<i>PI car</i>	19,53	8,69	3,55	32,15	8,04	3,28	48,32	4,70	1,92	0,925
	<i>ACoI*</i>	17,68	7,82	3,19	56,82	6,73	2,75	25,50	9,33	3,81	1745
	<i>PI bas</i>	13,75	10,72	4,38	71,85	11,46	4,68	14,39	3,71	1,52	3,01
	<i>P2 bas</i>	15,28	5,06	2,06	67,94	7,38	3,01	16,78	6,53	2,67	2,099
	<i>P2 car</i>	28,67	11,35	4,63	48,95	14,42	5,89	22,38	6,55	2,67	2,722
6.	<i>PI car</i>	15,29	6,69	2,73	53,85	7,14	2,91	30,86	4,12	1,68	1,079
	<i>ACoI*</i>	28,44	12,04	4,92	23,09	6,05	2,47	48,47	6,98	2,85	0,732
	<i>PI bas</i>	43,16	19,47	7,95	34,36	14,40	5,88	22,47	9,10	3,71	1,617
	<i>P2 bas</i>	20,25	7,54	3,08	50,83	5,08	2,07	28,92	5,36	2,19	1,372
	<i>P2 car</i>	28,51	24,73	10,10	49,47	18,46	7,54	22,02	9,37	3,83	2,059
7.	<i>PI car</i>	25,37	9,06	3,70	38,99	6,02	2,46	35,64	5,99	2,44	1,183
	<i>ACoI*</i>	31,02	9,93	4,06	32,15	6,01	2,45	36,83	8,21	3,35	0,691
	<i>PI bas</i>	11,03	6,24	2,55	69,54	5,71	2,33	19,42	5,39	2,20	3,228
	<i>P2 bas</i>	12,10	6,99	2,85	57,83	10,68	4,36	30,07	8,13	3,32	2,523
	<i>P2 car</i>	53,19	22,91	9,35	28,40	20,07	8,19	18,42	7,15	2,92	0,935

(contn.)

P. бр.	Артерија	Tunica intima			Tunica media			Tunica adventitia			R [mm]
		$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}$	SD	SE	$\bar{X}$	SD	SE	
8.	<i>P1 car</i>	26,25	2,74	1,12	36,87	4,44	1,81	36,88	4,21	1,72	0,7
	<i>p-ACoI*</i>	28,99	12,59	5,14	34,42	10,41	4,25	36,59	8,22	3,36	1,202
	<i>P1 bas</i>	51,56	5,49	2,24	32,90	4,20	1,71	15,54	2,22	0,91	2,804
	<i>P2 bas</i>	37,92	17,39	7,10	38,41	13,14	5,36	23,66	9,97	4,07	2,537
	<i>P2 car</i>	36,24	14,65	5,98	46,89	8,55	3,49	16,87	7,56	3,09	1,96
9.	<i>P1 car</i>	7,76	3,37	1,37	44,45	7,82	3,19	47,79	9,03	3,69	0,297
	<i>p-ACoI*</i>	7,26	3,19	1,30	49,02	6,62	2,70	43,71	5,81	2,37	0,311
	<i>P1 bas</i>	43,56	21,39	8,73	42,66	18,63	7,61	13,78	4,20	1,72	2,449
	<i>P2 bas</i>	30,85	17,54	7,16	21,55	12,14	4,96	47,60	7,66	3,13	0,745
	<i>P2 car</i>	22,30	14,52	5,93	55,59	9,84	4,02	22,11	7,41	3,02	2,561
10.	<i>P1 car</i>	16,97	12,02	4,91	39,22	7,60	3,10	43,82	8,72	3,56	0,924
	<i>p-ACoI*</i>	18,66	17,64	7,20	23,07	7,66	3,13	58,27	14,22	5,81	0,591
	<i>P1 bas</i>	9,41	4,43	1,81	64,45	5,38	2,20	26,15	4,23	1,73	2,598
	<i>P2 bas</i>	15,68	7,52	3,07	51,43	7,24	2,95	32,89	4,40	1,80	0,881
	<i>P2 car</i>	14,83	15,76	6,44	65,91	15,41	6,29	19,26	5,86	2,39	2,543
11.	<i>P1 car</i>	17,68	9,81	4,00	56,35	10,54	4,30	25,97	6,90	2,82	2,408
	<i>p-ACoI*</i>	28,43	14,05	5,74	29,70	6,27	2,56	41,87	14,72	6,01	0,984
	<i>P1 bas</i>	9,26	5,13	2,09	55,21	6,42	2,62	35,53	9,91	4,05	2,751
	<i>P2 bas</i>	9,96	2,55	1,04	46,62	6,50	2,65	43,43	6,37	2,60	1,057
	<i>P2 car</i>	8,15	3,66	1,49	65,71	4,93	2,01	26,15	5,55	2,27	1,85

На основу анализе резултата мерења и рачунања средњих вредности, као и мера одступања од њих, и узевши у обзир све анализирани артерије, нађено је да је просечна вредност удела *TM* 46,3%, *TA* 32,08%, а *TI* 21,63%. Најмање варирање у дебљини слоја показала је *TA* са просечним мерама одступања *SD* 7,7 и *SE* 3,14, док су исте вредности за *TM* износиле – *SD* 9,58 и *SE* 3,91. Највећу варијабилност у погледу дебљине слоја показала је *TI* која је имала просечне вредности *SD* 11,33, а *SE* 4,63. Овакви резултати добијени су због појаве атеросклеротских плакова, односно појаве различитих фаза развоја и сазревања плакова који су довели до местимичних задебљања *TI*.

Крускал–Волисовим тестом испитана је разлика у уделу међу истим слојевима грађе артеријског зида, при чему су сумирани резултати мерења различитих артерија, а у случајевима присуства различитих варијација (парцијалне дупликације *ACoP* – *p dupl ACoP*, *ACoI\** и *p-ACoI\**). Резултати су приказани у табели 23.

Табела 23. Анализа удела слојева грађе артеријског зида у случајевима присуства различитих варијација.

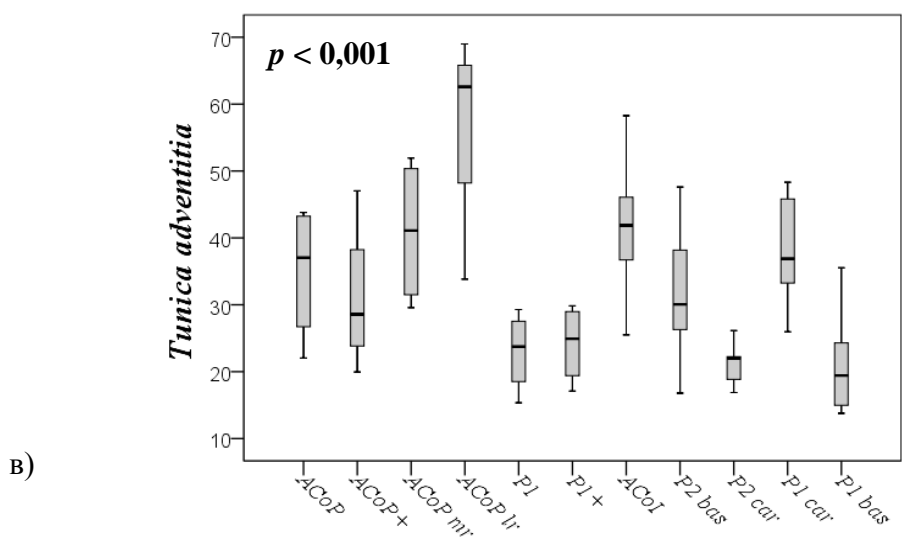
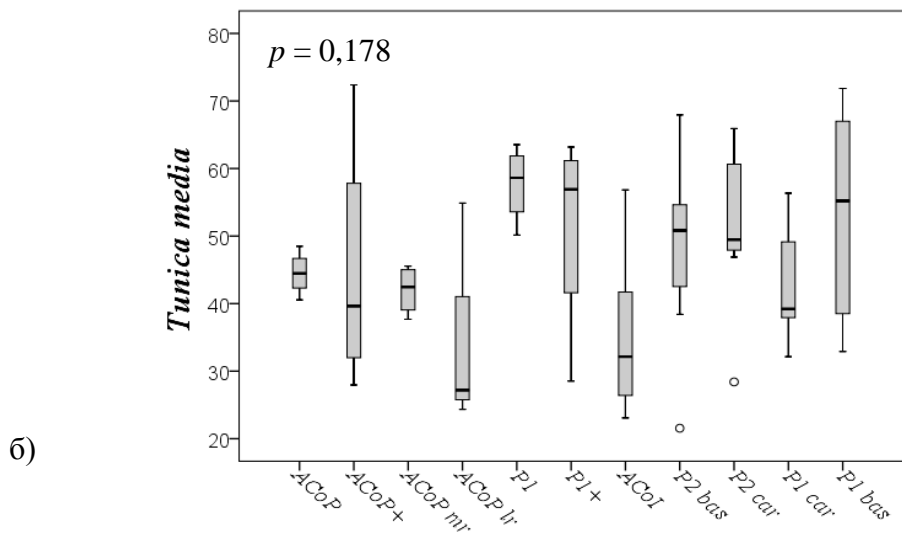
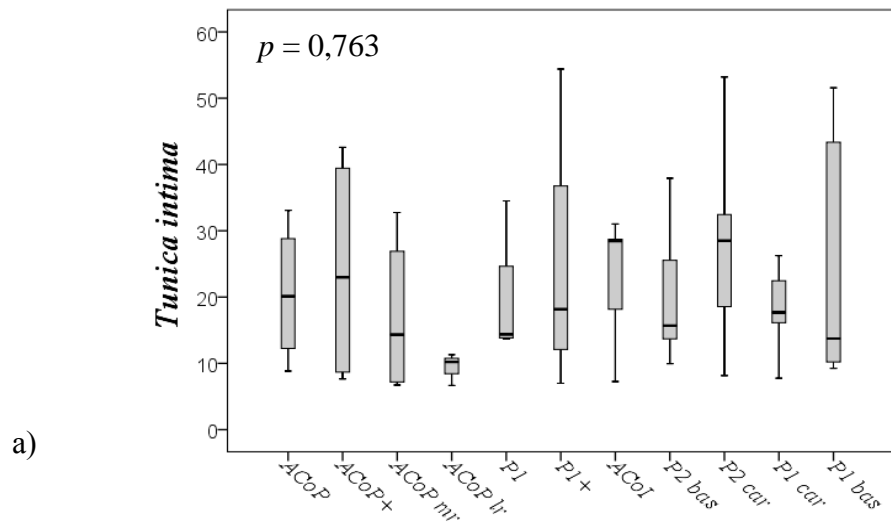
		<i>n</i>	$\bar{X}$	<i>Med.</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
<i>TI</i>	<i>p dupl ACoP</i>	23	19,594	14,78	13,282	2,77	0,289
	<i>ACoI*</i>	15	24,218	20,25	11,869	3,065	
	<i>p-ACoI*</i>	20	22,086	18,17	12,989	2,904	
<i>TM</i>	<i>p dupl ACoP</i>	23	46,459	44,89	12,908	2,692	0,870
	<i>ACoI*</i>	15	47,748	49,47	15,638	4,038	
	<i>p-ACoI*</i>	20	45,022	45,535	13,229	2,958	
<i>TA</i>	<i>p dupl ACoP</i>	23	34,002	29,57	14,185	2,958	0,445
	<i>ACoI*</i>	15	28,033	25,5	10,564	2,728	
	<i>p-ACoI*</i>	20	32,984	34,21	12,558	2,808	

\* $p < 0,05$

Овом анализом доказано је да статистичка значајност у разликама у уделу појединачних слојева у грађи зида различитих артерија које чине задњи сегмент *CAC*, а припадају случајевима који су имали различите испитиване варијације, не постоји.

Истом статистичком методом испитана је разлика у уделу појединачних слојева грађе артерија код различитих артерија. Као посебна група посматране су контралатералне истоимене артерије, те су у примеру *ACoP* и *PI* на страни парцијалне дупликације означене знаком +, док су исте артерије на половини *CAC* који је био без парцијалне дупликације означене само уобичајеном скраћеницом назива. Резултати су приказани на графикону 4.

Како је овим тестирањем статистички значајна разлика добијена само приликом поређења удела *TA* код различитих артерија задњег сегмента *CAC*, накнадно је извршено поређење *TA* сваке артерије са сваком Ман–Витнијевим тестом. Резултати су приказани у табели 24.



\*  $p < 0,05$

Графикон 4. Анализа удела слојева грађе артеријског зида код различитих артерија.

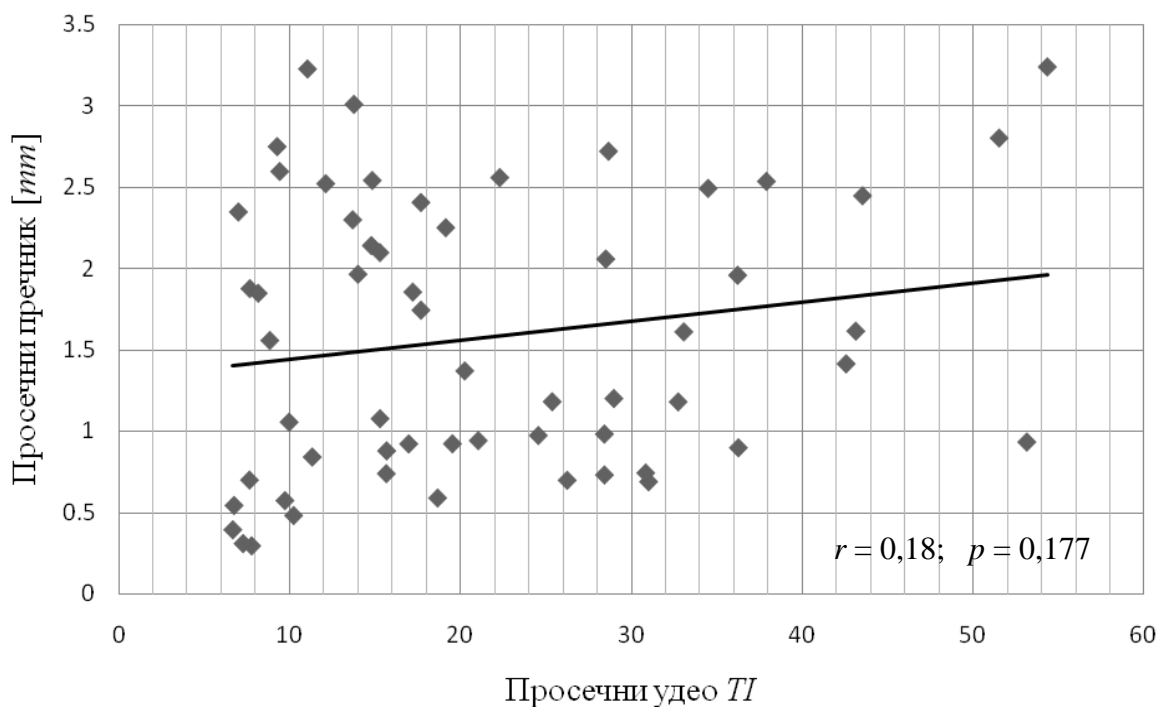


Табела 24. Матрица статистичких значајности разлика ( $p$ ) у уделу  $TA$  артерија задњег сегмента  $CAC$ .

	$ACoP+$	$ACoPmr$	$ACoPlr$	$PI$	$PI+$	$ACoI^*$	$PIbas$	$PIcar$	$P2bas$	$P2car$
$ACoP$	0,564	0,386	0,157	0,083	0,083	0,45	0,059	0,45	0,705	<b>0,038</b>
$ACoP+$		0,083	0,077	0,248	0,564	0,186	0,089	0,186	0,705	0,059
$ACoPmr$			0,157	<b>0,021</b>	<b>0,043</b>	1	<b>0,023</b>	0,571	0,131	<b>0,008</b>
$ACoPlr$				<b>0,034</b>	<b>0,034</b>	0,305	<b>0,03</b>	0,21	0,053	<b>0,017</b>
$PI$					0,564	<b>0,023</b>	0,571	<b>0,014</b>	0,131	0,705
$PI+$						<b>0,023</b>	0,345	<b>0,023</b>	0,186	0,45
$ACoI^*$							<b>0,004</b>	0,655	0,11	<b>0,003</b>
$PIbas$								<b>0,006</b>	<b>0,048</b>	0,798
$PIcar$									0,142	<b>0,003</b>
$P2bas$										<b>0,035</b>

\*  $p < 0,05$

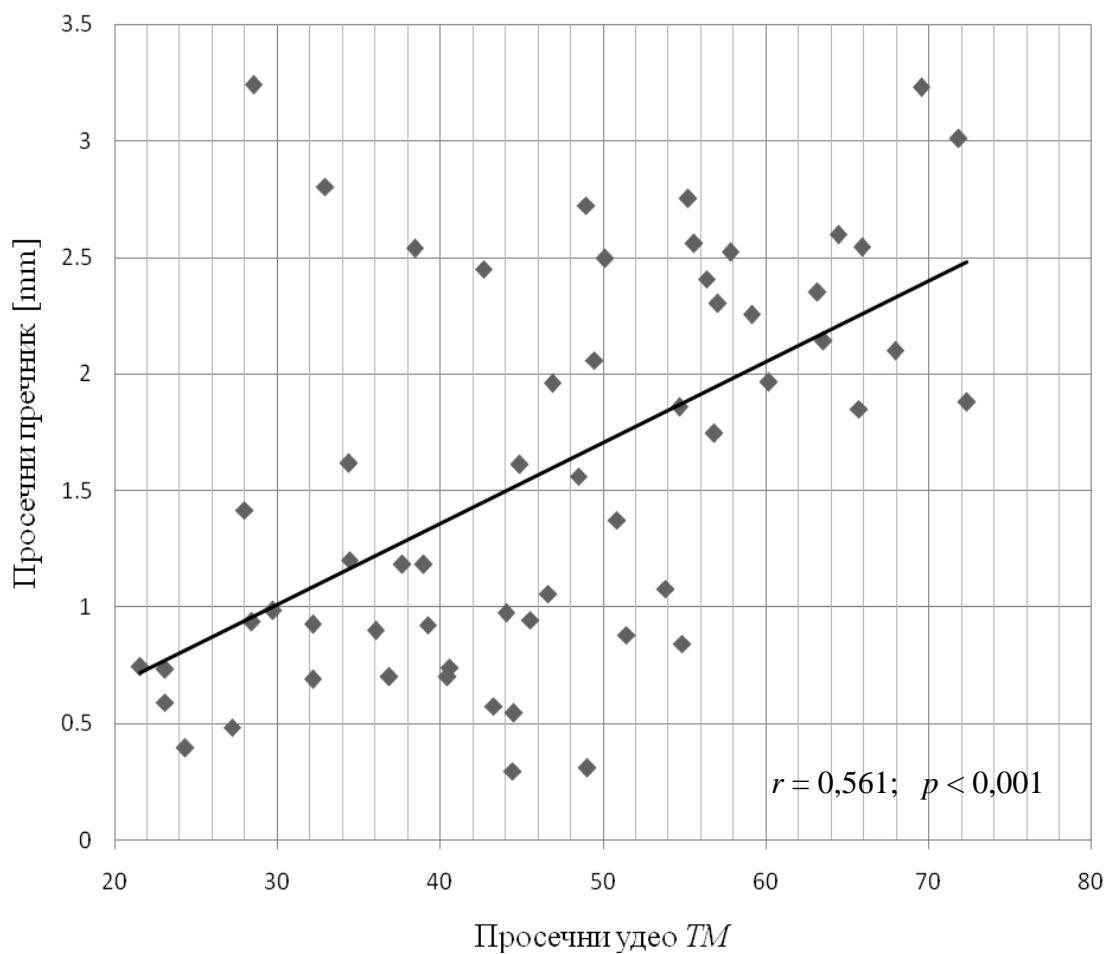
Анализом значајности разлика у уделу  $TA$  међу појединачним артеријама нађено је да постоји статистички значајна разлика углавном између артерија већег и мањег спољашњег пречника. Статистичка значајност у овој анализи није била везана искључиво за одређену артерију, тако да је даље испитана корелација између појединачних слојева у грађи артерија и њиховог просечног спољашњег пречника. Анализа је укључила свих 58 испитиваних артерија. Резултати су приказани на графиконима 5 – 7.



Графикон 5. Дијаграм растурања између просечног пречника и просечног удела *TI* артерија испитаних случајева.

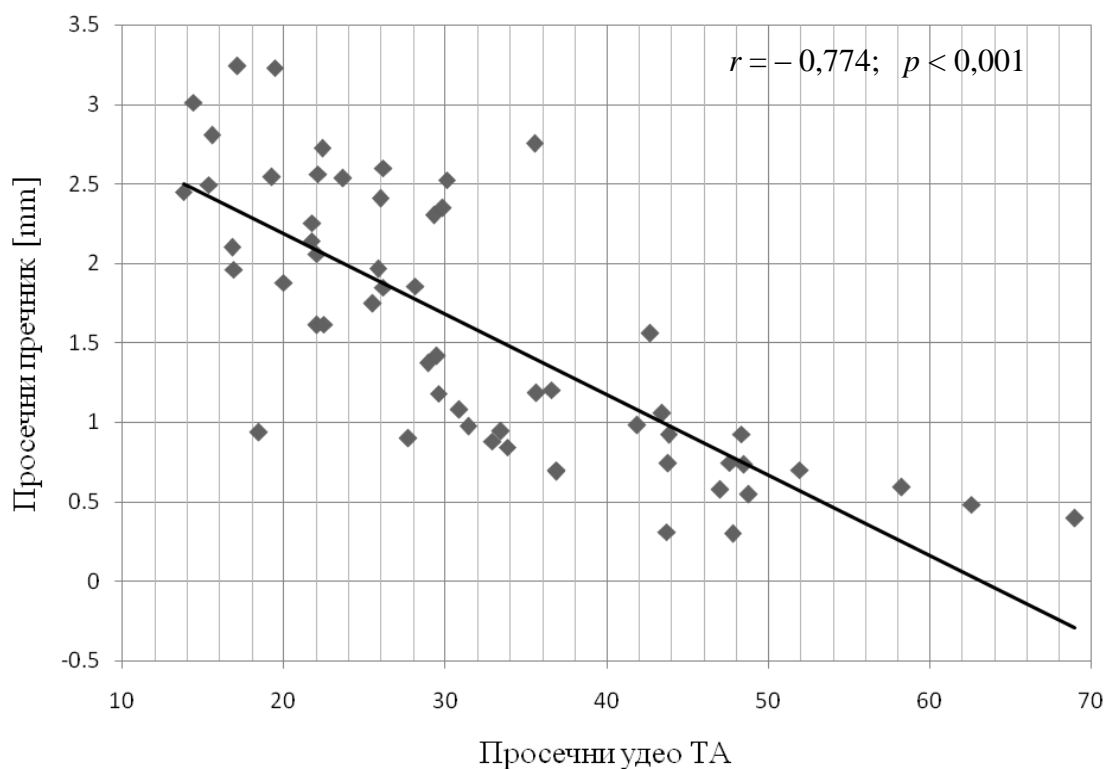
Веза између процентуалне заступљености појединачних слојева у грађи зида артерија и њиховог просечног спољашњег пречника испитана је помоћу Пирсонове линеарне корелације.

Резултати корелационе анализе који описују везу између величине удела *TI* и просечног спољашњег пречника артерија задњег сегмента *CAC*, указали су на присуство позитивне везе мале јачине која при том, није имала статистичку значајност ( $r = 0,18; p = 0,177$ ).



Графикон 6. Дијаграм растурања између просечног пречника и просечног удела *TM* артерија испитаних случајева.

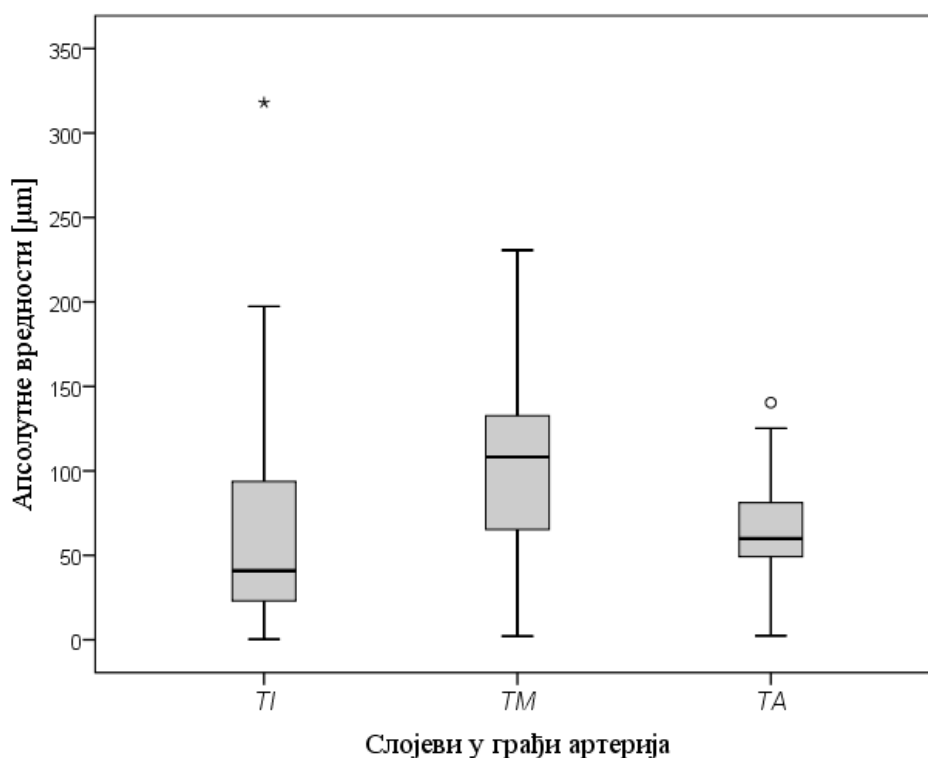
Резултати корелационе анализе који описују везу између величине удела *TM* и просечног спољашњег пречника артерија задњег сегмента *CAC*, указали су на присуство позитивне везе велике јачине која је имала велику статистичку значајност ( $r = 0,561; p < 0,001$ ).



Графикон 7. Дијаграм растурања између просечног пречника и просечног удела *ТА* артерија испитаних случајева.

Резултати корелационе анализе који описују везу између величине удела *ТА* и просечног спољашњег пречника артерија задњег сегмента *САС*, указали су на присуство негативне везе велике јачине која је имала велику статистичку значајност ( $r = -0,774; p < 0,001$ ).

Због оваквих резултата корелационе анализе у којој су испитане релативне вредности слојева артеријске грађе, начињен је осврт на апсолутне вредности истих слојева. Анализиране су средње вредности свих морфометрираних артерија и мере одступања од њих. Резултати су приказани на графикону 8.



Графикон 8. Приказ просечних апсолутних вредности (медијана, минимална, максимална и екстремне вредности) слојева у грађи артерија.

Овом анализом утврђено је да су вредности *TA* имале најмању разлику између максималне и минималне вредности међу морфометрираним артеријама иако је дијапазон вредности њиховог просечног спољашњег пречника био широк. Одређена константност у дебљини овог слоја објашњава налаз добијен корелационом анализом.

Средње вредности  $\pm SD$  за мерене слојеве износиле су: *TI*  $63,201 \pm 60,113 \mu m$ ; *TM*  $104,552 \pm 51,238 \mu m$ ; *TA*  $66,142 \pm 26,95 \mu m$ .

### 4.3. Фармаколошка анализа

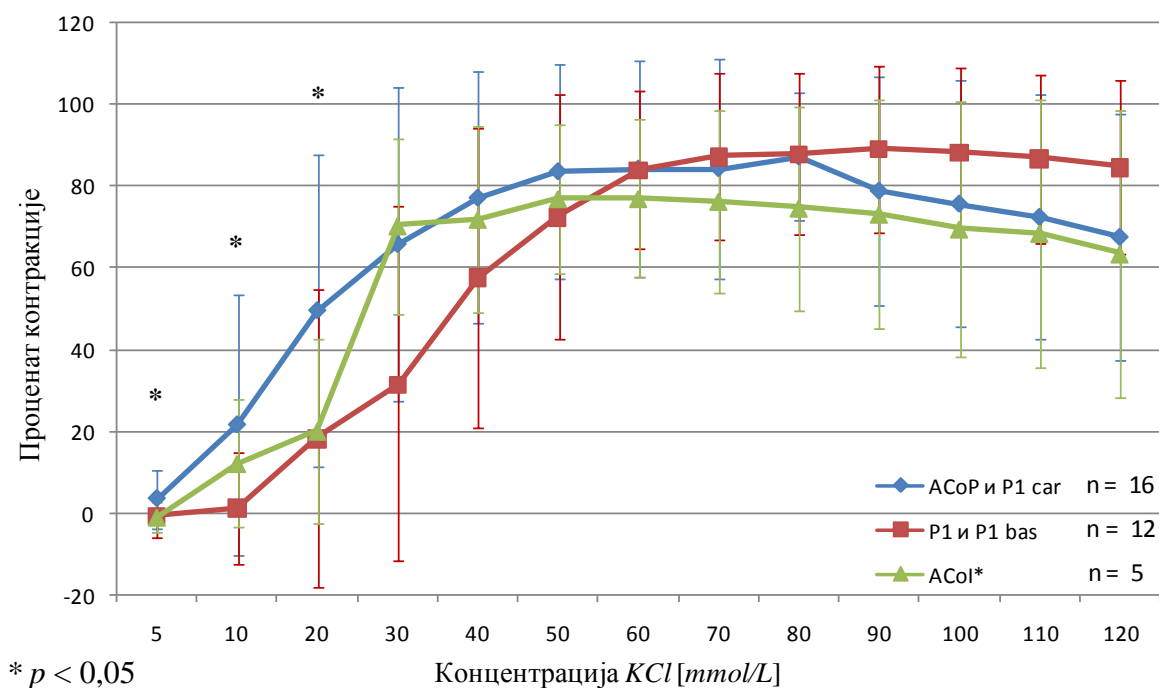
Одговори артеријских прстенова на испитиване супстанце приказани су по фармаколошким агенсима, а статистичко поређење васкуларних одговора вршено је анализом *ACoI\** и артерија задњег сегмента *CAC* које су имале исто ембрионално порекло. Из тог разлога, као једна група посматрани су васкуларни одговори *ACoP* и *PI car*, док су као друга посматрани васкуларни одговори *PI* и *PI bas*.

За поређење васкуларних одзива артеријских прстенова који су припадали различитим дефинисаним групама артерија, на једну концентрацију одређене

супстанце, коришћен је Крускал–Волисов тест, док је за накнадно поређење одговора појединачних група артеријских прстенова коришћен Ман–Витнијев тест.

#### 4.3.1. Артеријски одговор на калијум хлорид

Приликом третирања артеријских прстенова помоћу *KCl*, добијена је статистички значајна разлика у артеријским одговорима само на ниже концентрације *KCl* (5, 10 и 20 *mmol/L*). Максимални интензитет контракције *P1* и *P1 bas* сегмент је показао као одговор на третирање са 90 *mmol/L KCl*, док је група *ACoP* и *P1 car* показала максималну контракцију приликом дејства 80 *mmol/L KCl*. За разлику од претходних артерија, *ACoI\** је одреаговала максималном контракцијом на знатно нижу концентрацију од свега 60 *mmol/L KCl*. Повећавањем концентрације *KCl* након максималне контракције артеријских прстенова, забележена је блага вазорекласација код свих испитиваних артерија (графикон 9).



Графикон 9. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању *KCl*.

Однос разлика међу појединачним артеријама, у васкуларном одговору на ниже концентрације *KCl* за које је утврђено постојање разлике међу артеријама, приказан је у табели 25.

Табела 25. Матрица статистичких значајности разлика (*p*) у одговорима артерија задњег сегмента *SAC* на 5 до 20 *mmol/L KCl*.

	5 <i>mmol/L KCl</i>		10 <i>mmol/L KCl</i>		20 <i>mmol/L KCl</i>	
	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	<i>ACoI</i> *	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	<i>ACoI</i> *	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	<i>ACoI</i> *
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	<b>0,007</b>	0,364	<b>0,003</b>	0,68	<b>0,023</b>	0,099
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>		0,752		0,114		0,673

\*  $p < 0,05$

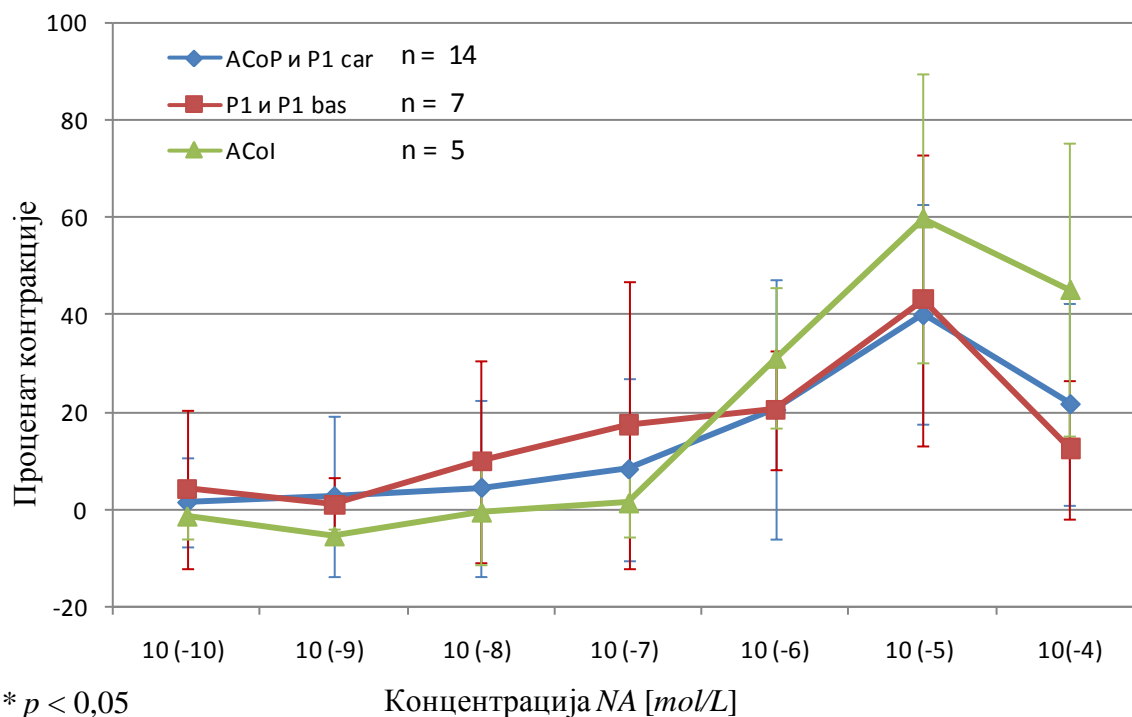
Додатним испитивањем утврђена је статистички значајна разлика у вазоконстрикцији поређењем *PI* и *PI bas* са *ACoP* и *PI car*, и то приликом третирања сваком појединачном од три најниже концентрације *KCl*.

#### 4.3.2. Артеријски одговор на норадреналин

На графикону 10 приказане су криве одзива артеријских прстенова приликом третирања растућим концентрацијама *NA*.

Међу испитиваним артеријама није било статистички значајне разлике приликом третирања артеријских прстенова било којом концентрацијом *NA*. Све три испитиване групе артерија дале су максималну контракцију приликом деловања  $10^{-5}$  *mol/L NA*. Дејство следеће у низу растућих концентрација,  $10^{-4}$  *mol/L NA*, узроковало је опуштање артеријских прстенова.

Процентуално најјачу вазоконстрикцију показала је *ACoI*\* и уједно је била једина артерија чији су артеријски прстенови реаговали вазорелаксацијом на најниже концентрације од  $10^{-10}$  и  $10^{-9}$  *mol/L NA*.



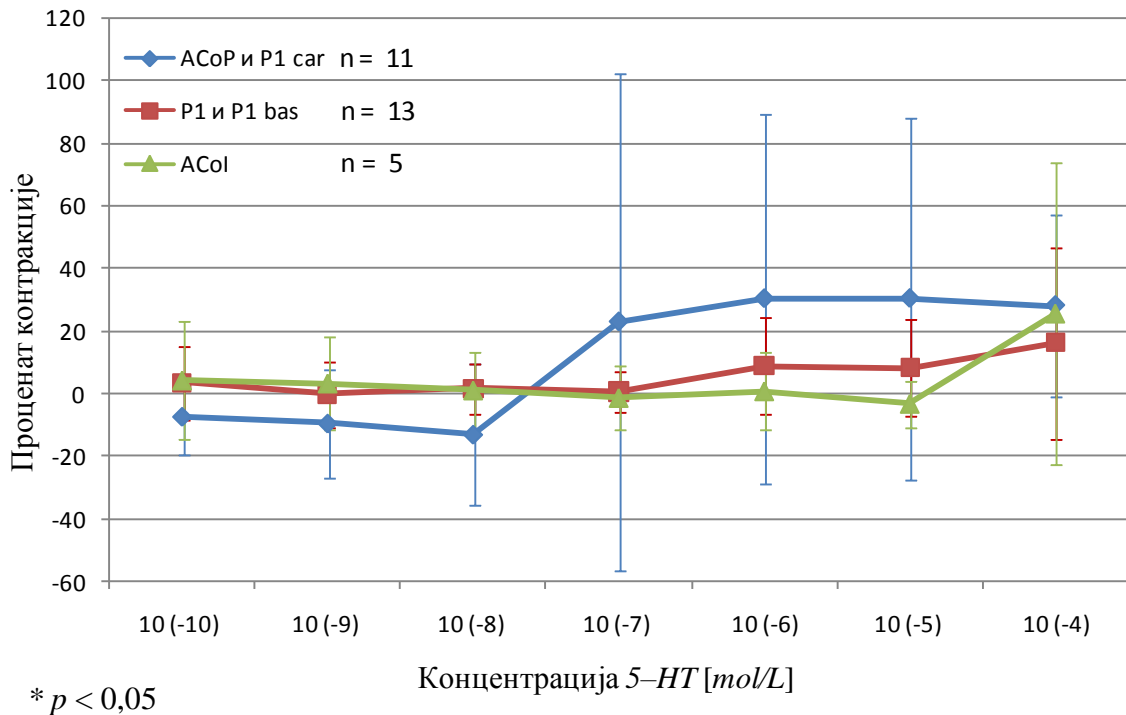
Графикон 10. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању  $NA$ .

#### 4.3.3. Артеријски одговор на серотонин

Артеријски прстенови су на ниже концентрације  $5-HT$  одговарали релаксацијом. Максимум контракције  $ACoP$  и  $P1 car$  оствариле су након дејства  $10^{-5} mol/L$   $5-HT$ , а  $P1$  и  $P1 bas$  након дејства  $10^{-4} mol/L$   $5-HT$ . Само је  $ACoI^*$  одговарала на третирање  $5-HT$  веома малим углавном опуштањем, сем на највишу концентрацију од  $10^{-4} mol/L$  када је уочена максимална вазоконстрикција. Оно што је пратило контракцију артеријских прстенова је и велика разноликост у јачини контракције, што се огледа у великим вредностима стандардне девијације (графикон 11).

Статистички значајна разлика у одговорима артерија задњег сегмента  $CAC$  на  $5-HT$  није забележена.

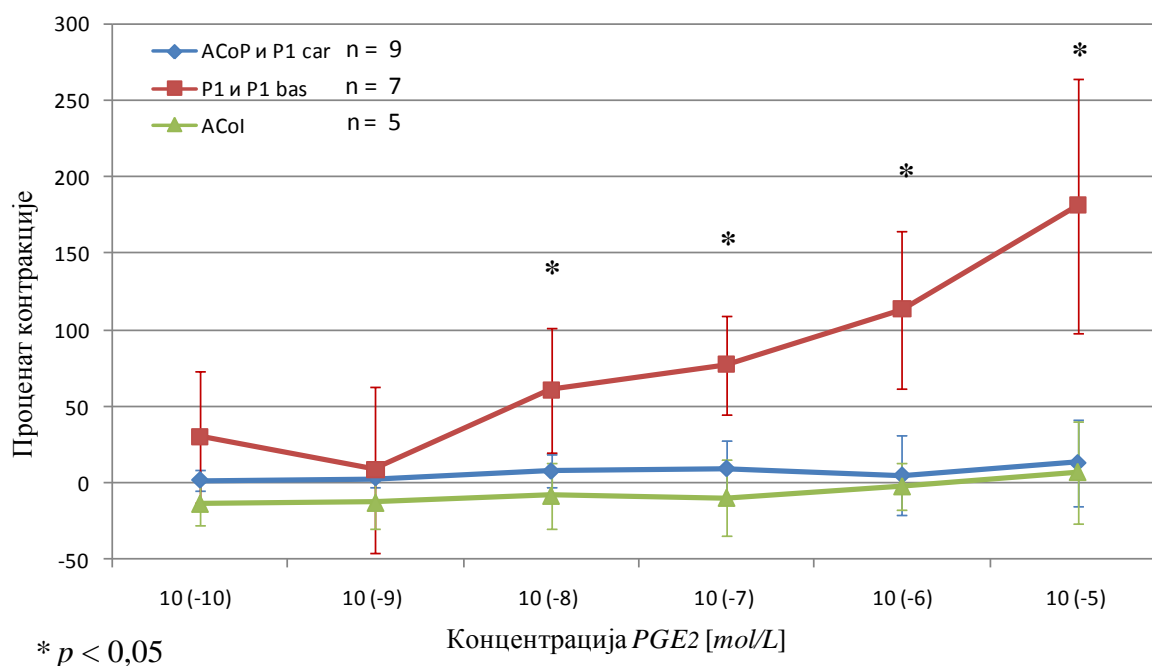




Графикон 11. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању 5-HT.

#### 4.3.4. Артеријски одговор на простагландин $E_2$

Артеријски прстенови су различито одговарали на третирање  $PGE_2$ . Статистички значајна разлика постојала је међу васкуларним одговорима различитих артерија на концентрације од  $10^{-8}$  до  $10^{-5}$  mol/L  $PGE_2$ . Контракцијом која није била знатно изражена одговарале су ACoP и P1 car и ACoI\* и то од почетка третирања са  $PGE_2$ . Релаксација је забележена само приликом дејства  $10^{-7}$  mol/L  $PGE_2$  на ACoI\* и  $10^{-8}$  mol/L  $PGE_2$  на ACoP и P1 car, као и  $10^{-9}$  mol/L  $PGE_2$  на P1 и P1 bas. Знатно израженијом контракцијом одговарале су P1 и P1 bas на више концентрације  $PGE_2$ , а контракције артеријских прстенова P1 и P1 bas показале су велика одступања, што се огледа у великим вредностима стандардне девијације. Највишом концентрацијом  $PGE_2$  постигнута је и максимална контракција артеријских прстенова (графикон 12).



Графикон 12. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању  $PGE_2$ .

Значајност разлика васкуларног одговора на концентрације од  $10^{-8}$  до  $10^{-5}$  mol/L  $PGE_2$  међу појединачним артеријама, приказан је у табели 26.

Табела 26. Матрица статистичких значајности разлика ( $p$ ) у одговорима артерија задњег сегмента CAC на  $10^{-8}$  до  $10^{-5}$  mol/L  $PGE_2$ .

	$10^{-8}$ mol/L $PGE_2$		$10^{-7}$ mol/L $PGE_2$		$10^{-6}$ mol/L $PGE_2$		$10^{-5}$ mol/L $PGE_2$	
	P1 и P1 bas	ACoI*	P1 и P1 bas	ACoI*	P1 и P1 bas	ACoI*	P1 и P1 bas	ACoI*
ACoP и P1 car	<b>0,017</b>	0,209	<b>0,003</b>	0,6	<b>0,002</b>	0,926	<b>0,001</b>	0,864
P1 и P1 bas		0,067		<b>0,017</b>		<b>0,017</b>		<b>0,017</b>

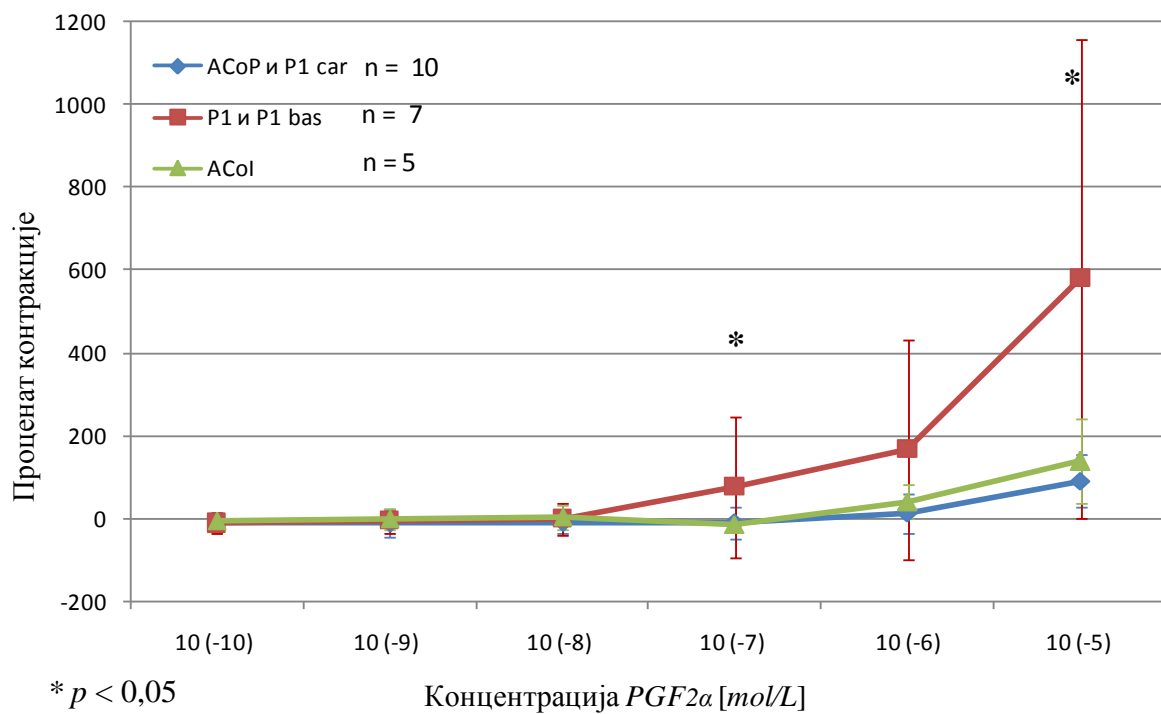
\*  $p < 0,05$

Накнадном анализом утврђено је да су статистички значајно различито одговарали артеријски прстенови P1 и P1 bas у односу на ACoP и P1 car на дејство  $10^{-8}$  mol/L  $PGE_2$ , док је статистички значајна разлика у васкуларном одговору P1 и P1

*bas* у односу на *ACoI\** и *ACoP* и *P1 car* постојала приликом третирања концентрацијама  $10^{-7} - 10^{-5} \text{ mol/L PGE}_2$ .

#### 4.3.5. Артеријски одговор на простагландин $F_{2\alpha}$

На графикону 13 приказане су криве одзива артеријских прстенова приликом третирања растућим концентрацијама  $PGF_{2\alpha}$ .



Графикон 13. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању  $PGF_{2\alpha}$ .

Артеријски прстенови су на третирање  $PGF_{2\alpha}$  одговарали углавном контракцијом. Благу релаксацију дали су артеријски прстенови *ACoP* и *P1 car* као одговор на дејство  $10^{-9}$  и  $10^{-7} \text{ mol/L PGF}_{2\alpha}$ , и *P1* и *P1 bas* као одговор на дејство  $10^{-8} \text{ mol/L PGF}_{2\alpha}$ . Статистички значајна разлика постојала је међу васкуларним одговорима различитих артерија на концентрације  $10^{-7}$  и  $10^{-5} \text{ mol/L PGF}_{2\alpha}$ . Максимална контракција постигнута је највишом концентрацијом  $PGF_{2\alpha}$  артеријских прстенова. Са растом концентрације  $PGF_{2\alpha}$ , добијена је и све већа вредност стандардне девијације и то код свих артерија задњег сегмента *CAC*, али најизразитије код *P1* и *P1 bas*.

Накнадним испитивањем утврђена је статистички значајна разлика у вазоконстрикцији поређењем *PI* и *PI bas* са *ACoP* и *PI car* и то приликом третирања обема додатно анализираним концентрацијама  $PGF_{2\alpha}$  (табела 27).

Табела 27. Матрица статистичких значајности разлика ( $p$ ) у одговорима артерија задњег сегмента *CAC* на  $10^{-7}$  и  $10^{-5}$  mol/L  $PGF_{2\alpha}$ .

	$10^{-7}$ mol/L $PGF_{2\alpha}$		$10^{-5}$ mol/L $PGF_{2\alpha}$	
	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	<i>ACoI</i> *	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	<i>ACoI</i> *
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	<b>0,049</b>	0,112	<b>0,002</b>	0,573
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>		0,117		0,183

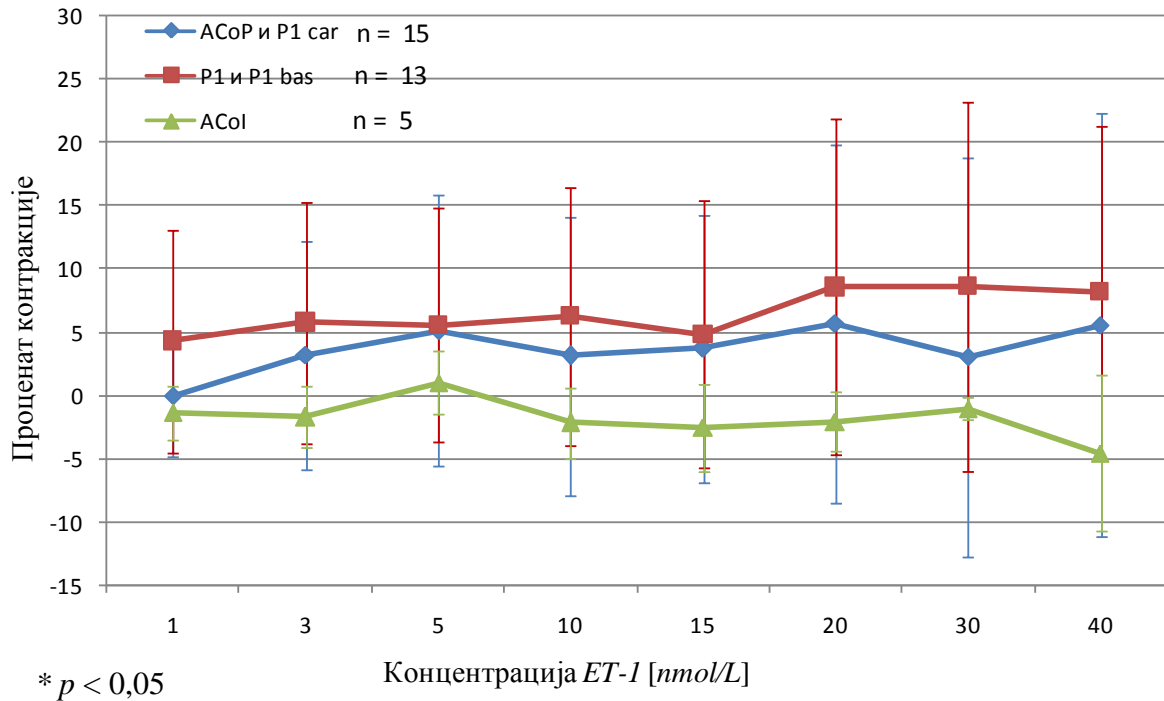
\*  $p < 0,05$

#### 4.3.6. Артеријски одговор на ендотелин I

Већина артеријских прстенова је на *ET-1* одговарало контракцијом. Од укупно 33 артеријска прстена, 14 је на третирање неком од концентрација *ET-1* одговорило релаксацијом и међу њима је било свих пет испитиваних артеријских прстенова који су потицали од *ACoI*\*. То је утицало на високе вредности стандардне девијације код *ACoP* и *PI car* и групе *PI* и *PI bas*, али и на не тако високе вредности процената контракције код ових артерија, као што се могло очекивати.

Најјачу контракцију у групи и *PI* и *PI bas* изазвало је дејство 20 и 30 nmol/L *ET-1*, док је група артеријских прстенова *ACoP* и *PI car* одговорила максималном контракцијом на дејство 20 и 40 nmol/L *ET-1*. Артеријски прстенови *ACoI*\* су одговорили контракцијом слабог интензитета једино на дејство 5 nmol/L *ET-1*, а све сотале концентрације *ET-1* узроковале су релаксацију артеријских прстенова који су узорковани од ове артерије. Највиша концентрација *ET-1* у случају *ACoI*\* узроковала је максималну релаксацију.

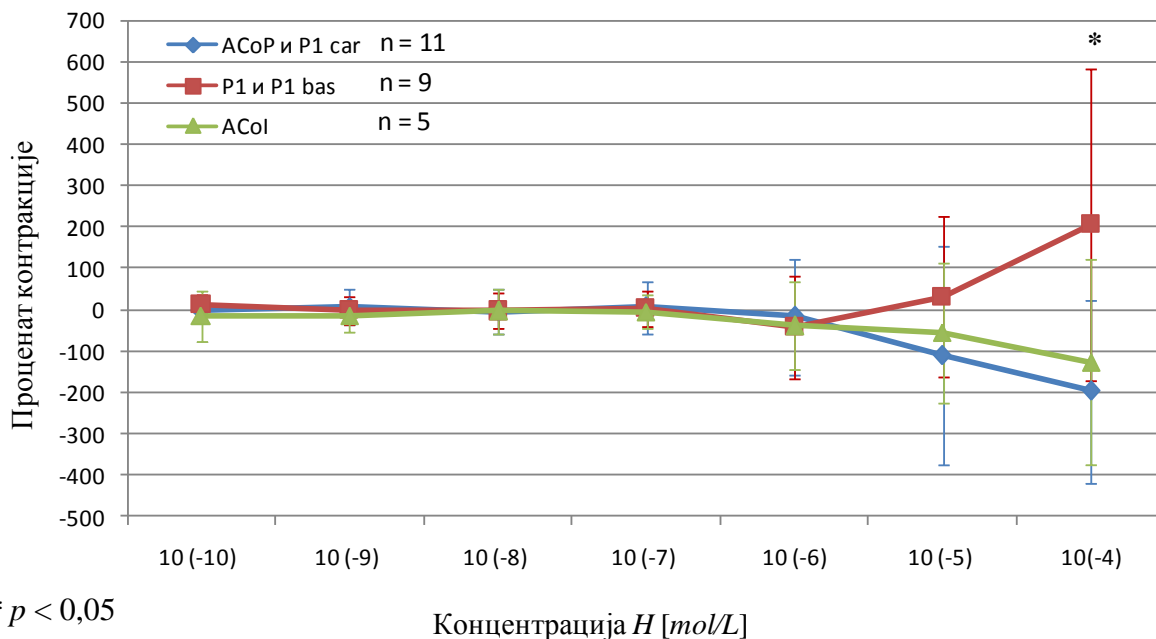
Статистички значајне разлике међу одговорима артерија задњег сегмента *CAC* на појединачне концентрације *ET-1* којима су третиране, нису нађене (графикон 14).



Графикон 14. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању ET-1.

#### 4.3.7. Артеријски одговор на хистамин

Артеријски прстенови су на мање концентрације од  $10^{-6}$  mol/L H одговарали малим променама у тензији васкуларног зида која се код ACoI\* огледала у вазорелаксацији, а код ACoP и P1 car, као и P1 и P1 bas у вазоконстрикцији. На концентрацију  $10^{-6}$  mol/L H, артеријски прстенови су се релаксирани, да би прстенови који су припадали ACoP и P1 car и ACoI\* и на веће концентрације од ове наставили са вазорелаксацијом, док су артеријски прстенови који су потицали од P1 и P1 bas почели да се контрахују. Максимална концентрација H узроковала је максималну контракцију у групи P1 и P1 bas, али је код артеријских прстенова ACoP и P1 car и ACoI\* узроковала максималну вазорелаксацију. На три највеће концентрације H артеријски прстенови су реаговали неуједначеним обрасцем, што се огледа у високим вредностима стандардне девијације која је расла са порастом концентрације H којом су третирани артеријски прстенови (графикон 15).



Графикон 15. Приказ максималних контракција артеријских прстенова по кумулативном додавању  $H$ .

Статистички значајна разлика у васкуларним одговорима нађена је само за одговоре на највишу концентрацију која је износила  $10^{-4} \text{ mol/L } H$ . Резултати додатне анализе показали су да се статистички значајно разликују васкуларни одзиви групе  $P1$  и  $P1 \text{ bas}$  и групе  $ACoP$  и  $P1 \text{ car}$  (табела 28).

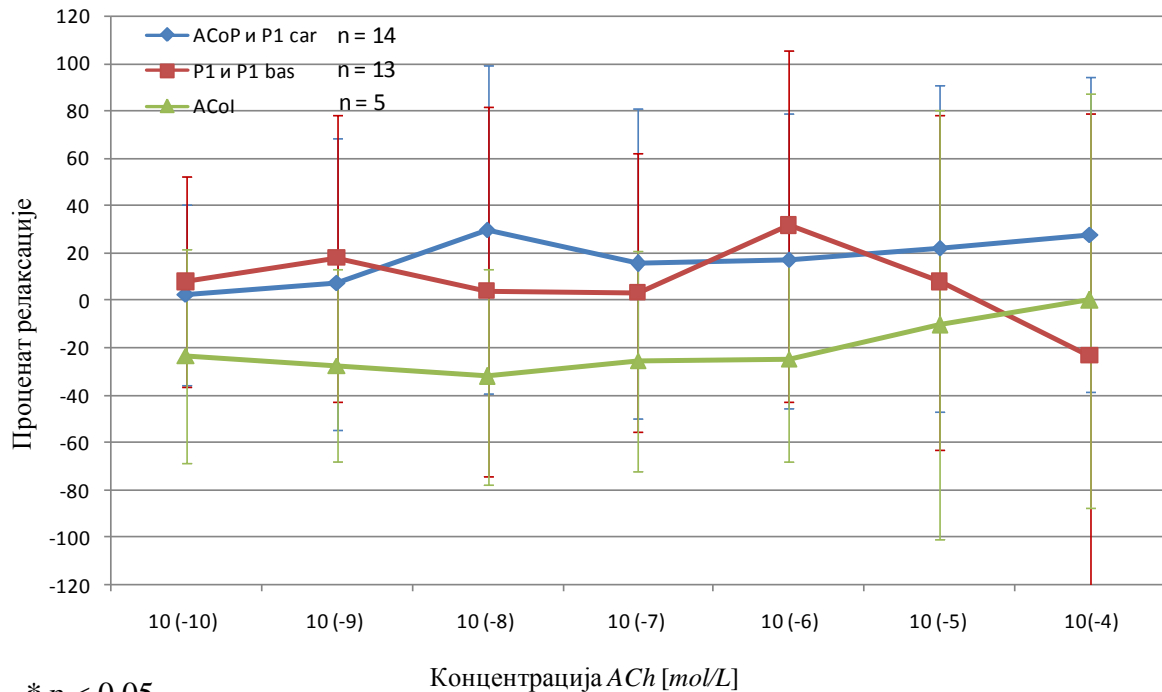
Табела 28. Матрица статистичких значајности разлика ( $p$ ) у одговорима артерија задњег сегмента  $CAC$  на  $10^{-4} \text{ mol/L } H$ .

	$10^{-4} \text{ mol/L } H$	
	$P1$ и $P1 \text{ bas}$	$ACoI$ *
$ACoP$ и $P1 \text{ car}$	<b>0,011</b>	0,602
$P1$ и $P1 \text{ bas}$		0,217

\*  $p < 0,05$

#### 4.3.8. Артеријски одговор на ацетилхолин

На графикону 16 приказане су криве одзива артеријских прстенова приликом третирања растућим концентрацијама *ACh*.



Графикон 16. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању *ACh*.

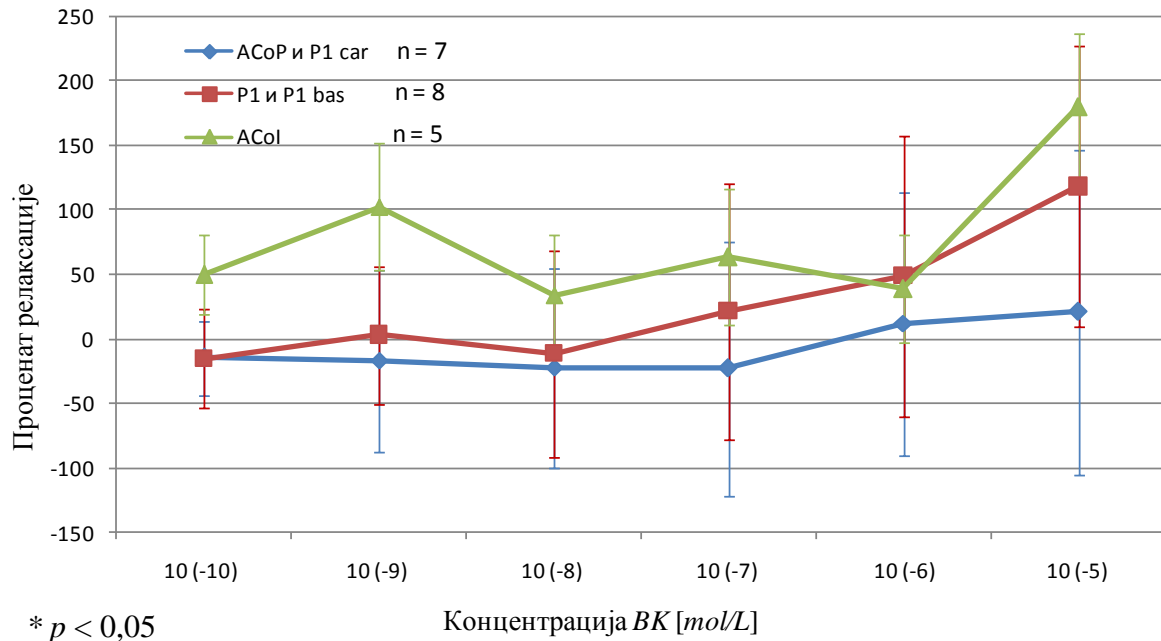
Испитивани артеријски прстенови су показали различит одговор на дејство *ACh*. Сем што је било знатних одступања од уједначености величина васкуларних одзива, *ACoP* и *P1 car* и *ACoI*\* су на веће концентрације *ACh* одговориле вазорелаксацијом. Насупрот њима, *P1* и *P1 bas* су на  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  mol/L *ACh* одговориле контракцијом (графикон 16).

Од 32 артеријска прстена испитана на дејство *ACh*, 13 је одговорило вазоконстрикцијом. Свака испитивана артеријска група имала је артеријске прстенове који су показали контракцију као одговор на *ACh* (*ACoP* и *P1 car* 5/14, *ACoI*\* 2/5, *P1* и *P1 bas* 6/13).

Статистички значајне разлике у васкуларним одговорима испитиваних група артерија на појединачне концентрације *ACh* није било.

#### 4.3.9. Артеријски одговор на брадикинин

На графикону 17 приказане су релаксационо–концентрацијске криве артеријских прстенова приликом дејства *BK*.



Графикон 17. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању *BK*.

Артеријски прстенови су на *BK* одговарали неуједначено, али без статистички значајне разлике. Артеријски прстенови који су узорковани од *P1* и *P1 bas* су тек од третирања концентрацијом  $10^{-8}$  mol/L *BK* почели да реагују релаксацијом, док су почетак релаксације артеријски прстенови *ACoP* и *P1 car* показали на вишој концентрацији,  $10^{-7}$  mol/L *BK*. Артеријски прстенови који су припадали *ACoI*\* показали су максималну релаксацију, попут друге две артерије, приликом дејства највише концентрације,  $10^{-5}$  mol/L *BK*, али су пре тога одговарали наизменично контракцијом и релаксацијом на ниже концентрације *BK*.

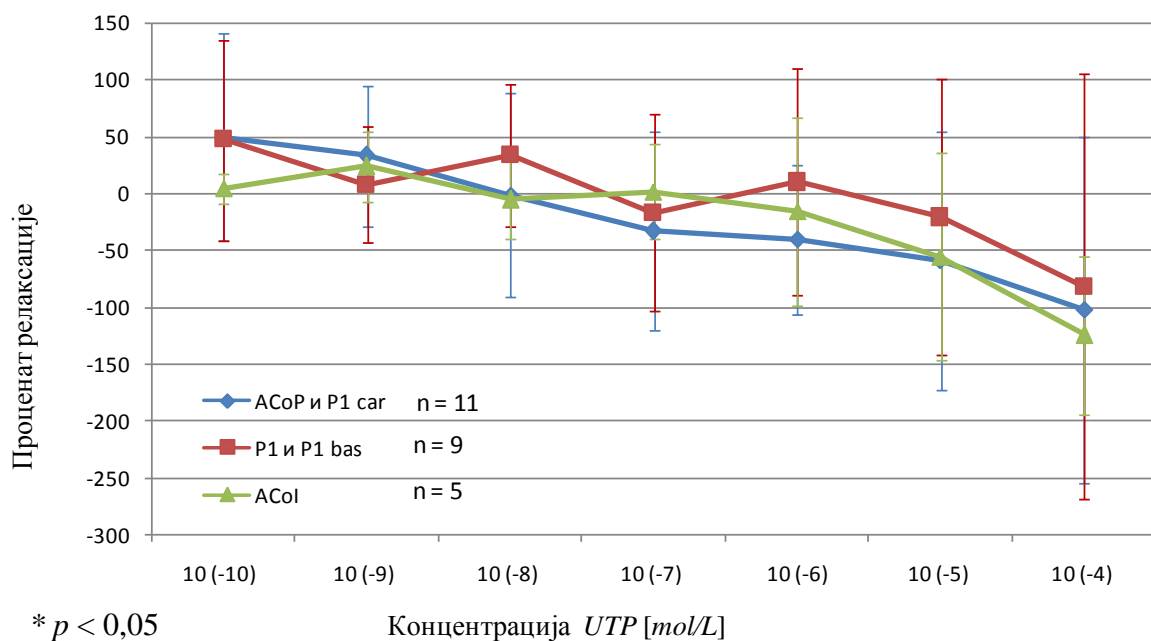
Константом контракцијом током третирања помоћу *BK* одговорила су три артеријска прстена, два која су припадала групи *ACoP* и *P1 car* и један који је био у групи *P1* и *P1 bas*.

Високе вредности стандардне девијације указују на велику разноликост интензитета одговора артеријских прстенова приликом третирања *BK*.



#### 4.3.10. Артеријски одговор на уридин трифосфат

Артеријски прстенови су на *UTP* имали одговор који се није статистички разликовао између појединачних дефинисаних група артерија задњег сегмента *CAC*. Са порастом концентрације *UTP* артеријски прстенови су показивали све већа одступања од уједначеног обрасца васкуларног одговора, али је просечан васкуларни одговор одговарао контракцији у случају све три испитиване артеријске групе. Артеријски прстенови су на концентрације:  $10^{-10}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-6}$  *mol/L UTP* као просечни одговор дали вазорелаксацију (графикон 18).

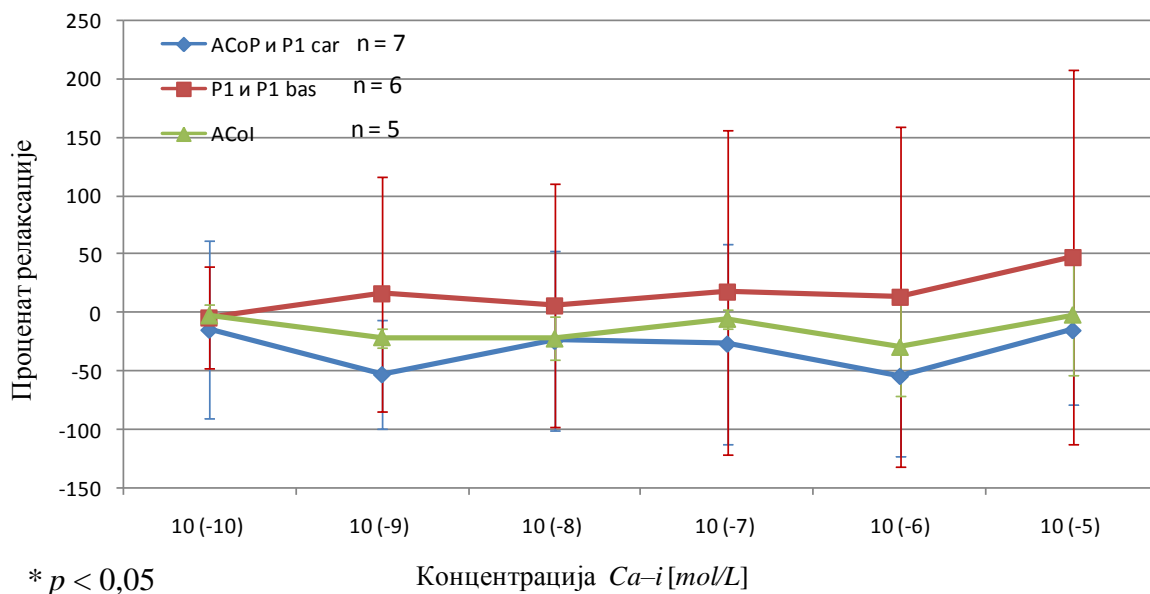


Графикон 18. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању *UTP*.

#### 4.3.11. Артеријски одговор на калцијум јонофор

Одговори артеријских прстенова појединачних артерија на  $Ca-i$  се нису статистички разликовали, али су просечне вредности дејства на  $P1$  и  $P1\ bas$  указивале на неправилни вазорелаксантни ефекат. Одступање од релаксације били су одговори на  $10^{-8}$  и  $10^{-6} mol/L Ca-i$  који су изазвали благу вазоконстрикцију. Супротно од  $P1$  и  $P1\ bas$ ,  $ACoP$  и  $P1\ car$ , као и  $ACoI^*$  су и након завршетка третирања  $Ca-i$  остале са вишим васкуларним тонусом него пре почетка третирања. Релативно опуштање артеријских прстенова је код ових артерија забележено приликом дејства  $10^{-8}$  и  $10^{-7} mol/L$ , и  $10^{-5} mol/L$  само код одговора  $ACoP$  и  $P1\ car$  и  $ACoI^*$ .

Почев од третирања  $10^{-9} mol/L Ca-i$  артеријски прстенови  $P1$  и  $P1\ bas$  показали су знатна одступања од просечних вредности за тај артеријски сегмент и она су била знатно већа него у случају  $ACoP$  и  $P1\ car$  и  $ACoI^*$  (графикон 19).



Графикон 19. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању  $Ca-i$ .

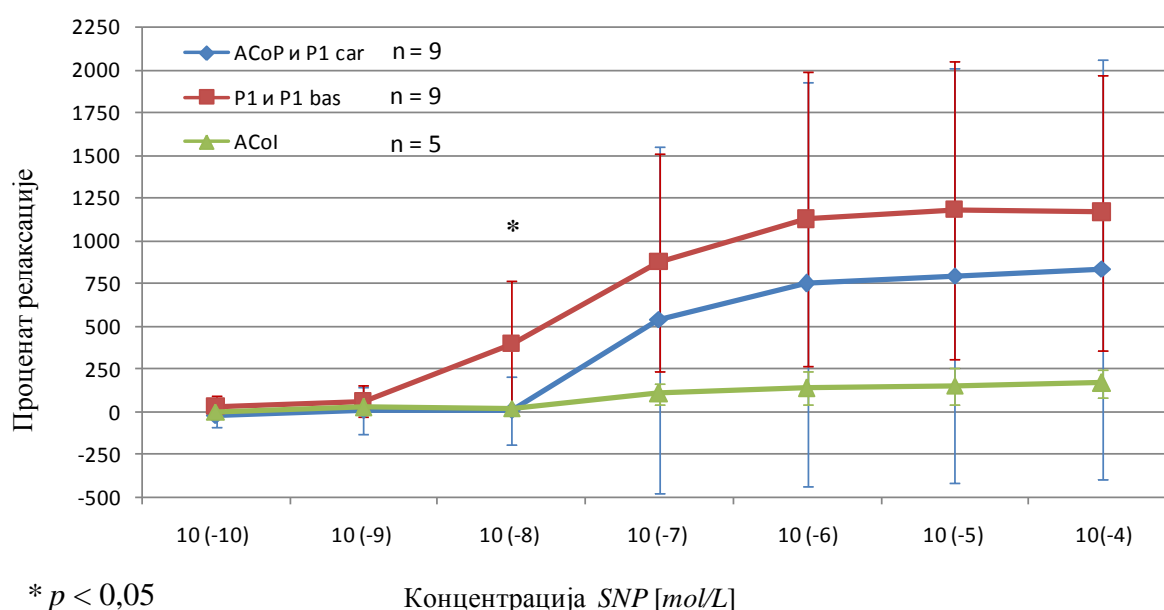
#### 4.3.12. Артеријски одговор на натријум нитропрурид

Артеријски прстенови су на  $SNP$  одговарали вазорелаксацијом која је имала изузетно велике вредности. Најслабији релаксациони одговор дала је  $ACoI^*$ , док је група  $ACoP$  и  $P1\ car$  показала већу процентуалну релаксацију. Највеће опуштање

васкуларног зида забележено је код *PI* и *PI bas*. Значајним опуштањем су *ACoI\** и *ACoP* и *PI car* одреаговале на  $10^{-8}$  mol/L *SNP*, а *PI* и *PI bas* на десет пута нижој концентрацији. Максимална вазорелаксација је постигнута највишом концентрацијом *SNP* у свим испитиваним артеријским групама.

Статистички значајна разлика у васкуларним одговорима забележена је само код дејства  $10^{-8}$  mol/L (графикон 20).

Накнадном анализом утврђено је да су се статистички значајно разликовали васкуларни одговори *PI* и *PI bas* у односу на *ACoI\** и *ACoP* и *PI car* (табела 29).



Графикон 20. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању *SNP*.

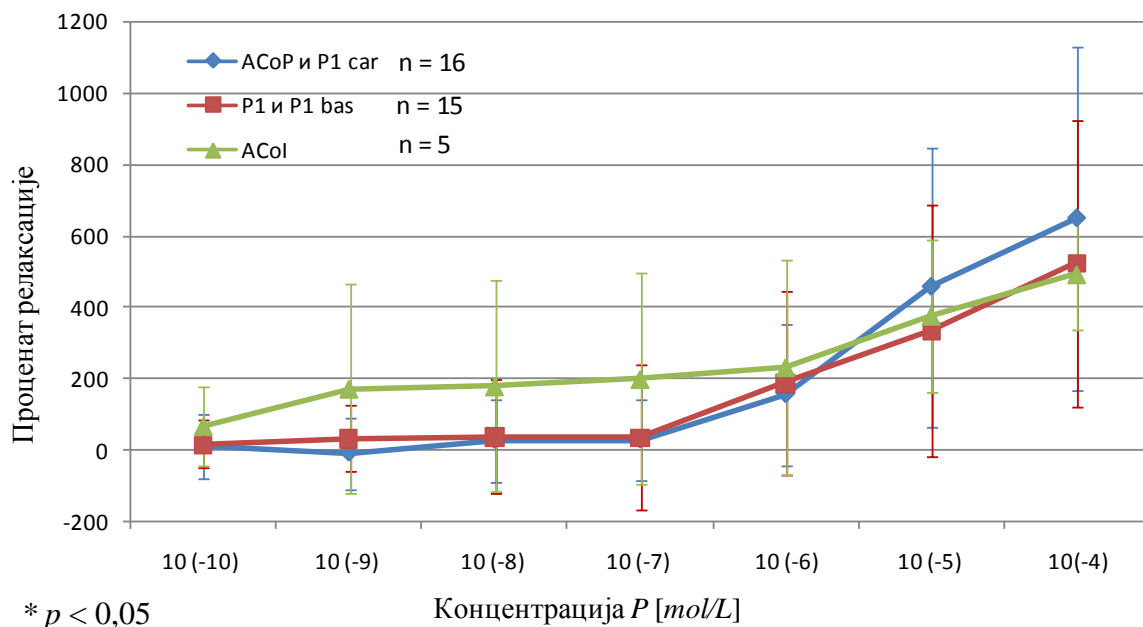
Табела 29. Матрица статистичких значајности разлика (*p*) у одговорима артерија задњег сегмента *CAC* на  $10^{-4}$  mol/L *SNP*.

	$10^{-8}$ mol/L <i>SNP</i>	
	<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	ACoI*
ACoP и <i>PI car</i>	<b>0,007</b>	0,909
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>		<b>0,036</b>

\* *p* < 0,05

### 4.3.13. Артеријски одговор на папаверин

На графикону 21 приказане су релаксационо–концентрацијске криве артеријских прстенова након додавања растућих концентрација  $P$ .



Графикон 21. Приказ максималних релаксација артеријских прстенова по кумулативном додавању  $P$ .

Папаверин је узроковао релаксацију артеријских прстенова независно од артерије којој су прстенови припадали. Артеријски прстенови који су узорковани од  $ACoI^*$  дали су јачи релаксациони одзив на мање концентрације  $P$  и то почев од најниже испитиване концентрације, док је такав одговор код артеријских прстенова који су потицали од  $P1$  и  $P1\ bas$  или  $ACoP$  и  $P1\ car$  забележен тек почев од дејства  $10^{-7} \text{ mol/L } P$ . Са интензивнијим релаксационим одговором, расла је и вредност стандардне девијације артеријских одговора. Максимална вазорелаксација је постигнута највишом концентрацијом  $P$  у свим испитиваним артеријским групама.

Статистички значајна разлика међу одговорима појединачних група артерија није забележена приликом дејства било које од испитиваних концентрација  $P$ .

#### 4.3.14. Преглед статистички значајних разлика међу васкуларним одговорима

Од 13 анализираних агенаса, само је 5 условило статистички значајно различите одговоре између дефинисаних група артеријских прстенова и то само приликом дејства појединих концентрација (табела 30). Све статистички значајне разлике у васкуларним одговорима јавиле су се између група артеријских прстенова већ доказаног каротидног (*ACoP* и *P1 car*) или базиларног (*P1* и *P1 bas*) порекла.

Приликом дејства  $10^{-7} - 10^{-5} \text{ mol/L PGE}_2$  и  $10^{-8} \text{ mol/L SNP}$  артеријски прстенови који су припадали *ACoI\** показали су статистички значајно различит одговор у односу на артеријске прстенове који су имали базиларно порекло.

Табела 30. Приказ супстанци, њихових концентрација и група артеријских прстенова међу којима су постојали статистички значајно различити одговори.

Супстанца	Концентрације супстанце	Артеријски прстенови
<i>KCl</i>	5 – 20 mmol/L	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )
<i>PGE<sub>2</sub></i>	$10^{-8} \text{ mol/L}$	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )
	$10^{-7} - 10^{-5} \text{ mol/L}$	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) и <i>ACoI*</i> : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )
<i>PGF<sub>2α</sub></i>	$10^{-7}$ и $10^{-5} \text{ mol/L}$	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )
<i>H</i>	$10^{-4} \text{ mol/L}$	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )
<i>SNP</i>	$10^{-8} \text{ mol/L}$	( <i>ACoP</i> и <i>P1 car</i> ) и <i>ACoI*</i> : ( <i>P1</i> и <i>P1 bas</i> )

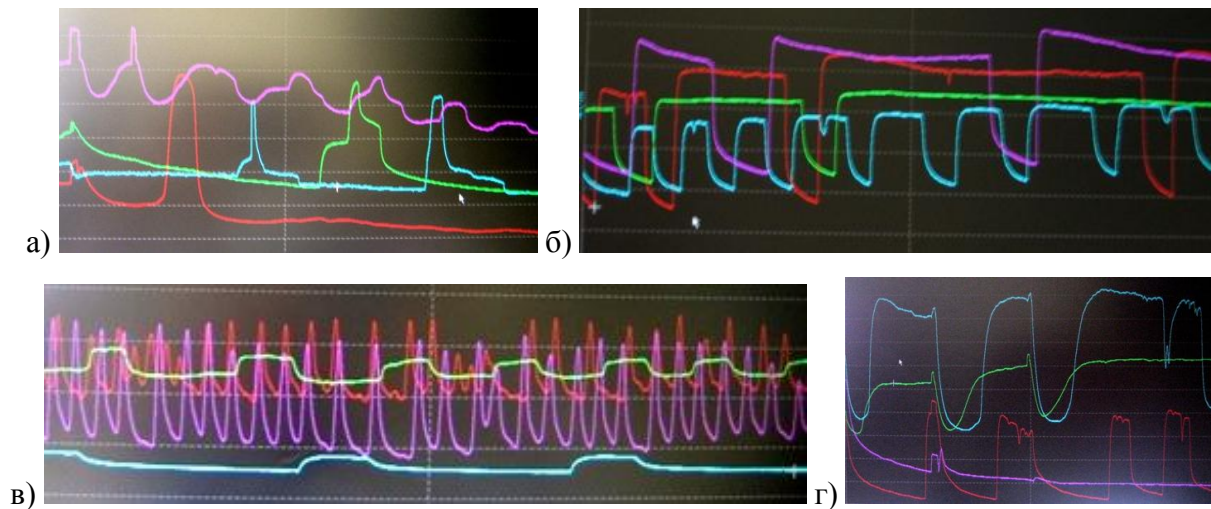
Приликом дејства  $10^{-4} \text{ mol/L H}$  артеријски прстенови који су потицали од *ACoI\** одреаговали су релаксацијом, као и артеријски прстенови пореклом од артерија каротидног порекла, док су артеријски прстенови базиларног порекла одреаговали контракцијом. Исти налаз забележен је и приликом дејства  $10^{-5}$  и  $10^{-4} \text{ mol/L ACh}$  када су само артеријски прстенови базиларног порекла одреаговали контракцијом. Без обзира на одсуство статистичке значајности међу одговорима артеријских прстенова каротидног порекла и *ACoI\** у односу на артеријске прстенове базиларног порекла, квалитативно различит васкуларни одговор је забележен.

Статистички значајно различит одговор артеријских прстенова *ACoI\** у односу на артеријске прстенове који су имали каротидно порекло није забележен приликом третирања артеријских прстенова испитиваним супстанцама.

#### 4.3.15. Појава феномена вазомоције

Приликом третирања артеријских прстенова задњег сегмента САС вазоконстрикторима и вазорелаксантама долазило је до појаве вазомоције која се огледала у наизменичној контракцији и опуштању артеријских прстенова.

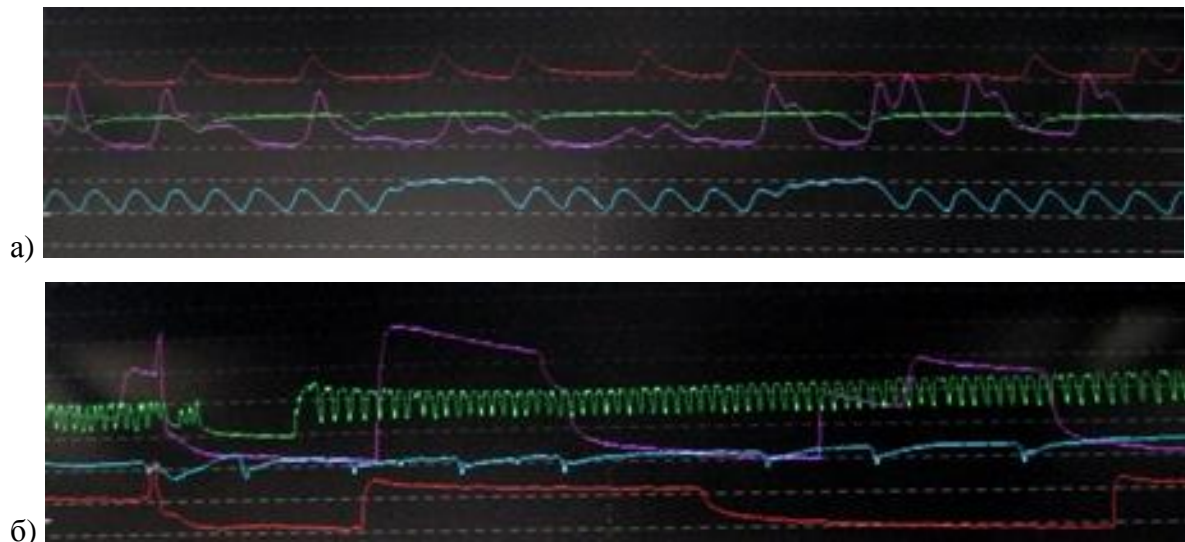
Слике 45 – 47 приказују графичке записе неких од појава вазомоције. На сваком приказу постоји графички запис четири одвода (сваки различите боје) који бележе промене напона артеријског зида за четири различита артеријска прстена који су у сваком тренутку у истој фази испитивања.



Слика 45. Приказ различитих облика графичког записа феномена вазомоције високе амплитуде, забележених приликом испитивања артеријских прстенова артерија задњег сегмента САС (сем плаве и зелене криве, в).

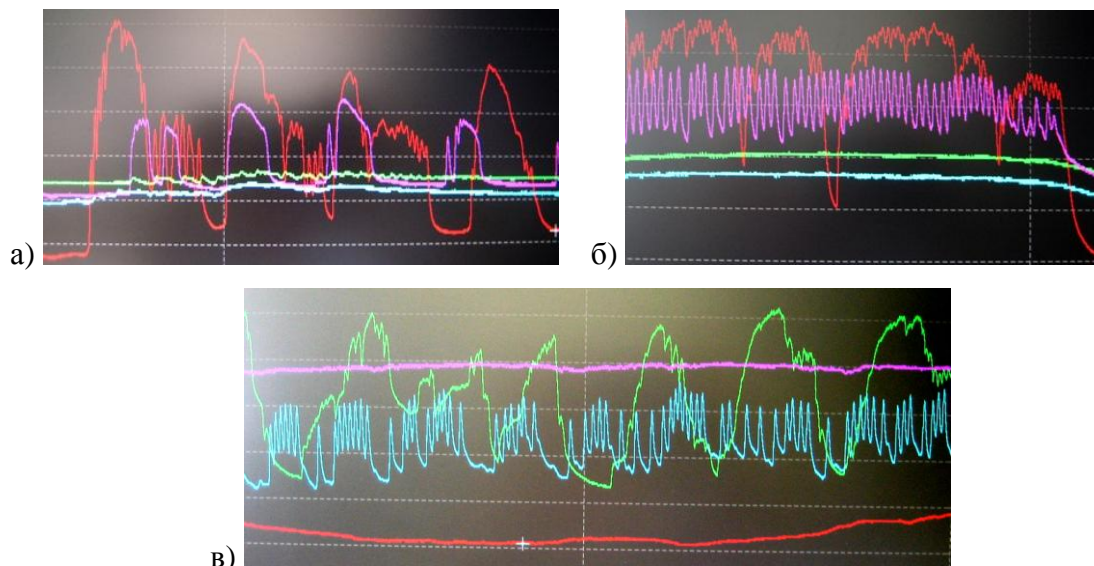
Вазомоторна активност артеријских прстенова била је таква да је у неким случајевима постојао пик контракције након које је следила нагла релаксација артерије. Контракција и релаксација су се у овим случајевима фреквентно смењивале (црвена и љубичаста крива, слика 45, в; љубичаста крива, слика 47, б). Неки артеријски прстенови имали су спонтану моторну активност такву да се након пика контракције јављала спорија релаксација у почетној фази, тако да је график криве имао мање изражен врх (зелена крива, слика 46, б), док је код неких график криве био у облику готово правилне синусоиде (плава крива, слика 46, а). Поједини артеријски прстенови су најпре имали слабију контракцију, након које се јављао пик контракције који је следила релаксација у две или три фазе. Период једног оваквог циклуса трајао је краће или дуже, што је утицало на ширину графика (љубичаста, зелена и плава крива, слика 45 а).

Највећи број артеријских прстенова спонтано се контраховао тако да је након нагле контракције следио период одржавања повишеног васкуларног тонуса, након чега је следила мање или више брза релаксација. Овакав тип вазомоторне активности имао је графички приказ у облику платоа различите ширине (све криве, слика 45, б; зелена и плава крива, слика 45, в; црвена крива, слика 46, б).



Слика 46. Приказ различитих облика графичког записа феномена вазомотије ниске амплитуде, забележених приликом испитивања артеријских прстенова артерија задњег сегмента САС (сем љубичасте криве, б).

У оквиру неких платоа контракције јављале су се додатне вазомоторне активности. На крају одржања платоа контракције, код неких артеријских прстенова јављала се додатна контракција у виду пика, након чега се васкуларни зид нагло опуштао (плава и зелена крива, слика 45, г). Забележене су и вазомоторне криве код којих су се на платоу контракције јављале осцилације тензије различитих амплитуда и фреквенције (црвена крива, слика 45, г; црвена и љубичаста крива, слика 47, а; црвена крива, слика 47, б; зелена и плава крива, слика 47, в). Сем оваквих облика, забележени су и неједначени платои контракција у оквиру појаве вазомотије једног истог артеријског прстена (љубичаста крива, слика 46, а; плава и љубичаста крива, слика 46, б).



Слика 47. Приказ различитих облика графичког записа феномена вазомоције са платоима на којима су промене васкуларног тонуса ниске амплитуде, забележених приликом испитивања артеријских прстенова артерија задњег сегмента САС (црвена крива а, б; зелена крива в).

Ритам и графички запис вазомоције разликовали су се од појаве до појаве и ове карактеристике феномена нису могле да се доведу у везу са појединачном артеријом или дејством одређене супстанце, односно њене одређене концентрације.

У табелама 31 – 39 приказан је број артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације вазоактивне супстанце. Резултати су приказани по претходно дефинисаним групама.

Табела 31. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *KCl*.

	Ук. бр. арт. прстенова	<i>KCl</i> [mmol/L]												
		5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	16	3	2			1								
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	12	1			1	3								
<i>ACoI*</i>	5	1												



Највећи број артеријских прстенова одреаговао је вазомоцијом на најнижу концентрацију *KCl*. Два артеријска прстена која су припадала групи *ACoP* и *PI car*, наставила су да показују осцилације у напону васкуларног зида и при дејству концентрације  $10 \text{ mmol/L KCl}$ , а код једног је овај феномен забележен и при дејству  $40 \text{ mmol/L KCl}$ . При дејству исте концентрације *KCl*, вазомоција се јавила и код три артеријска прстена из групе *PI* и *PI bas*, а код једног од ових артеријских прстенова ова појава се јавила при дејству ниже концентрације која је износила  $30 \text{ mmol/L KCl}$  (табела 31).

Приликом испитивања дејства *NA* на артеријске прстенове, појава вазомоције је забележена током дејства виших концентрација –  $10^{-6}$  и  $10^{-5} \text{ mol/L NA}$ . Један артеријски прстен из групе *PI* и *PI bas* показао је осцилације у напону зида приликом дејства  $10^{-8} \text{ mol/L NA}$ . Један исти артеријски прстен који је узоркован од *ACoI\** имао је вазомоцију приликом дејства најниже концентрације *NA* и ова појава се изгубила тек почетком дејства највише концентрације *NA* (табела 32).

Табела 32. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *NA*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>NA</i> [mol/L]						
		$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	14					1	2	
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	7			1		1	2	
<i>ACoI*</i>	5	1	1	1	1	1	1	

У односу на дејство претходних вазоконстриктора, код већег броја артеријских прстенова јавила се вазомоција приликом дејства *5-HT*. Све концентрације *5-HT* показале су да могу да испровоцирају појаву овог феномена. Процентуално највећи број артеријских прстенова који је имао вазомоцију током дејства *5-HT*, припадао је *PI* и *PI bas*. Већи број артеријских прстенова имао је осцилације у напону васкуларног зида приликом дејства нижих концентрација *5-HT*. И у овом случају, један исти артеријски прстен који је узоркован од *ACoI\** имао је вазомоцију почев од дејства

најниже концентрације 5-HT па све до почетка дејства највише концентрације 5-HT (табела 33).

Табела 33. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације 5-HT.

	Укупан бр. арт. прстенова	5-HT [mol/L]						
		10 <sup>-10</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	11	2	2	2		1	1	1
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	13	4	3	4	2	3	2	2
<i>ACoI</i> *	5	1	1	1	1	1	1	

Приликом дејства *PG*, вазомоција је забележена само код једног артеријског прстена из групе *PI* и *PI bas* и то приликом дејства две најниже концентрације *PGE<sub>2</sub>* (табела 34) и код једног артеријског прстена из групе *ACoP* и *PI car* који је показао ову врсту активности приликом дејства 10<sup>-8</sup> и 10<sup>-7</sup> mol/L *PGF<sub>2α</sub>* (табела 35). Ни један артеријски прстен који је припадао *ACoI*\* није имао осцилације у напону артеријског зида приликом третирања било којим од два коришћена *PG*.

Табела 34. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *PGE<sub>2</sub>*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>PGE<sub>2</sub></i> [mol/L]					
		10 <sup>-10</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-8</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	9						
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	7	1	1				
<i>ACoI</i> *	5						

Табела 35. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације  $PGF_{2\alpha}$ .

	Укупан бр. арт. прстенова	$PGF_{2\alpha}$ [mol/L]					
		$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	10			1	1		
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	7						
<i>ACoI</i> *	5						

Приликом дејства *ET-1* забележен је феномен вазомоције код сваке испитиване групе артеријских прстенова. Једино ни један артеријски прстен из групе *ACoP* и *PI car* није показао овај феномен приликом дејства најниже концентрације *ET-1*. Укупан број артеријских прстенова који је реаговао појавом вазомоције углавном је био уједначен ако се пореди утицај појединачних концентрација *ET-1* (табела 36).

Табела 36. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *ET-1*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>ET-1</i> [nmol/L]							
		1	3	5	10	15	20	30	40
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	15		1	3	1	2	1	2	2
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	13	3	2	2	2	2	2	1	1
<i>ACoI</i> *	5	1	1	1	1	1	1	1	1

Дејство *H* није подстакло вазомоцију код артеријских прстенова који су узорковани од *ACoP* и *PI car*. Код артеријских прстенова који су припадали *ACoI\** или *PI* и *PI bas*, вазомоција је имала готово једнак проценат појаве и јављала се током дејства нижих концентрација (до  $10^{-7} \text{ mol/L H}$ ), а код једног артеријског прстена који је припадао групи *PI* и *PI bas* вазомоција се задржала и током дејства  $10^{-6} \text{ mol/L H}$ . Две највеће концентрације *H* нису дозволиле појаву осцилација у напону васкуларног зида ни код једног артеријског прстена (табела 37).

Табела 37. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *H*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>H</i> [mol/L]						
		$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	11							
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	9	2	2	2	2	1		
<i>ACoI*</i>	5	1	1	1	1			

Појава вазомоције код артеријских прстенова сваке испитиване групе приликом дејства сваке анализиране концентрације супстанце, забележена је једино у случају *ACh*. Готово константан број артеријских прстенова из групе *ACoP* и *PI car* и групе *ACoI\** имао је осцилације у васкуларном тонуусу током дејства растућих концентрација *ACh*, док се број *PI* и *PI bas* артеријских прстенова са забележеном вазомоцијом повећавао са растом делујуће концентрације *ACh* (табела 38).

Табела 38. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *ACh*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>ACh</i> [mol/L]						
		$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	14	2	2	2	2	3	2	2
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	13	3	3	3	3	5	5	5
<i>ACoI</i> *	5	1	1	1	1	1	1	1

Дејство *UTP* није утицало на појаву вазомоције код артеријских прстенова који су узорковани од *ACoP* и *PI car*. Један артеријски прстен који је припадао *ACoI*\* показао је осцилације напона артеријског зида током дејства свих, сем највеће концентрације *UTP*. Број артеријских прстенова који су припадали *PI* и *PI bas* и који су имали вазомоцију опадао је са порастом концентрације *UTP*. Тако су током дејства две најмање концентрације *UTP* по два артеријска прстена из ове групе показала овај феномен, а само по један током дејства  $10^{-8}$  и  $10^{-5}$  mol/L *UTP*. Највећа концентрација *UTP* није дозволила појаву осцилација у напону васкуларног зида ни код једног артеријског прстена (табела 39).

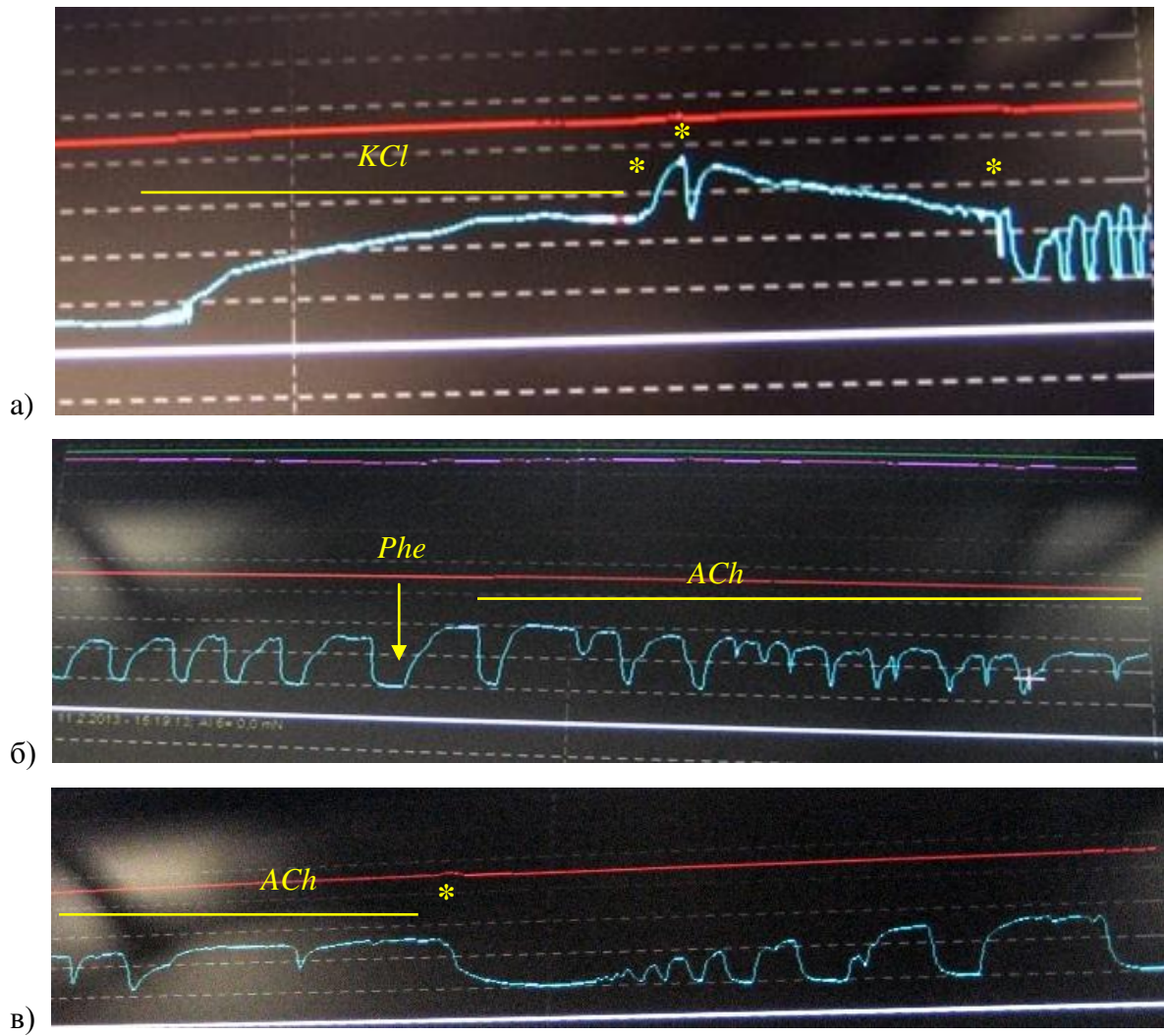
Табела 39. Приказ броја артеријских прстенова код којих се јавила вазомоција приликом дејства одређене концентрације *UTP*.

	Укупан бр. арт. прстенова	<i>UTP</i> [mol/L]						
		$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$
<i>ACoP</i> и <i>PI car</i>	11							
<i>PI</i> и <i>PI bas</i>	9	2	2	1	1	1	1	
<i>ACoI</i> *	5	1	1	1	1	1	1	

Током испитивања дејства растућих концентрација вазорелаксаната *BK*, *Ca-i*, *SNP* и *P* на артеријске прстенове задњег сегмента *CAC*, појава вазомоције није забележена ни код једног артеријског прстена.

Велики број артеријских прстенова имао је спонтане вазомоторне активности приликом испирања Кребс–Хесенлајтовим раствором након дејства *KCl* у фази преконтракције или након завршетка третирања растућим концентрацијама неке од супстанци. Чешће је оваква појава бележена након завршетка третирања вазоконстрикторима, а у случају испитивања вазорелаксаната, оваква појава је најчешће бележена након завршетка испитивања дејства *ACh* и испирања артеријских прстенова. Облик криве која је описивала карактеристике вазомоције у оваквим случајевима, није имао специфичности у поређењу са графичким записима вазомоције која се јављала током третирања артеријских прстенова вазоактивним супстанцама.

На слици 48 приказан је пример појаве вазомоције по испирањима. У више случајева дешавало се да се након завршетка дејства растућих концентрација *KCl* и по првом испирању јави контракција артеријског прстена. Онда је испирање понављано, али је уместо стабилног мировног потенцијала долазило до појаве вазомоције (а). Слика приказује и пример појаве вазомоције неједнаке фреквенције и неправилног облика графичког записа, приликом третирања артеријског прстена растућим концентрацијама *ACh* (б) и појаву вазомоције са кратком задршком по испирању артеријског прстена (в).



Слика 48. Појава феномена вазомоције по испирању атеријских прстенова након дејства растућих концентрација вазоактивних супстанци (\* – испирање Кребс–Хесенлајтовим раствором).

## 5. ДИСКУСИЈА

### 5.1. Макроморфологија артерија задњег сегмента *CAC* и прекобројне артерије

Опште прихваћена чињеница је да је задњи сегмент *CAC* нормалан уколико га чине *ACoP* и *P1* сегмент обострано, при чему леви и десни *P1* имају калибре који су већи у односу на *ACoP*, односно да *ACoP* обострано нису хипопластичне [Saeki и Rhoton, 1977]. Током испитивања *CAC* код фетуса, само један у 7 случајева имао је нормалну конфигурацију задњег сегмента *CAC* [Vasović 2004]. Међутим, испитивањем мале серије која је обухватила 48 *CAC* адултних случајева, забележена је већа учесталост нормалне, односно адултне конфигурације задњег сегмента *CAC*, али уз напомену да је у једном случају десна *ACoP* имала хипопластичан калибар [Vasović и сар., 2010]. Током овог истраживања, узевши у обзир 383 *CAC* кадавера, забележена је највећа учесталост обострано адултних типова задњег сегмента *CAC* (65,5%; 251/383), а код 87 кадавера (22,7%) адултни тип конфигурације забележен је на једној од страна *CAC*.

У литератури се наглашава да је ембриологија задњег дела *CAC* сложена и да су стадијуми њеног развоја различити. По описима старих ембриолога кранијална подела примитивне *ACI* код хуманог ембриона у стадијуму 20 mm темено–тртичне дужине, инкорпорира се у *ACA*, *ACM* и *AChA*. Каудална подела, као друга грана примитивне *ACI*, опстаје у форми мреже пре него што се угради у *ACoP* и *ACP* [Lavielle и сар., 1966]. Постоји могућност да се каудална подела примитивне *ACI* симплификује у *ACoI\** и да као таква артерија настави да постоји, не само код фетуса [Vasović 2004], већ и постнатално, и ова чињеница је подржана постојањем адултних случајева [Vasović и сар., 2010]. Према Hasebe [1928], цитираног од стране Szdzuy и Lehmann [1972], предњи део артерије између *C4* сегмента *ACI* и "прекобројног" артеријског суда означен је као *ACoP* – каротидни сегмент, док је задњи део артерије између *P2* сегмента и *AB* назван *ACoP* – базиларни сегмент. Каудална подела примитивне *ACI* у облику мреже, била је посебно приметна у једном адултном случају (слика 17; 2. случај *ACoI\** на десној страни), као и код једног фетуса [Vasović 2004]. Посткомуникантни сегменти *ACP* базиларног или каротидног порекла имали су мање или више наглашен облик мреже у случајевима постојања *p-ACoI\** што се огледало у постојању умножених *P2 bas* и *P2*



*car*. Посебно наглашен облик мреже код *P2 car* приказан је на слици 26 (11. случај *p-ACoI\** на левој страни), где овај сегмент чине два већа и велики број мањих артеријских стабала. У једном случају (слика 23; 6. случај *p-ACoI\** на десној страни) забележени су умножен *P2 bas* и грана која се одвајала од места почетка *ACoI\** тако да се стиче утисак умноженог и *P2 car*, с тим да је ова грана била знатно мањег промера у односу на *P2 car*. Неки аутори су описали да *ACP* има транзиторно порекло и да *ACoP* није потпуно развијена иако је ембрион достигао дужину од 50 mm [Marinković и сар., 2001]. Описане су и анастомозе које су формиране између каудалне поделе *ACI* и одговарајуће лонгитудиналне неуралне артерије на вентралној страни задњег мозга код ембриона 5–6 mm темено–тртичне дужине, као и кранијалне комуникације које се даље развијају у *ACoP* [Lie 1972].

Постоје нејасни литературни прикази кадаверичног *CAC* у случају присуства *ACoI*. У једном су приказане анастомотичне артерије сличне *ACoI\**, у левој половини задњег дела *CAC*, али нису означене [Belenkaia 1974]. Постоје наводи радова различитих аутора према којима "две главне гране" – *ACP* и *ACoP*, потичу одвојено од *ACI* и *AB*, и које су повезане посебним гранама, али без пружања било какве слике или шеме које би подржале ову тврдњу [Yasargil 1984]. Без икакве фото документације остала је и тврдња о открићу неколико независних грана *ACoP* које су одвојене од проксималног дела и досежу до *P1* сегмента [Bogdanović и сар., 1978]. Описана је и "анастомотична петља" која је имала исту локализацију као *ACoI\**, између леве *P1* и ипсилатералне *ACoP*, на мозгу фетуса старог 21 недељу. Том приликом, аутор је рекао да је изненађен присуством таквог крвног суда који није био претходно описан у литератури, тако да га је само означио као анастомотичну петљу [Milenković 1981]. Насупрот томе, у Микронеурохирургији можемо наћи аналогни крвни суд на шеми *CAC*, представљен у облику васкуларног "моста" на десној страни, али без икаквог пратећег текста било о његовом васкуларном пореклу, било о томе да ли се радило о хуманом материјалу и да ли је забележен на адултном или феталном кадаверу [Yasargil 1984].

Због неусаглашености података о пореклу *P1* и *ACoP* у литератури, предложена су и описана три перзистентна облика кранијалне поделе примитивне *ACI*: 1) перибазиларни крвни суд, 2) парцијална или тотална абнормална дупликација *ACoP* и *P1* сегмента, и 3) *ACoI\** [Vasović и сар., 2002; Vasović 2004].

Једнострано присуство *ACoI\**, као веома важна карактеристика примитивних каротидо–вертебробазиларних анастомоза код фетуса или у адултном периоду [Lie

1972], још један је разлог да се размотри *ACoI\** као њихов могући облик. Међутим, интересантно је нагласити да, иако је постојао значајан број описа *CAC* код фетуса човека, пре истраживања из 2004. године, није описан ни један случај *ACoI\** [Milenković и сар., 1985; Van Overbeeke и сар., 1991]. У проспективној студији *CAC* варијација код 125 здравих добровољаца, такође, није описан ни један случај *ACoI\** [Tanaka и сар., 2006].

Чињеница је да се *AChA* може поистоветити са *P1 car.* У прегледу хируршке и ангиографске анатомије *ACoP* и *AChA* напоменуто је да су двоструке или чак мултиплициране *AChA* у литератури присутне у 30% случајева. Међутим, ни овде није описана икаква могућност присуства *ACoI\** [Baskaya и сар., 2004]. Анатомске карактеристике помажу да се идентификује *AChA* по типичној тачки порекла из задњег зида *ACI* дистално од *ACoP* и проксимално од интрацеребралне каротидне бифуркације, као и по њеном карактеристичном правцу пружања пут позади [Wiesmann и сар., 2001]. Yasargil [1984] је навео да инциденца порекла *ACoP* од *AChA* варира између 1,6 и 8% случајева, с тим да *AChA* није представљена на ауторовим цртежима удвојене *ACP* повезане "мостима".

У раду који описује *ACoI\** код фетуса наведене су две могућности њеног присуства. Прва могућност односи се на случајан налаз, а друга на запостављање налаза због начина мерења калибра *P1* и *ACoP* [Vasović 2004]. Након овог истраживања које је подразумевало детаљну морфолошку анализу *ACoI\**, друга могућност би могла да буде прави разлог малог броја података о овој варијабилној артерији. Чињеница је да је присуство неког од облика *ACoI\** код 12,6% (49/388) испитиваних случајева значајна инциденца у односу на забележену учесталост у литератури која се у највећој мери своди на спорадичне случајеве. Овај податак указује и на већи проценат присуства у односу на учесталост код мањих испитиваних серија [Vasović 2004; Vasović и сар., 2010]. Сем тога, током овог истраживања посебно су анализирана и описана два облика варијабилне артерије: *ACoI\** и *p-ACoI\**. Сем морфолошки два различита облика у којима описана варијабилна артерија може да се јави, облици који могу да доведу до занемаривања налаза, свакако јесу и облици које указују на каудалну поделу примитивне *ACI* у облику мреже, а то су пре свега парцијалне и тоталне дупликације артерија које могу да се формирају у овом нивоу. Умножени *P2* сегмент постојао је код свих случајева са *p-ACoI\**. Вишеструки *P2 car* забележен је искључиво приликом постојања адултне конфигурације истостране половине *CAC*, док је вишеструки *P2 bas*

забележен искључиво приликом постојања феталне конфигурације истостране половине *SAC*.

Хипотетички, задњи сегмент *SAC* који је феталне конфигурације, могао би постнатално да задржи свој статус или би могао да се развије у адултну конфигурацију. Постоји могућност постојања и транзиторне конфигурације, када су *ACoP* и *PI* били једнаких пречника. Анализом 367 случајева, утврђено је да је адултна конфигурација и на десној (298/367) и на левој страни (289/367) била најчесталија. Са мањом учесталашћу забележена је фетална конфигурација задњег сегмента *SAC*, који је на десној страни забележен код 50, а на левој код 61 кадавера. Транзиторни облик конфигурације забележен је најређе и то код 19 кадавера на десној и код 17 на левој страни. На подлози транзиторне конгигурације, забележена је само једна *ACoI\** на левој страни.

Хипопластична *ACoI\** у *SAC* фетуса била је чешћа на левој страни [Vasović 2004], док је код случајева анализираних током овог истраживања, присуство хипопластичне (*p*-)*ACoI\** било релативно чешће на левој страни. На левој страни је забележено 13 хипопластичних од 35 морфометрираних (*p*-)*ACoI\**, док је на десној постојало оваквих 6 од 18 мерених (*p*-)*ACoI\**. Екстремна хипоплазија *ACoI\** забележена је на десној страни само код једног кадавера. Разлика у учесталости хипопластичних артерија на десној и левој страни огледала се у већем броју хипопластичних *PI bas* на левој страни (7/35), док је на десној било само 2 хипопластична од 18 морфометрираних *PI bas*. На левој страни нису забележени хипопластични *PI* и *ACoP*. На десној страни су забележени ови крвни судови са хипопластичним пречником: 1 од 29 мерених *PI* и 3 од 29 морфометрираних *ACoP*. Разлика у заступљености хипопластичних артерија задњег сегмента *SAC* на десној и левој страни постојала је и у примеру *P2 car*. На десној страни било је 12 хипопластичних од 18 мерених *P2 car*, док је на левој било 16 хипопластичних од 35 морфометрираних *P2 car*. Удео хипопластичних крвних судова међу осталим артеријама задњег сегмента *SAC* износио је приближно 30%.

Статистичком анализом промера артерија задњег сегмента *SAC*, утврђено је да се статистички значајно разликују промери *PI car* и *PI bas* код случајева који су имали *p-ACoI\** у односу на *PI car* и *PI bas* код случајева са *ACoI\**, односно *ACoP* и *PI* код случајева без (*p*-)*ACoI\**. *PI car* је била статистички значајно већег промера у групи са *p-ACoI\** у поређењу са истом артеријом у групи са *ACoI\** или у поређењу са *ACoP* код случајева без (*p*-)*ACoI\**. Супротно од тога, *PI bas* је била статистички значајно мањег

промера у групи са  $p\text{-}ACoI^*$ , у поређењу са истом артеријом у групи са  $ACoI^*$  или у поређењу са  $PI$  код случајева који нису имали варијабилну артерију.

Мерењем пречника варијабилне артерије утврђено је да  $(p\text{-})ACoI^*$  показује мала одступања у калибру без обзира на велике варијације у калибру суседних артерија. Релативном стабилношћу у калибру,  $(p\text{-})ACoI^*$  указује на своју пасивнију улогу у циркулацији задњег сегмента  $CAC$ .

У ангиографским и дисекционим студијама устаљено је мишљење да је тип циркулације са  $ACoP$  великог калибра у задњем сегменту  $CAC$  учесталији на десној страни [Yasargil 1984]. Овим истраживањем доказано је да постоји статистички значајан утицај конфигурације задњег сегмента  $CAC$  на истострану појаву неког од облика  $ACoI^*$ . Овај утицај је био нешто већи на левој страни, а обострано је указивао на утицај средње јачине. Фетална конфигурација задњег сегмента  $CAC$  утицала је на појаву истостране  $p\text{-}ACoI^*$ . Приликом постојања адултне конфигурације задњег сегмента  $CAC$ , чешће се јављала  $ACoI^*$ , али са упола мањом учесталошћу него што је била појава  $p\text{-}ACoI^*$  у случајевима постојања феталне конфигурације истостраног задњег сегмента  $CAC$ . Конфигурација задњег сегмента  $CAC$  није имала утицај на контралатералну појаву било ког облика  $ACoI^*$ . Конфигурација задњег сегмента  $CAC$  у целини, имала је статистички значајан утицај на појаву неког од облика  $ACoI^*$ , а овај утицај је био на граници између средњег и великог. Чак је и симетричност задњег сегмента  $CAC$  показала утицај средње јачине на појаву неког од облика  $ACoI^*$ . Већина  $(p\text{-})ACoI^*$  јавила се код асиметричних облика  $CAC$  и то чешће као  $p\text{-}ACoI^*$ . Тип задњег сегмента  $CAC$  код кога се најчешће јављао неки од облика  $ACoI^*$  је  $AF/FA$  тип.

Анализом модела за предвиђање појаве неког од облика  $ACoI^*$ , утврђено је да постоји већа шанса за појаву ове варијабилне артерије у случају истостраног постојања феталне конфигурације задњег сегмента  $CAC$  и контралатералног одсуства неког од облика  $ACoI^*$ .

Фетална  $ACoI^*$  игра улогу у постојању перзистентних примитивних каротидо–базиларних анастомоза. Њена унилатерална појава која је битна чињеница приликом постојања многих примитивних каротидо–базиларних анастомоза у феталном или адултном периоду, доприноси овим анастомозама [Lie 1972; Vasović и сар., 2002]. Током овог истраживања, међу 49 случајева код којих је забележено присуство неког облика  $ACoI^*$ , постојала су два случаја која су имала и перзистентни облик једне од примитивних каротидо–вертебробазиларних анастомоза. Овакав налаз потврђује закључке претходних аутора.

Неки аутори закључују да су варијације задњег дела *CAC* резултат развоја потиљачног режња [*Van Overbeeke* и сар., 1991]. Међу кадаверима који су имали *p-ACoI\** на левој страни, забележен је један случај са непотпуним *CAC* и један случај код кога су постојале транзиторне артеријске анастомозе.

У литератури се налази на закључак да на основу многих истраживања, а узимајући у обзир потенцијал мешовитих фактора, нема доказа да се дистрибуција варијација *CAC* разликује у различитим популацијама [*Eftekhar* и сар., 2006]. Овим истраживањем доказано је да у нашој популацији нема значајне везе између пола и појаве неког од облика *ACoI\**.

Хипотеза претходних аутора [*Vasović* и сар., 2002, *Vasović* 2004], који наводе да артерије одржава њихов однос преко сталне интеракције између присутних остатака примитивних артерија и адултних можданих артерија, може индиректно да упути на закључак да ови артеријски остаци могу да потпомогну формирање *ACoI\** унутар овог ретког облика *CAC* код фетуса. Резултати овог истраживања, као и претходног истраживања на адултним кадаверима [*Vasović* и сар., 2010] подржавају хипотезу да би такви остаци могли да буду одговорни за перзистенцију *ACoI\** у постнаталном периоду. Подаци о варијабилности крвних судова у задњем сегменту *CAC* дају разлог за даље потраге и истраживања ове ретке форме. *Van Overbeeke* и сар. [1991] испитујући феталне и неонаталне *CAC*, закључили су да су варијације његовог задњег дела биле резултат развојног раста потиљачног режња. Хипотеза *Vasović* и сар. [2002], по којој артеријске варијације и абнормалности чувају своје односе због константне интеракције између примитивних артеријских остатака и можданих артерија, може бити искоришћена за *ACoI\** у оквиру ретке форме *CAC* у феталном, али и у постнаталном периоду, што подржавају прикази адултних случајева у овом и претходном истраживању на адултним кадаверима [*Vasović* и сар., 2010].

Перзистентне примитивне каротидо–вертебробазиларне анастомозе показују варијабилност у погледу својих бочних грана.

Обично не постоје гране које произилазе из перзистентне примитивне интерсегменталне артерије (*PPIA*). Међутим, потиљачна артерија може да буде грана *PPIA* [*Anderson* и *Sondheimer*, 1976; *Pinstein* и *Gerald*, 1976; *Luh* и сар., 1999; *Purkayastha* и сар., 2005]. Веома редак случај описали су *Suzuki* и сар. [1979] када је *PPIA* била подељена у два крака изнад другог вратног пршљена. Једна од ових грана улазила је у задњу лобањску јаму кроз хипоглосални канал и спајала се са левом *AV*, а друга је била усмерена потиљачно.

Можданична артерија је била описана као ретка грана перзистентне примитивне хипоглосалне артерије (*PPHA*) од *Batujeff* [1889], како је цитирао *Lie* [1972].

Задња доња артерија малог мозга као грана *PPHA* [*Constans* 1964; *Oelerich* и *Schuierrer*, 1997; *Marinković* и сар., 2001] може да настане из њеног екстракранијалног сегмента [*Udvarhelyi* и *Lai*, 1963] или из интракранијалног сегмента [*Perret* и сар, 1970]. Ова артерија се може појавити на месту где се *PPHA* спаја са супротном *AV* [*Arnould* и сар., 1968] или из споја *PPHA* са бочним анастомотичним каналом, како је навео *Schmeidel* [1933], а према цитатима у *Lie*-овој књизи [1972]. Сматра се да је порекло задње доње артерије малог мозга из другог сегмента *PPHA* последица изостављања прве поделе током *PPHA* инволуције и дефинитивне инволуције трећег сегмента *PPHA* [*Morris* и *Moffat*, 1956]. Стабло будуће задње доње артерије малог мозга може да настане из једне од неколико *AV* грана и ове гране могу да се споје са примитивном бочном вертебробазиларном анастомозом. Дуго задржавање различитих остатака примитивне бочне вертебробазиларне анастомозе могу да буду разлог за варијабилно порекло задње доње артерије малог мозга [*Andoh* и сар., 2001].

Предња спинална артерија има порекло од истостране *PPHA* [*Morris* и *Moffat*, 1956] или из њеног сегментног остатка [*Vasovic* 2004]. Ова ретка васкуларна аномалија може имати заједничко стабло са предњом спиналном артеријом у одговарајућем хипоглосалном каналу [*Arnould* и сар., 1968]. Задња спинална артерија са једним "кореном" који полази од *PPHA* је такође описана [*Morris* и *Moffat*, 1956].

Перзистентна примитивна отичка артерија (*PPOA*), као бочна грана *PPHA* описана је као раритет [*Jukic-Basic* и сар., 2001], док бочне гране *PPOA* нису описане у доступној литератури.

Неки аутори тврде да ниједан случај није описан у коме одрасла особа има перзистентну примитивну тригеминалну артерију (*PPTA*) која се грана [*Parkinson* и *Shields*, 1974], за разлику од фетуса [*Khodadad* 1976] или тригемино–церебеларних варијанти [*Arakawa* и сар., 2007]. *Khodadad* [1976] је предложио да би *PPTA* имала функционалан и клинички значај ако би перзистирала, или ако би неке или све гране *PPTA* постепено постале непроходне након рођења. *Ohshiro* и сар. [1993] напомињу да се *PPTA* у задњој лобањској јами дели у две гране на путу до *AB*; једна грана даје нутритивну артерију до левог тригеминалног корена и перфораторну артерију за мождани мост, док друга грана директно улази у мождани мост. *Suttner* и сар. [2000] наводе да је *PPTA* дала две гране: доњу артерију хипофизе и дорзалне можданичне артерије. *Takase* и сар. [2004] су приказали грану *PPTA* за мождано стабло, док су

*Yamada* и сар. [2006] приказали предњу доњу артерију малог мозга која полази са леве стране *PPTA*. *Tubbs* и сар. [2007] су описали горњу артерију хипофизе која настаје на месту споја *ACI* и *PPTA*.

Посматрана прекобројна артерија задњег сегмента *SAC* имала је бочне гране приближно у половини случајева. Приликом постојања *ACoI\** бочне гране су забележене у 10/19 случајева, док је *p-ACoI\** имала бочне гране у 17/35 случајева. На десној страни, појава бочних грана била је процентуално мање заступљена у односу на леву страну. На десној страни *ACoI\** је имала бочне гране у 2/7 случајева, док је на истој страни *p-ACoI\** имала бочне гране у 4/12 случајева. На левој страни, удео варијабилних артерија са бочним гранама био је двоструко већи. Левострана *ACoI\** је имала бочне гране у 8/12 случајева, док је *p-ACoI\** на истој страни имала бочне гране у 13/23 случајева. Сем тога, на десној страни се само код једне *ACoI\** и код једне *p-ACoI\** јавило више од једне бочне гране. У примеру *ACoI\** било је 7 бочних грана, док су у случају *p-ACoI\** постојале само 2 бочне гране. На левој страни је две трећине прекобројних артерија имало већи број (до 5) бочних грана.

Број (*p-ACoI\**) са више бочних грана, као и број (*p-ACoI\**) од којих су се одвајале бочне гране, није се разликовао код различитих облика варијабилне артерије задњег сегмента *SAC*. Уместо тога, разлика се јављала између леве и десне стране, при чему је на левој страни било и више (*p-ACoI\**) које су имале бочне гране, а и код више артерија се јављао већи број бочних грана. Овакав податак не искључује могућност описа (*p-ACoI\**) као перзистентне каротидобазиларне анастомозе.

С обзиром на чињеницу да су приказани случајеви припадали кадаверима животне старости од 47–84. године, намеће се закључак да је варијабилна ангиоархитектура задњег дела *SAC* последица присуства прекобројне артерије која се одржава из раног пренаталног стадијума стабилизацијом своје судовне конфигурације и интеракцијом са адултним артеријским судовима.

## **5.2. Микроморфологија можданих артерија и прекобројне артерије задњег сегмента *SAC***

*Triepel* [1896] је у 19. веку први детаљно описао хистолошку структуру можданих крвних судова. Он је навео да се они разликују од крвних судова сличне

величине на другим местима у телу на основу велике наглашености унутрашње еластичне ламине, мање развијеног еластичног ткива у кружној мускулатури *ТМ* и наглашеног смањења уздужних еластичних влакана *ТА*. Аутор је веровао да како се артерија смањује у својом пречнику, тако се унутрашња еластична ламина смањује у дебљини док коначно не нестане у прекапиларном нивоу, чинећи да се крвни суд састоји само од неколико мишићних влакана који су обложени слојем ендотелних ћелија.

*Hackel* [1927–1928] је почетком двадесетог века изучавао мождане артерије у 13 случајева различите старости (од 15 дана до 50 година) и описао структуру прилично сличну оној коју је описао *Triepel*. Аутор је нагласио релативни недостатак еластичних влакана у медији у односу на адвентицију.

*Tuthill* [1931] је направио студију о еластичном слоју можданих артерија код двоје мртворођене деце и код 24 деце различите старости (од статуса новорођенчета до 14 година). Он је нагласио да величина артерије одређује присуство и дебљину унутрашње еластичне ламине на рођењу. Код малих артерија еластични слој повећава дебљину углавном током првих 5 година, мада наставља да расте током детињства и постаје сасвим изражен део зида крвног суда.

*Baker* [1937] је први приметио и описао промене у слојевима зида малих можданих артерија током старења. Испитивао је узорке пореклом из 70 мозгава кадавера различите старости, при чему наводи да је најстарија старосна група имала преко 60 година. По њему, једна од првих структура која се мења је унутрашња еластична ламина. Иако је ова структура обично чврст слој униформне грађе, аутор наводи да она почиње да показује делове у којима је вишеструко раслојена и умножена већ у другој половини треће деценије. По овом аутору, унутрашња еластична ламина је најпре неправилно искрзана, чврста и густа еластична ламина која има мала фина влакна која се пружају неправилно из различитих делова главне ламине, а напредовањем овог процеса долази до псеудодупликације унутрашње еластичне ламине. Аутор наглашава да се право умножавање унутрашње еластичне ламине догађа, али обично касније у животу – током четврте или најчешће током пете и шесте деценије, као и да ова дупликација није једина промена која се јавља у оквиру ове структуре током старења. Аутор такође наводи да се промене једнако често јављају и у квалитету бојења ове ламине у смислу да она губи своју способност да се нормално пребоји уобичајеним бојама и да изгледа неједнако и нејасно пребојена. Током ауторовог истраживања, поједини сегменти унутрашње еластичне ламине изгледали су



набубрено. Овај деформитет обично се протезао у правцу према споља и угрожавао медију. У овим деформисаним областима јављале су се прве промене у својствима бојења еластичног ткива. У каснијем старосном добу, велики делови ове еластичне мембране губили су своја нормална својства бојења. Густа, али бледо обојена мембрана, уместо да изгледа као јединствена структура, била је подељена не само у уздужне структуре него често и у попречне фрагменте. То је представљало фазу завршног распада ове мембране. По овом аутору, најранија промена која је била приметна у *ТМ* малих можданих артерија била је промена веома слична оној која се јавља када се крвни суд смањује у пречнику, односно, смањење количине његових еластичних и мишићних елемената. Ова промена била је прилично упадљива и јављала се у ранијој животној доби. Када је фиброза медије потпуна, обично је немогуће разликовати овај слој од *ТА*, односно ови елементи два слоја се спајају један са другим и формирају јединствену структуру. Аутор сматра да мождани крвни судови обично показују комплетну фиброзу свог средишњег слоја много пре него што колаген почне да буде очигледан у овом слоју екстрацеребралних артерија и да из тог разлога такви крвни судови у млађој старосној групи не смеју бити сматрани патолошким налазом, већ морају бити разматрани као нормалан процес старења који се јавља прилично рано у животу. Сем ових, *Baker* [1937] је навео и друге промене у *ТМ*. Током пете и шесте деценије многе артерије показивале су нејасано обојене елементе медије. Тешка колагена влакна губила су контуре и постала хијалинизована. Сличне промене су се јавиле у *ТА* која се у овој фази, по њему, обично не може да разликује од *ТМ*. Екстремна фиброза и хијалинизација елемената артерија често је слабила артеријски зид у толикој мери да су еритроцити пробијали зид и излазили из лумена кроз раслојену унутрашњу еластичну ламину и остатак зида артерије у периваскуларни простор, тако да се формирао прстен еритроцита око крвног суда. Аутор је навео да није неуобичајено да се пронађу црвене крвне ћелије расуте између фрагментизованих елемената хијалинизованог зида артерије. Као коначна и мање уобичајена промена која је забележена у *ТМ* под утицајем промена узрокованих старашћу, јавила се калцификација елемената зида. Ова промена се ретко јављала пре пете деценије. Калцијум се најпре депоновао у виду неправилних ситних честица у спољашњем делу *ТМ* и унутрашњим слојевима *ТА*. Ово депоновање могло је да се увећа толико да је цео зид био замењен накупинама калцијума, које формирају чврст прстен око лумена. Ова калцификација била је независна од било које друге промене у оквиру зида и јављала се са или без хијалинизације или фиброзе елемената зида. По овом аутору, старосне

промене у *ТА* малих можданих артерија личиле су онима које су већ описане у *ТМ*. Хијалинизација која се развијала у *ТМ* ширила се и на адвентицију. Калцификација, када је постојала, ширила се од унутра пут споља и у почетку укључивала део *ТМ*, али је на крају обухватала цео зид. У најмањим артеријама није постојала разлика између средњег и спољашњег слоја крвног суда, пошто је *ТМ* раније постајала фиброзна и зато се стапала са спољашњим слојем.

Промене које се дешавају код можданих артерија са старошћу, помињане су у литератури и пре 1937. године, иако се у многим случајевима њихов значај занемаривао. *Triepel* [1896], *Hackel* [1927–1928] и *Tuthill* [1931] описали су умножавање унутрашње еластичне ламине са годинама. *Triepel* [1896] је дао прилично комплетан опис ове појаве, али није повезао ову промену са старошћу особа. *Hackel* [1927–1928] је проучавао мождане артерије 13 случајева којима је старост варирала од 15 дана до 50 година. Он је описао цепање унутрашње еластичне ламине као појаву која се јавља током старења. *Tuthill* [1931] је веровао да се абнормалности унутрашње еластичне ламине јављају због ефеката тровања или инфекција.

*Rosenblath* [1927] је истакао да мале мождане артерије често показују пораст везивног ткива у својим зидовима. У неким крвним судовима та фиброза је била прилично екстремна и проузроковала је сумњу аутора да ова промена може бити узрок разних промена у нервном ткиву, односно да је била проузрокована неком врстом хроничног запаљења. *Binsvanger* и *Schakel* [1917] су такође забележили пораст везивног ткива у можданим артеријама старијих људи. Аутори су навели да колаген задржава највећу растућу моћ и да наставља да се повећава након што остали елементи престају да се увећавају. Према *Baker*-у [1937] фиброза медије је нормална појава у грађи малих можданих артерија и фиброза само постаје опсежнија са старошћу. Умножавање еластичног слоја, хијалинизација и калцификација, с друге стране, јављају се само у каснијим годинама и нису примећене код артерија младих особа.

Универзално одсуство неинтималног задебљања у зидовима врећастих можданих анеуризми дуго је сматрано битном патогенетском карактеристиком дегенерације артеријског зида у *САС* који води ка стварању анеуризме [*Glynn* 1940; *Walker* и *Allegre*, 1954; *Suzuki* и *Ohara*, 1978; *Stehbens* 1963; *Austin* и сар., 1993; *Schlote* и *Gaus*, 1994]. Неинтимална пролиферација, која је део нормалног зарастања као одговор артеријског зида на повреду, изразито се јавља на местима рачвања можданих артерија, где се јављају врећасте анеуризме [*Stehbens* 1963]. Доказано је да су неинтимална хиперплазија и анеуризматска дегенерација на супротним крајевима

истог хистолошког спектра. Док неоинтимална хиперплазија подразумева механичко увећање артеријског зида кроз акумулацију васкуларних глатких мишићних ћелија и уклањање екстрацелуларног матрикса, анеуризматска дегенерација подразумева механички дефект на артеријском зиду кроз елиминацију васкуларних глатких мишићних ћелија и екстрацелуларног матрикса. Хистопатолошке клиничке студије су показале да се анеуризматске лезије могу "лечити" помоћу неоинтималне пролиферације [Stehbens 1963; Maurice–Williams 1987].

Умножавање *TI* забележено је током испитивања хистолошке грађе артерија задњег сегмента *CAC*. Ова појава је најчешће захватала само један део артеријског зида, али због тога што није обележавана страна артерије која је била окренута ка површини можданог ткива, није могуће даље расправљати о евентуалној правилности оријентације оваквих промена. Код артерија мањег пречника, овакво задебљање је често било карактеристика целог обима артерије, што би се тумачило као адаптивно задебљање због јачине притиска крви на луменски део артеријског зида. Неоинтимално умножавање забележено је у малом броју случајева. Број глаткомишићних влакана који је продирао у *TI* чинио је мали део овог слоја.

*Wilkinson* [1972] је проучавао разлику у грађи интракранијалног и екстракранијалног дела вертебралне артерије у популацији која није имала неуролошке нити васкуларне патолошке промене и била је старости између 60 и 75 година. Аутор је навео постојање промене у структури вертебралне артерије након њеног пробијања тврде мождане опне у нивоу великог потиљачног отвора. Ова промена се најпре карактерисала смањењем у дебљини *TA* и *TM*, а затим и великим смањењем или губитком еластичних влакана у медији и спољашњој еластичној ламини. Иако су се главне промене јављале у 0,5 *cm* артеријског стабла пре пробијања тврде мождане опне, промена није била потпуна све до око 0,5 *cm* након тачке пробијања тврде мождане опне. По аутору, ови налази су у потпуности у складу са разликама у структури између екстракранијалних и интракранијалних артерија, а наглашене су и сличности налаза са налазима на *ACI* које је објавио *Ratinov* [1964]. У случају *ACI*, међутим, спољашње еластичне ламине уопште није било у интрадуралном делу артерије, док су постојали трагови еластичних влакана у *TM* и *TA* вертебралне артерије у првих неколико милиметара интракранијалног тока. *Sato* и сар. [2004] су у својој студији проучавали 20 *AV* пореклом од особа којима узрок смрти није био интракранијалног порекла и које су биле старости од 8 месеци до 92 године. Истраживање је било усмерено ка тражењу хистолошких промена које би водиле ка стварању дисекантних анеуризми. Сем

результата какве су добили и претходни аутори изучавајући ову артерију, у смислу истањења слојева у грађи зида артерије идући дистално кроз крвни суд, ова група аутора нагласила је дефекте унутрашње еластичне ламине. Под дефектом је сматран дисконтинуитет унутрашње еластичне ламине од 25  $\mu\text{m}$  и више. Величина и број ових дефеката расли су са старошћу кадавера, али није било разлике у њиховом регионалном распореду.

Током испитивања хистолошких карактеристика артерија задњег сегмента *SAC* и *ASoI\** која је у његовом саставу, примећени су дефекти унутрашње еластичне ламине. Ови дефекти су забележени у појединачним случајевима и нису били великих димензија. Код случајева који су имали деформитете артеријског зида који су водили ка формирању микроанеуризми, забележено је и значајно истањење унутрашње еластичне ламине.

Спорадична еластична влакна, концентрично распоређена у односу на лумен артерије, а на граници између *TM* и *TA*, представљала су дискретну спољашњу еластичну ламину. Ова појава није забележена код свих случајева, али се јављала неvezано за врсту артерије или њену величину у задњем сегменту *SAC*.

*Iidowu* и сар. [2008] су испитивали хистолошку грађу *ACM* које су припадале популацији у Нигерији, а студија је обухватила 50 мозгова особа чија је просечна старост била 44 године. Из истраживања су били искључени мозгови особа које су имале запаљење можданих опни или атеросклерозу. Аутори су забележили присуство развијене унутрашње еластичне ламине, *TM* и *TA*. Спољашње еластичне ламине биле су слабо развијене. Близу места рачвања артерија, медија се постепено сужавала. На местима рачвања, *TM* је у потпуности била замењена са *TA*. У осталим анализираним нивоима, однос ових елемената артеријског зида био је такав да је *TM* била мало дебља од *TA*. Еластично ткиво је било уобличено у фенестроване еластичне делове: унутрашњу еластичну ламину, у деловима *TM* и дифузно у спољашњој еластичној ламини у *TA*. Средишњи слој се углавном састојао из дебелог слоја глатких мишића. Колаген и еластин су били расути у *TM*. Све *ACM* су имале слабо развијену спољашњу еластичну ламину и релативно танку *TM* у односу на друге екстракранијалне мишићне артерије. *Forbus* [1930] је скренуо пажњу на прекиде *TM* у можданим и ванлобањским артеријама. У тим деловима "клин" адвентиције се пружао до унутрашње еластичне ламине, прекидајући *TM*. Аутор их је називао "урођени дефекти медије", и закључио је, мада без доказа, да су они били места смањеног отпора на којима су могле да се развију анеуризме. Овакви дефекти медије забележени су у свим *ACM* које су испитане у

студији *Idowu* и сар. [2008]. Ови аутори су забележили *vasa vasorum* који су били ограничени углавном на *ТА*, као и да су неке мале гране ових крвних судова досезале *ТМ*, иако је раније доказано да артерије мозга немају *vasa vasorum* [*Clower* и сар., 1984; *Audin* 1998].

*Gudiene* и сар. [2007] су испитивали промене снопова колагена у базиларној артерији током старења (од 20. до 85. године) и истраживањем обухватили 89 *АВ*. Аутори су забележили повећање снопова колагена у *ТМ* жена млађих од 40 година за 1,2%, повећање од 7,2% код жена средњих година, и повећање од 2,9% код жена старијих од 60 година у односу на мушкарце истих старосних група. Аутори су такође закључили да количина колагених снопова у *АВ* расте сваких двадесет година за око 10%. Сличне резултате који се тичу промена у *ТМ*, али пореклом од *АВ* добили су *Johnson* и сар. [2001]. Они су испитивањем обухватили 17 особа старости 9 месеци до 84 године које нису боловале од повишеног крвног притиска, шећерне болести или болести можданих крвних судова.

Анализом *ТМ* артерија задњег сегмента *САС*, утврђено је да је овај слој просечно чинио око 46% артеријског зида. Овако низак проценат условљен је знатном дебљином атеросклеротских плакова код појединих артерија, што је доказано и највећом варијабилношћу у погледу дебљине *ТМ*. Појава колагених влакана у *ТМ* била је честа. Код неких артерија, колагени снопови су били разасути готово равномерно по целом обиму артеријског зида и имали су знатан удео у грађи овог слоја. Просечни удео *ТМ* показао је јаку позитивну корелацију у односу на пречник артерије. Позитивну корелацију мале јачине имала је вредност просечног удела *ТМ* у односу на пречник артерије. Једино је вредност удела *ТА* показала негативну вредност корелације са пречником артерије, али су зато апсолутне вредности дебљине овог слоја показале најмање разлике између максималне и минималне вредности. Овакав резултат указује на извесну константност у дебљини овог слоја независно од врсте артерије или њеног пречника.

Међу артеријама пореклом од кадавера који су имали различите испитиване варијације (*p dupl ACoP*, *ACoI\** и *p-ACoI\**) нису нађене статистички значајне разлике у заступљености појединачних слојева артеријског зида.

Микроморфолошка слика испитиваних артерија које су припадале кадаверима старије животне доби (61 – 89 година) одговарала је променама које су могле да настану током процеса старења.

### 5.3. Фармаколошки одговори артерија задњег сегмента *CAC* и прекобројне артерије

Веома дуго је познато вазоконстрикторно дејство  $K^+$  које се у физиолошким условима јавља код артерија различитих животињских врста, укључујући и човека [Toda 1974]. Испитивањем васкуларног одговора артерија задњег сегмента *CAC* на дејство *KCl* забележена је концентрацијско–контракцијска крива која је одговарала описима у литератури [Toda 1974; Harder 1980; Toda 1985]. Контракција артеријских прстенова се јавила још приликом дејства најниже концентрације *KCl*, а приликом дејства највиших концентрација *KCl* забележена је блага вазорелаксација. Статистички значајна разлика забележена је у интензитету вазоконстрикције артеријских прстенова са базиларним пореклом у односу на артеријске прстенове каротидног порекла, приликом третирања најнижим концентрацијама ( $5\text{--}20\text{ mmol/L}$ ) *KCl*.

Сличан изглед концентрацијско–контракцијске криве забележен је и приликом третирања артеријских прстенова различитим концентрацијама *NA*. Само је прекобројна артерија реаговала од почетка третирања контракцијом, док су остале артерије одреаговале најпре релаксацијом на најнижу концентрацију *NA*. Максимум контракције артерија забележен је приликом дејства  $10^{-5}\text{ mol/L}$  *NA*. На вишу концентрацију, артерије су одреаговале релаксацијом. Дозно–зависна контракција можданих артерија је била очекивана и према наводима других аутора [Toda и Fujita, 1973; Shibata и сар., 1975; Toda 1983].

Артерије задњег сегмента *CAC* реаговале су дозно–зависном контракцијом на концентрације  $5\text{--}HT$  које су биле веће од  $10^{-8}\text{ mol/L}$ . Овакав артеријски одговор је био очекиван на основу претходних истраживања [Toda и Fujita, 1973; Edvinsson и сар., 1978; Forster и Whalley, 1982; Parsons и сар., 1989]. Варијабилна артерија је одреаговала контракцијом само на максималну концентрацију која је износила  $10^{-4}\text{ mol/L}$   $5\text{--}HT$ .

Простагландини су описани као слаби вазоконстриктори можданих артерија [Hayashi и Toda, 1977; Uski и Andersson, 1984; Toda и сар., 1988b], али током овог истраживања артеријски прстенови који су потицали од артерија базиларног порекла показали су јачу контракцију током дејства  $PGE_2$  и  $PGF_{2\alpha}$ . Такав одговор се статистички значајно разликовао у односу на остале две испитиване групе.

Васкуларни одговор артерија задњег сегмента *CAC* на  $ET-1$  није се статистички разликовао међу испитиваним артеријама, иако је варијабилна артерија показала благу

вазорелаксацију приликом третирања. Ни јачина васкуларног одговора није била висока као што се наводи у радовима који су испитивали васкуларне одговоре животињских врста [Jansen и сар., 1989; Edwards и Trizna, 1990; Suzuki и сар., 1990; Saito и сар., 1991], већ је просечно износила до 10% у односу на преконтракцију помоћу *KCl*.

Током овог истраживања, артерије су приметно одреаговале приликом третирања највишим концентрацијама *H* ( $> 10^{-6} \text{ mol/L}$ ). Статистички значајна разлика јавила се само приликом дејства највише концентрације *H* и односила се на разлику у артеријском одговору између артеријских прстенова каротидног порекла у односу на артеријске прстенове базиларног порекла. Сем тога, артеријски прстенови базиларног порекла на највишу концентрацију одреаговали су контракцијом, док су остале две испитиване групе истом приликом одреаговале релаксацијом. Разлика у типу одговора забележена је само овом приликом у делу испитивања васкуларних одговора на вазоконстрикторне супстанце, и потврдила је претходне налазе из овог дела испитивања, чиме се указује на већу функционалну сличност варијабилне артерије са артеријама каротидног порекла.

Приликом испитивања васкуларних одговора можданих артерија мачке, Hamel и сар. [1988] забележили су да је релаксација изазвана ацетилхолином и хистамином варијала у зависности од анатомске локализације можданих артерија. Вазорелаксација која је била изазвана *ACh* знатно је била израженија у *ACM*, *ACoA* и *ACA*, са релаксацијом до 83% у односу на индуковани преконтракцију, у односу на 43% у другим можданим артеријама. Најразличитији резултати били су добијени приликом анализе дејства *H* и односили су се и на величину максималног одговора и осетљивост различитих артерија. Интензитет релаксације варирао је од 20% (*ACoA*) до 118% (*ACP*). Артерије вертебробазиларног слива биле су осетљивије на дејство вазоконстриктора (*NA*, *5-HT*, *PGF<sub>2α</sub>*) него артерије из каротидне циркулације, али су разлике међу интензитетима васкуларног одговора биле мање. Насупрот томе, одговори на вазорелаксанте били су мање изражени код већине артерија које су имале каудалнију локализацију. Оваква дихотомија може бити важна у регулисању локалне мождане циркулације. Слична истраживања која би мапирала разлике у типовима васкуларних одговора и/или њиховом интензитету на различите вазоактивне супстанце у можданим артеријама човека, а за које је овакав налаз потврђен на животињском моделу, приказана су као анализа неурорегулације појединих делова можданог васкуларног корита или морфолошка анализа артеријских нерава. Анализа холинергичких влакана

која припадају артеријама *CAC* показала је да артерије задњег сегмента *CAC* имају ирегуларна нервна влакна која стварају "растресите" полигоналне облике дуж осе артеријског стабла. Код артерија предњег сегмента *CAC* описани су нервни чворићи и мала нервна стабла у *TA*, паралелна са осом артерије, док су у дубљим слојевима ове структуре биле кружно постављене. Боља организација холинергичких влакана артерија каротидног слива објашњена је већим артеријским притиском у артеријама овог система [*Borodulya* и *Pletchkova*, 1976], али то не објашњава организацију холинергичких влакана *ACoP* која је имала сличности и са артеријама каротидног и са артеријама вертебробазиларног слива.

Ацетилхолин има улогу вазорелаксатора хуманих артерија [*Dale* 1965], мада је функција неурогено отпуштеног *ACh* дискутабилна због сталног присуства и утицаја других неуротрансмитера [*Lee* 1980; *Lee* 1982; *Toda* 1982c]. Други аутори [*Marín* и *Rivilla*, 1982] наводе да у испитивањима изолованих артерија, сем очуваног ендотела, важну улогу има и ниво преконтракције артеријског препарата. У случајевима недовољне тензије у васкуларном зиду, артеријски прстен може да одреагује контракцијом на дејство *ACh*. Приликом испитивања васкуларног одговора артерија задњег сегмента *CAC*, благу вазорелаксацију показали су узорци са каротидним пореклом и узорци прекобројне артерије, док су узорци са базиларним пореклом на највише концентрације *ACh* одреаговали контракцијом. Ово је био још један пример различитог типа васкуларног одговора артерија базиларног порекла у односу на остале испитиване артерије, али је забележен приликом дејства вазорелаксантне супстанце.

*Wahl* и сар. [1983] су навели да *BK* индукује вазорелаксацију која је зависна од концентрације. Сем тога, аутори наводе и да оштећење ендотела може да доведе до модификованог одговора на *BK*. Брадикинин је изазвао вазорелаксацију у истом концентрационом опсегу ( $10^{-8}$  –  $10^{-4}$  mol/L) и у *in vitro* студији и током *in situ* апликације, мада није било разлике ни у васкуларном одговору хуманих артерија у односу на артерије мачке. Да је васкуларна реакција на вазорелаксанте независна од пречника артерије потврђено је приликом испитивања дејства раствора са различитим *pH* [*Kuschinsky* и сар., 1972], аденозина [*Wahl* и *Kuschinsky*, 1976] и *H* [*Wahl* и *Kuschinsky*, 1979]. Познато је и да *BK* индукује повећање протока крви у неким органима, као што је срце [*Parratt* 1964]. Вазорелаксационо дејство *BK* приликом третирања артеријских прстенова уобичајених артерија задњег сегмента *CAC* било је у складу са литературним подацима у смислу опсега концентрације која узрокује опуштање артерија. Прекобројна артерија је реаговала неуједначено, али је ипак на



највишу концентрацију ( $10^{-5} \text{ mol/L}$ ) *BK* одреаговала јачом вазорелаксацијом у односу на остале испитиване артерије.

*Hardebo* и сар. [1987] су навели да *UTP* код преконтрахованих изолованих сегмената артерија можданица човека изазива опуштање крвних судова и то у опсегу концентрације  $10^{-7} - 10^{-5} \text{ mol/L}$ . Сем тога, навели су да *UTP* спада у групу ендотел зависних биогених вазодилататора. *Urquilla* [1978] је испитивањем можданих хуманих и можданих артерија пса забележио пролонгирану али реверзибилну вазоконстрикцију након дејства *UTP*. Исти аутор наводи могућност појаве и вазоспазма. Готово уједначена дозно–зависна вазоконстрикција забележена је и као одговор артерија задњег сегмента *CAC* на деловање *UTP*.

*Onoue* и сар. [1988] наводе да *Ca-i* изазива *EDRF* зависну вазорелаксацију код свих испитиваних коронарних артерија, а да не постоје релевантни подаци у литератури о вазорелаксацији можданих артерија. Током испитивања дејства *Ca-i* на артерије задњег сегмента *CAC*, забележена је блага дозно–зависна вазорелаксација без разлике између испитиваних група артеријских прстенова.

Две супстанце коришћене у истраживању чије вазорелаксантно дејство није зависно од постојања очуваног ендотела, јесу *SNP* и *P*. Обе супстанце имају јак ефекат који се код *SNP* описује као субмаксимална, а код *P* као максимална релаксација артерија [*Christensen* и сар., 1991; *Lovren* и *Triggle*, 2000]. Током испитивања дејства ове две супстанце на артерије задњег сегмента *CAC* забележен је њихов дозно–зависни вазорелаксантни ефекат. Разлика у односу на податке из литературе јесте у томе што је максималну релаксацију изазвао *SNP*. Једино је приликом дејства  $10^{-8} \text{ mol/L}$  *SNP* забележена статистички значајна разлика између анализираних артеријских група. Разликовао се васкуларни одговор артеријских прстенова базиларног порекла у односу на друге две групе. Опуштање артеријских прстенова базиларног порекла изазвала је нижа концентрација *SNP*. Током праћења резултата приликом дејства наредних концентрација *SNP* забележено је да јачи релаксантни одговор показују уобичајене васкуларне компоненте задњег сегмента *CAC* у односу на варијабилну артерију. Јак релаксациони ефекат имао је и *P* с тим да су артеријски прстенови варијабилне артерије одговорили јачим опуштањем на ниже концентрације *P* у односу на остале испитиване артеријске групе.

Упоредивањем промена у грађи и васкуларних одговора базиларне и мезентеричне артерије пацова различите старости, потврђено је да се са старашћу јавља хипертрофија васкуларног зида, али да се васкуларни одговори незнатно мењају

[Moreau и сар., 1998]. Нешто раније, *Marín* [1995] је навео да са старењем опада интензитет ендотел–зависне вазорелаксације хуманих коронарних артерија изазване дејством *ACh*, али да се интензитет вазорелаксације под дејством супстанце *P*, *BK* и нитроглицерина незнатно мења.

Резултати истраживања на изолованим артеријама указују на то да вазомоција увећава своју амплитуду и/или фреквенцију дејством на рецепторе вазоконстрикторних агониста. На пример, мале мезентеричне артерије пацова не показују вазомоцију под базалним условима због недостатка тонуса, али ако се *NA* дода егзогено, настаје контракција и осцилације контракција се јављају на врхунцу индукованог тонуса [*Gustafsson* и сар., 1993]. Такав ефекат није ограничен само на *NA*, већ је био уочљив у сличној анализи у присуству вазопресина или неуропептида *Y* [*Prieto* и сар., 2000], као и других вазоактивних пептида [*Gerstberger* и сар., 1988; *Létienne* и сар., 1998; *Dvoretzki* и сар., 1999], што сугерише да је од примарне важности активирање мишића васкуларног зида пре него специфичан ефект неког одређеног рецептора.

Запажања из испитивања изолованих артерија позитивно корелирају са налазима испитивања микроциркулације из препарата коже хрчка, где адренергичка инхибиција смањује, а адренергичка стимулација побољшава вазомоцију [*Colantuoni* и сар., 1984b]. Појачавање ефеката системске хипоксије на вазомоцију у препаратима били су спречени фентоламином [*Colantuoni* и сар., 2001], што указује на то да је симпатички тонус предуслов за вазомоцију, или обезбеђивање базалног нивоа тонуса који је неопходан за осцилације или стимулисање осцилације директно.

Чињеница је да *NA* и други агонисти могу стимулисати вазомоцију, што је објашњено индукцијом вазомоције путем хеморагије [*Schmidt* и сар., 1992]. Такође је забележено да инхибирање симпатичког утицаја на мишиће елиминише претходно уочену спороталасну вазомоцију [*Schmidt* и сар., 1993; *Schmidt* 1996]. Након оштећења исхијадичног нерва код зечева, вазомоција је била индукована у мишићу задње ложе натколенице стимулацијом нерва, мада само када је био смањен артеријски притисак у феморалној артерији [*Schmidt* 1996]. Инфузија адреналина, *NA* или вазопресина у овом препарату имала је сличну способност да промовише вазомоцију под сниженим крвним притиском [*Schmidt* 1996]. Нешто другачије запажање имали су *Rüker* и сар. [2002] који су проучавали вазомоцију током контролисане перфузије коштаном–мишићно–кожног режња стопала са очуваном неуроваскуларном петельком. Иако ткиво није показивало вазомоцију под базалним условима, смањење протока крви је индуковало вазомоцију у мишићима, без обзира на то да ли су нерви били стимулисани или не. Подстицај

вазомоције може да буде смањење протока крви, било само по себи или путем метаболичких промена у ткиву. Међутим, симпатички нервни систем може и даље да олакша вазомоцију, јер су неуралне активности у оквиру експерименталних услова вероватно биле ниске, тако да уклањањем ових утицаја не би била промењена ситуација.

Да нерви нису неопходни за осцилације васкуларног тонуса подржано је од стране многих аутора, било да су то била истраживања у којима је блокиран или стваран акциони потенцијали у вазомоторним нервима [*Osol и Halpern*, 1988; *Fujii и сар.*, 1990b] или ослобађан утицај трансмитера [*Omote и сар.*, 1992; *Hill и сар.*, 1999; *Peng и сар.*, 2001]. Вазомоција захтева одређен ниво васкуларног тонуса и ако спонтани тонус није довољан, нервни или хуморални утицај може подићи тонус на ниво на коме може да се јави вазомоција. Такође је могуће да модулирањем механизма осцилација у крвним судовима, буде утицано на фреквенцију или фазу вазомоције. У том контексту занимљиво је да се вазомоција индукује у ситуацијама реактивне хиперемije [*Wilkin* 1986] што показује да се тонус артериола није потпуно елиминисао акумулацијом метаболита у исхемичном периоду. Вазодилатација која посредује у хиперемiji може да узрокује повећање прекапиларног притиска. Разумљиво, акумулација метаболита, са последичном променом *pH* током исхемичног периода у овој ситуацији, као и током хипоперфузије јесу критични догађаји.

Постоје докази да се преваленција вазомоције може мењати под патофизиолошким условима, нпр. приликом постојања дијабетеса. *Stansberry и сар.* [1996] су утврдили да је код инсулин–зависних и инсулин–независних дијабетичара амплитуда вазомоције у прсту смањена на око 20%, односно да је вазомоција била смањена код 75% болесника са дијабетесом. На кожи стопала болесника са дијабетесном неуропатијом, али не и код болесника без неуропатије, амплитуда вазомоторних покрета је била смањена [*Benbow и сар.*, 1995]. Ова запажања су у сагласности са бројним студијама на животињама која су показала да код дијабетеса који је индукован стрептозотоцином, вазомоција нестаје у крилима слепих мишева [*Bouskela* 1988], образима хрчка [*Bouskela* 1997] и трапезног мишића пацова [*Renaudin и сар.*, 1999] *in vivo*. *Renaudin и сар.* [1999] објавили су да инфузија глукозе код пацова готово тренутно утиче на повећање преваленце вазомоције у трапезном мишићу. Чињеница да су истраживања која су се бавила патофизиологијом вазомоције рађена у *in vitro* условима, упућују на њихово прихватање са резервом.

Метформин је бигванид који се користи за лечење инсулин независних болесника са дијабетесом и који повећава преваленцу вазомоције. Интравенска ињекција метформина код хрчка акутно је индуковала вазомоцију у кесицама на образима [Bertuglia и сар., 1988], односно поновно јављање вазомоције у крилима слепих мишева који су имали дијабетес [Bouskela 1988]. Такође, код анестезираних хрчака који су имали хеморагијски шок, ињекције метформина акутно изазивају вазомоцију [Bertuglia и сар., 1989]. Слично томе, код животиња са благом хипергликемијом (третиране стрептозотоцином), ињекције метформина спречавају инсулин индуковану инхибицију вазомоције [Bouskela и сар., 1997].

Повећана преваленца вазомоције је детаљно анализирана код појаве хипертензије. Повећање вазомоције је примећено у феморалној артерији код пацова са реналном хипертензијом [Bandick и Sparks, 1970], али и код пацова који су имали генетичку предиспозицију за хипертензију [Holloway и Bohr, 1973; Mulvanу и сар., 1980; Myers и сар., 1985; Osol и Halpern, 1988; Lamb и Webb, 1989; Boonen и De Mey, 1990; Sekiguchi и сар., 1996]. Занимљиво, студије које пореде генетички хипертензивне и нормотензивне пацове [Bruner и сар., 1986; Mulvanу 1988] показују да повећана преваленца вазомоције позитивно корелира са повећањем крвног притиска, што указује на чврсту спрегу између високог крвног притиска и способности артерија да осцилирају. Ови налази, заједно са запажањем да вазомоција изгледа мање распрострањена код хипертензивних пацова третираних инхибиторима ангиотензин конвертујућег ензима [Sada и сар., 1990; Watts и сар., 1994], указују да висок крвни притисак изазван преко неколико различитих механизма може изазвати осцилације крвних судова. Тако, за разлику од акутне промене притиска, хронично повишен ниво крвног притиска очигледно промовише вазомоцију. Иако су у *in vivo* студији пацова са реналном хипертензијом откривени периоди релативне вазоконстрикције и вазодилатације у кремастеричном мишићу [Meininger и сар., 1984], овај образац контракција и дилатација није сличан ономе који је описан код уобичајене вазомоције. Ипак, код болесника са есенцијалном хипертензијом, Hollenberg и сар. [1984, 1989] приметили су пораст амплитуде у вазомоцији. Постоји неколико *in vitro* доказа који потврђују повећање вазомоције код људи са хипертензијом: изоловане артерије жена са прееклампсијом показале су више вазомоције него што је забележено у артеријама нормотензивних трудница [Aalkjaer и сар., 1985; Pascoal и сар., 1998].

Феномен вазомоције јављао се приликом третирања артерија задњег сегмента САС вазоактивним супстанцама, без изузетака међу појединим артеријама. Нешто мање

од четвртине укупног броја испитиваних артеријских прстенова имало је вазомоторне активности током третирања вазоактивним супстанцама. Овај феномен се чешће јављао приликом третирања вазоконстрикторима што је у складу са претходно наведеним литературним подацима. Артеријски прстенови нису показивали вазомоцију приликом третирања концентрацијама већим од  $40 \text{ mmol/L KCl}$ , као и највишом концентрацијом ( $10^{-4} \text{ mol/L NA}$ ). Феномен вазомоције је забележен приликом третирања артеријских прстенова свим концентрацијама  $5\text{-HT}$  и  $ET\text{-}1$ . Приликом третирања простагландинима, вазомоција се јавила само код артеријских прстенова базиларног порекла и то током дејства две најниже концентрације ( $10^{-10}$  и  $10^{-9} \text{ mol/L PGE}_2$ , као и код артеријских прстенова каротидног порекла током дејства  $10^{-8}$  и  $10^{-7} \text{ mol/L PGF}_{2\alpha}$ . Прекобројна артерија није одговорила појавом вазомоције на третирање простагландинима. На дејство  $H$ , појавом вазомоције нису одговорили артеријски прстенови са каротидним пореклом, док се и код осталих артеријских прстенова овај феномен губио приликом дејства највиших концентрација ( $> 10^{-5} \text{ mol/L H}$ ). Насупрот томе, приликом дејства појединих вазорелаксаната ( $BK$ ,  $Ca\text{-}i$ ,  $SNP$  и  $P$ ), вазомоција се није јавила ни код једног артеријског прстена. Приликом дејства највише концентрације ( $10^{-4} \text{ mol/L UTP}$ ) овај феномен је изостао код свих артеријских прстенова, с тим да се код артеријских прстенова артерија каротидног порекла није ни јавио током дејства  $UTP$ . Дејство свих концентрација  $ACh$  изазвало је појаву вазомоције код артеријских прстенова пореклом од свих испитиваних артерија.

Посматрањем феномена вазомоције код артеријских прстенова варијабилне артерије задњег сегмента  $CAC$  примећује се дискретна сличност ове артерије са артеријама базиларног порекла ( $PI$  и  $PI \text{ bas}$ ), али се због малог броја артеријских прстенова који су показали овај феномен, не би могао да донесе закључак о постојању функционалне везе између ових група артерија.

Графички приказ овог феномена био је изразито варијабилан. Забележено је девет различитих типова осцилација у тонусу васкуларног зида. Физичке карактеристике ових осцилација нису даље испитиване. Сама појава феномена вазомоције код артеријских прстенова након више од 24 сата након смрти, указује на веома дуго очување могућности индукције спонтане активности васкуларног зида можданих артерија. Механизам којим је објашњена појава вазомоције приликом реактивне хиперемije (посредством акумулације метаболита и промене  $pH$  средине) [Wilkin 1986], могао би да буде објашњење и очувања вазомоције у *post mortem* периоду.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Прекобројна артерија, у облику  $ACoI^*$  или  $p-ACoI^*$ , повезивала је две задње мождане артерије каротидног и базиларног порекла у задњем сегменту  $CAC$ .
2. Прекобројна артерија задњег сегмента  $CAC$  забележена је код 12,6% (49/388) испитиваних хуманих кадавера.
3. Испитивањем није утврђена статистички значајна веза између пола као биолошког фактора и појаве било ког облика прекобројне артерије задњег сегмента  $CAC$ .
4. Прекобројна артерија се статистички значајно чешће јављала у асиметричном задњем сегменту  $CAC$  ( $AF/FA$ ) и то као  $p-ACoI^*$ .
5. Прекобројна артерија задњег сегмента  $CAC$ , у облику  $ACoI^*$  јављала се статистички значајно чешће приликом постојања истостране адултне конфигурације, а као  $p-ACoI^*$  приликом постојања истостране феталне конфигурације задњег сегмента  $CAC$ .
6. Утицај типа конфигурације задњег сегмента  $CAC$  на појаву неког од облика прекобројне артерије у овом сегменту статистички је дефинисан као утицај средње јачине.
7. Морфометријском анализом је утврђено да  $(p-)ACoI^*$  показује најмањи промер (калибар), али и најмања одступања у промеру у поређењу са суседним артеријама.
8. Половина забележених  $ACoI^*$  и  $p-ACoI^*$  имала је бочне гране, при чему је двоструко већи број тавих прекобројних артерија забележен на левој страни.
9. У случају појаве прекобројне артерије задњег сегмента  $CAC$ , у односу на случајеве без ове артерије, статистички значајно су се разликовали пречници артерија задњег сегмента  $CAC$  на левој страни. Поређењем случајева са различитим обликом варијабилне артерије, статистички значајна разлика је постојала између пречника  $PI\ car$  обострано и  $PI\ bas$  на левој страни.
10. Микроморфолошком анализом нису утврђене разлике у грађи зида прекобројне артерије у односу на остале артерије задњег сегмента  $CAC$ . Унутрашњи и средњи слој артеријског зида билу су у позитивној корелацији са променом пречника артерија, док је најмање одступање у дебљини показао спољашњи слој артеријског зида.

11. Васкуларни одговор прекобројне артерије у односу на остале артерије задњег сегмента *SAC* статистички значајно се разликовао приликом третирања вишим концентрацијама простагландина  $E_2$  и хистамина. Статистички значајна разлика у одговорима артерија каротидног у односу на артерије базиларног порекла у задњем сегменту *SAC* постојала је приликом третирања ниским концентрацијама *KCl* и вишим концентрацијама простагландина  $F_{2a}$ .
12. Васкуларни одговор прекобројне артерије у односу на остале артерије задњег сегмента *SAC*, али и васкуларни одговор артерија каротидног у односу на артерије базиларног порекла у задњем сегменту *SAC* статистички се значајно разликовао само приликом дејства једне од нижих концентрација натријум нитропрусида.
13. Фармаколошки одговори испитиваних артерија на вазоактивне супстанце указују на већу функционалну сличност варијабилне артерије са артеријама каротидног порекла.
14. Феномен вазомоције јављао се приликом третирања свих артерија вазоактивним супстанцама, без значајне разлике међу појединим артеријама. Овај феномен се чешће јављао приликом третирања нижим концентрацијама вазоконстриктора, али се зато током третирања појединим вазорелаксантама (*ACh*) јављао приликом дејства свих концентрација.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

1. Aalkjaer C, Danielsen H, Johannesen P, Pedersen EB, Rasmussen A, Mulvany MJ. Abnormal vascular function and morphology in pre-eclampsia: a study of isolated resistance vessels. *Clin Sci (Lond)* 1985; 69(4):477–482.
2. Abbott NJ. Astrocyte–endothelial interactions and blood–brain barrier permeability. *J Anat* 2002; 200(6):629–638.
3. Alva JA, Iruela Arispe ML. Notch signaling in vascular morphogenesis. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(4):278–283.
4. Anderson RA, Sondheimer FK. Rare carotid–vertebrobasilar anastomoses with notes on the differentiation between proatlantal and hypoglossal arteries. *Neuroradiology* 1976; 11(3):113–118.
5. Andoh K, Tanohata K, Moriya N, Hagiwara H, Lee J, Sato M, Yoshida T, Nagashima T. The posterior inferior cerebellar artery arising from the extracranial segment of the internal carotid artery via the hypoglossal canal without an interposed segment of the basilar artery: a persistent primitive hypoglossal artery variant. *Clin Imaging* 2001; 25(2):86–89.
6. Angus JA, Broughton A, Mulvany MJ. Role of alpha–adrenoceptors in constrictor responses of rat, guinea–pig and rabbit small arteries to neural activation. *J Physiol* 1988; 403:495–510.
7. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348(6303):730–732.
8. Arakawa T, Koizumi M, Terashima T, Honma S, Kawai K, Kodama K, Miki A. Two anatomical autopsy cases of direct communication between a persistent primitive trigeminal artery and an anterior inferior cerebellar artery. *Ann Anat* 2007; 189(5):489–498.
9. Armstead WM, Mirro R, Leffler CW, Busija DW. Influence of endothelin on piglet cerebral microcirculation. *Am J Physiol* 1989; 257(2 Pt 2):H707–H710.
10. Arnould G, Tridon P, Laxenaire M, Picard L, Weber M, Gougoud G. The primitive hypoglossal artery. Anatomic and radio-clinical study. Apropos of 2 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1968; 118(5):372–379. (In French)



11. Ashton N. Oxygen and the growth and development of retinal vessels. In vivo and in vitro studies. The XX Francis I. Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 1966; 62(3):412–435.
12. Augustin HG, Braun K, Telemenakis I, Modlich U, Kuhn W. Ovarian angiogenesis. Phenotypic characterization of endothelial cells in a physiological model of blood vessel growth and regression. *Am J Pathol* 1995; 147(2):339–351.
13. Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977; 14(1):53–65.
14. Austin G, Fisher S, Dickson D, Anderson D, Richardson S. The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23(2):97–105.
15. Ayajiki K, Toda N. Isolated bovine cerebral arteries from rostral and caudal regions: distinct responses to adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1990; 191(3):417–425.
16. Aydin F. Do human intracranial arteries lack vasa vasorum? A comparative immunohistochemical study of intracranial and systemic arteries. *Acta Neuropathol* 1998; 96(1):22–28.
17. Bach TL, Barsigian C, Chalupowicz DG, Busler D, Yaen CH, Grant DS, et al. VE–Cadherin mediates endothelial cell capillary tube formation in fibrin and collagen gels. *Exp Cell Res* 1998; 238(2):324–334.
18. Baker AB. Structure of the small cerebral arteries and their changes with age. *Am J Pathol* 1937; 13(3):453–462.
19. Bandick NR, Sparks HV. Contractile response of vascular smooth muscle of renal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1970; 219(2):340–344.
20. Bang OY, Buck BH, Saver JL, Alger JR, Yoon SR, Starkman S, et al. Prediction of hemorrhagic transformation after recanalization therapy using T2\*–permeability magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2007; 62(2):170–176.
21. Barabé J, Drouin JN, Regoli D, Park WK. Receptors for bradykinin in intestinal and uterine smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1977; 55(6):1270–1285.
22. Barabé J, Marceau F, Thériault B, Drouin JN, Regoli D. Cardiovascular actions of kinins in the rabbit. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57(1):78–91.
23. Baskaya MK, Coscarella E, Gomez F, Morcos JJ. Surgical and angiographic anatomy of the posterior communicating and anterior choroidal arteries. *Neuroanatomy* 2004; 3:38–42.

24. Batujeff N. Eine seltene Arterienanomalie: Ursprung der A. basilaris aus der A. carotis interna. *Anat Anz* 1889; 4:282–285. (In German)
25. Belenkaia RM. Varianti stroenia arterii osnovania mozga. *Vopr Neurohir* 1974; 5(1):23–29. (In Russian)
26. Benbow SJ, Pryce DW, Noblett K, MacFarlane IA, Friedmann PS, Williams G. Flow motion in peripheral diabetic neuropathy. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88(2):191–196.
27. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodeling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998; 125(9):1591–1598.
28. Bennett SH, Eldridge MW, Zaghi D, Zaghi SE, Milstein JM, Goetzman BW. Form and function of fetal and neonatal pulmonary arterial bifurcations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(6):H3047–H3057.
29. Bertuglia S, Colantuoni A, Donato L. Effects of metformin on microcirculation during hemorrhagic shock. In: Strano A, Novo S (eds) *Advances in vascular pathology*. Excerpta Medica: Amsterdam, 1989; pp. 1189–1194.
30. Bertuglia S, Coppini G, Colantuoni A. Effects of metformin on arteriolar vasomotion in normal and diabetic Syrian hamsters. *Diabetes Metab* 1988; 14:554–559.
31. Bevan JA. A comparison of the contractile responses of the rabbit basilar and pulmonary arteries to sympathomimetic agonists: further evidence for variation in vascular adrenoceptor characteristics. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216(1):83–89.
32. Bevan JA, Bevan RD, Duckles SP. Adrenergic regulation of vascular smooth muscle. In: Bohr DF, Somlyo AP, Sparks Jr HV (eds) *Handbook of physiology. The cardiovascular system*. American Physiological Society: Maryland, 1980; pp. 515–566.
33. Bevan JA, Buga GM, Jope CA, Jope RS, Moritoki H. Further evidence for a muscarinic component to the neural vasodilator innervation of cerebral and cranial extracerebral arteries of the cat. *Ore Res* 1982; 51(4):421–429.
34. Binswanger O, Schaxel J. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien des Gehirns. *Arch f Psychiat* 1917; 58:141–187. (In German)
35. Boedtker DM, Matchkov VV, Boedtker E, Nilsson H, Aalkjaer C. Vasomotion has chloride-dependency in rat mesenteric small arteries. *Pflugers Arch* 2008; 457(2):389–404.
36. Bogdanović D, Marinković S, Malobabić S. Morfološke varijacije zadnjeg segmenta Willis-ovog kruga i njihov značaj. *Folia Anat Iugoslav* 1978; 7:81–88. (In Serbian)

37. Boonen HC, De Mey JG. Increased calcium sensitivity in isolated resistance arteries from spontaneously hypertensive rats: effects of dihydropyridines. *Eur J Pharmacol* 1990; 179(3):403–412.
38. Borodulya AV, Pletchkova EK. Cholinergic innervation of vessels of the base of the brain. *Acta Anat (Basel)* 1976; 96(1):135–147.
39. Bouskela E. Effects of metformin on the wing microcirculation of normal and diabetic bats. *Diabetes Metab* 1988; 14:560–565.
40. Bouskela E, Cyrino FZ, Wiernsperger N. Effects of insulin and the combination of insulin plus metformin (glucophage) on microvascular reactivity in control and diabetic hamsters. *Angiology* 1997; 48(6):503–514.
41. Breier G, Breviario F, Caveda L, Berthier R, Schnürch H, Gotsch U, et al. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial–cadherin in early stage development of cardiovascular system. *Blood* 1996; 87(2):630–641.
42. Brismar J. Persistent hypoglossal artery, diagnostic criteria. Report of a case. *Acta Radiol Diagn* 1976; 17(2):160–166.
43. Brooks PC, Montgomery AM, Rosenfeld M, Reisfeld RA, Hu T, Klier G, et al. Integrin alpha v beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994; 79(7):1157–1164.
44. Bruner CA, Myers JH, Sing CF, Jokelainen PT, Webb RC. Genetic association of hypertension and vascular changes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1986; 8(10):904–910.
45. Bülbring E, Burn JH. The sympathetic dilator fibres in the muscles of the cat and dog. *J Physiol* 1935; 83(4):483–501.
46. Burger IM, Siclari F, Gregg L, Gailloud P. Bilateral segmental agenesis of the vertebrobasilar junction: developmental and angiographic anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(10):2017–2022.
47. Byrd N, Grabel L. Hedgehog signaling in murine vasculogenesis and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(8):308–313.
48. Caldemeyer KS, Carrico JB, Mathews VP. The radiology and embryology of anomalous arteries of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(1):197–203.
49. Caldwell PR, Seegal BC, Hsu KC, Das M, Soffer RL. Angiotensin–converting enzyme: vascular endothelial localization. *Science* 1976; 191(4231):1050–1051.

50. Carson–Walter EB, Watkins DN, Nanda A, Vogelstein B, Kinzler KW, St Croix B. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res* 2001; 61(18):6649–6655.
51. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9(6):653–660.
52. Chang JY, Owman C. Involvement of specific receptors and calcium mechanisms in serotonergic contractile response of isolated cerebral and peripheral arteries from rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242(2):629–636.
53. Chang JY, Hardebo JE, Owman C. Differential vasomotor action of noradrenaline, serotonin, and histamine in isolated basilar artery from rat and guinea–pig. *Acta Physiol Scand* 1988; 132(1):91–102.
54. Chen KD, Li YS, Kim M, Li S, Yuan S, Chien S, et al. Mechanotransduction in response to shear stress. Roles of receptor tyrosine kinases, integrins, and Shc. *J Biol Chem* 1999; 274(26):18393–18400.
55. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(6):2106–2110.
56. Choi K, Kennedy M, Kazarov P, Papadimitriov JC, Keller G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998; 125(4):725–732.
57. Christensen CW, Rosen LB, Gal RA, Haseeb M, Lassar TA, Port SC. Coronary vasodilator reserve. Comparison of the effects of papaverine and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* 1991; 83(1):294–303.
58. Clark AH, Garland CJ. 5–hydroxytryptamine–stimulated accumulation of 1,2–diacylglycerol in the rabbit basilar artery: a role for protein kinase C in smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 1991; 102(2):415–421.
59. Clower BR, Sullivan DM, Smith RR. Intracranial vessels lack vasa vasorum. *J Neurosurg* 1984; 61(1):44–48.
60. Cocks TM, Angus JA. Endothelium–dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 1983; 305(5935):627–630.
61. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Am J Physiol* 1984a; 246(4 Pt 2):H508–H517.
62. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. The effects of alpha– or beta–adrenergic receptor agonists and antagonists and calcium entry blockers on the spontaneous vasomotion. *Microvasc Res* 1984b; 28(2):143–158.

63. Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Variations of rhythmic diameter changes at the arterial microvascular bifurcations. *Pflügers Arch* 1985; 403(3):289–295.
64. Colantuoni A, Bertuglia S, Marchiafava PL. Phentolamine suppresses the increase in arteriolar vasomotion frequency due to systemic hypoxia in hamster skeletal muscle microcirculation. *Auton Neurosci* 2001; 90(1–2):148–151.
65. Connor HE, Feniuk W. Influence of the endothelium on contractile effects of 5–hydroxytryptamine and selective 5–HT agonists in canine basilar artery. *Br J Pharmacol* 1989; 96(1):170–178.
66. Constans JP, Dilenge D, Jolivet B. A case of persistence of an embryonal hypoglossal artery. *Neurochirurgie* 1964; 10:297–301. (In French)
67. Cox CM, Poole TJ. Angioblast differentiation is influenced by the local environment: FGF–2 induces angioblasts and pattern vessel formation in the quail embryo. *Dev Dyn* 2000; 218(2):371–382.
68. Crosby CV, Fleming PA, Argraves WS, Corada M, Zanetta L, Dejana E, et al. VE–cadherin is not required for the formation of nascent blood vessels but acts to prevent their disassembly. *Blood* 2005; 105(7):2771–2776.
69. Dale H. *Adventures in physiology*. The Wellcome Trust: London, 1965.
70. Dalske HF, Harakal C, Sevy RW, Menkowitz BJ. Catecholamine content and response to norepinephrine of middle cerebral artery. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 146(3):718–721.
71. De Paola N, Davies P, Pritchard W, Florez L, Harbeck N, Polaceck D. Spatial and temporal regulation of gap junction connexin 43 in vascular endothelial cells exposed to controlled disturbed flow in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6):3154–3159.
72. Djonov V, Schmid M, Tschanz SA, Burri PH. Intussusceptive angiogenesis: its role in embryonic vascular network formation. *Circ Res* 2000; 86(3):286–292.
73. Djonov V, Kurz HM, Burri PH. Optimality in the developing vascular system: branching remodeling by means of intussusceptive as an efficient adaptation mechanism. *Dev Dyn* 2002; 224(4):391–402.
74. Dor Y, Djonov V, Keshet E. Making vascular networks in the adult: branching morphogenesis without a roadmap. *Trends Cell Biol* 2003; 13(3):131–136.
75. Drake C, Davis LA, Little CD. Antibodies to beta 1 integrins cause alterations of aortic vasculogenesis *in vivo*. *Dev Dyn* 1992; 193(1):83–91.

76. Drake CJ, Little CD. Exogenous vascular endothelial growth factor induces malformed and hyperfused vessels during embryonic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(17):7657–7661.
77. Duckles SP, Lee TJF, Bevan JA. Cerebral arterial responses to nerve stimulation in vitro. Species variation in the constrictor and dilator components. In: Owman C, Edvinsson L (eds) Neurogenic control of the brain circulation. Pergamon Press: Oxford, 1977; pp. 133–139.
78. Dumont DJ, Gradwohl G, Fong GH, Puri MC, Gertsenstein M, Auerbach A, et al. Dominant–negative and targeted mice mutations in the endothelial receptor tyrosinekinase, tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo. *Genes Dev* 1994; 8(16):1897–1909.
79. Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, Lymboussaki A, Mustonen T, Pajusola K, et al. Failure of cardiovascular development in embryos deficient of the lymphatic vascular endothelial growth factor–C receptor, VEGFR–3. *Science* 1998; 282(5390):946–949.
80. Dunker N, Krieglstein K Targeted mutations of transforming growth factor–beta genes reveal important roles in mouse development and adult homeostasis. *Eur J Biochem* 2000; 267(24):6982–6988.
81. Dvoretiskii DP, Iazykov VV. The role of adrenergic stimulation of the arteries in their developing rhythmic contractions in arterial normo– and hypertension in rats. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 1999; 85(4):561–567. (In Russian)
82. Edvinsson L, Hardebo JE, Owman C. Pharmacological analysis of 5–hydroxytryptamine receptors in isolated intracranial and extracranial vessels of cat and man. *Circ Res* 1978; 42(1):143–151.
83. Ea–Kim L, Oudart N. A highly potent and selective H3 agonist relaxes rabbit middle cerebral artery, in vitro. *Eur J Pharmacol* 1988; 150(3):393–396.
84. Ea–Kim L, Javellaud J, Oudart N. Endothelium–dependent relaxation of rabbit middle cerebral artery to a histamine H3–agonist is reduced by inhibitors of nitric oxide and prostacyclin synthesis. *Br J Pharmacol* 1992; 105(1):103–106.
85. Edvinsson L, Gross PM, Mohamed A. Characterization of histamine receptors in cat cerebral arteries in vitro and in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225(1):168–175.
86. Edwards R, Trizna W. Response of isolated intracerebral arterioles to endothelins. *Pharmacology* 1990; 41(3):149–152.
87. Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, Ghodsi M, Nazparvar B, Ketabchi E. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? – Results

- of an anatomical study and review of literature. *BMC Neurol* 2006; 6:22.  
<http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-6-22>
88. Encabo A, Ferrer M, Marín J, Villamor J, Balfagón G. Vasoconstrictive responses elicited by endothelin in bovine cerebral arteries. *Gen Pharmacol* 1992; 23(2):263–267.
  89. Faraci FM. Effects of endothelin and vasopressin on cerebral blood vessels. *Am J Physiol* 1989; 257(3 Pt 2):H799–H803.
  90. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood–brain barrier: ageing and microvascular disease – systematic review and metaanalysis. *Neurobiol Aging* 2009; 30(3):337–352.
  91. Flamme I, Frolich T, Risau W. Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 1997; 173(2):206–210.
  92. Florence VM, Bevan JA. Biochemical determinations of cholinergic innervation in cerebral arteries. *Circ Res* 1979; 45(2):212–218.
  93. Folkow B, Uvnas B. The distribution and functional significance of sympathetic vasodilators to the hind limbs of the cat. *Acta Physiol Scand* 1948; 15(4):389–400.
  94. Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt–1 knock–out mice. *Development* 1999; 126(13):3015–3025.
  95. Forbus WD. On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1930; 47:239–284.
  96. Forster C, Whalley ET. Analysis of the 5–hydroxytryptamine induced contraction of the human basilar arterial strip compared with the rat aortic strip in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1982; 319(1):12–17.
  97. Frenken M. Evidence for two populations of 5–hydroxytryptamine receptors in dog basilar artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250(1):379–837.
  98. Fujii K, Heistad DD, Faraci FM. Vasomotion of basilar arteries in vivo. *Am J Physiol* 1990a; 258(6 Pt 2):H1829–H1834.
  99. Fujii K, Heistad DD, Faraci FM. Ionic mechanisms in spontaneous vasomotion of the rat basilar artery in vivo. *J Physiol* 1990b; 430:389–398.
  100. Furchgott RF. Acetylcholine and blood vessel relaxation: Complications and clarifications, In: Kalsner S (ed) Trends in autonomic pharmacology, Section VII. Urban & Schwarzenberg: Baltimore, 1982; pp. 497–510.
  101. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53(5):557–573.

102. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373–376.
103. Gabriels JE, Paul DL. Connexin 43 is highly localized to sites of disturbed flow in rat aortic endothelium but connexin 37 and connexin 40 are more uniformly distributed. *Circ Res* 1998; 83(6):636–643.
104. Gerritsen ME. Functional heterogeneity of vascularendothelial cells. *Biochim Pharmacol* 1987; 36(17):2701–2711.
105. Gerstberger R, Meyer JU, Rettig R, Printz M, Intaglietta M. Regulatory role of vasoactive peptides in subcutaneous skin microcirculation of the hamster. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988; 7(1):3–14.
106. Gimbrone MA Jr, Majeau GR, Atkinson WJ, Sadler W, Cruise SA. Angiotensin–converting enzyme activity in isolated brain microvessels. *Life Sci* 1979; 25(12):1075–1083.
107. Glynn LE. Medial defects in the circle of Willis and their relation to aneurysm formation. *J Pathol* 1940; 51:213–222.
108. Goldman D, Popel AS. A computational study of the effect of vasomotion on oxygen transport from capillary networks. *J Theor Biol* 2001; 209(2):189–199.
109. Goligorsky MS, Colflesh D, Gordienko D, Moore LC. Branching points of renal resistance arteries are enriched in L–type calcium channels and initiate vasoconstriction. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 2):F251–F257.
110. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics – 12<sup>th</sup> edition. McGraw–Hill: New York, 2011.
111. Gory–Fauré S, Prandini MH, Pointu H, Roullot V, Pignot–Paintrand I, Vernet M, et al. Role of vascular endothelial–cadherin in vascular morphogenesis. *Development* 1999; 126(10):2093–2102.
112. Gu C, Yoshida Y, Livet J, Reimert DV, Mann F, Merte J, et al. Semaphorin 3E and plexin–D1 control vascular pattern independently of neuropilins. *Science* 2005; 307(5707):265–268.
113. Gudienė D, Valanciūtė A, Velavicius J. Collagen network changes in basilar artery in aging. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(12):964–970.
114. Gürlek A, Gherardini G, Cromeens D, Joly GA, Wang B, Evans GR. Drug–induced vasodilation: the effects of sodium nitroprusside, hydralazine, and cromakalin on the



- rabbit carotid artery: in vitro and in vivo study. *J Reconstr Microsurg* 1997; 13(6):415–421.
115. Gustafsson H. Vasomotion and underlying mechanisms in small arteries. *Acta Physiol Scand* 1993; 149(Suppl 614):1–44.
  116. Gustafsson H, Mulvany MJ, Nilsson H. Rhythmic contractions of isolated small arteries from rat: influence of the endothelium. *Acta Physiol Scand* 1993;148(2):153–163.
  117. Hackel WM. Über den Bau und die Altersveränderungen der Gehirnarterien. *Virchows Arch f path Anat* 1927–1928; 266:630–639. (In German)
  118. Hamel E, Bouchard D. Contractile 5-HT<sub>1D</sub> receptors in human brain vessels. In: Fozard JR, Saxena PR (eds) Serotonin: Molecular biology, receptors and functional effects. Birkhauser: Basel, 1991; pp. 264–274.
  119. Hamel E, Edvinsson L, MacKenzie ET. Heterogeneous vasomotor responses of anatomically distinct feline cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 1988; 94(2):423–436.
  120. Han DH, Bai GY, Yang TK, Sim BS, Kwak YG, Kim CJ. The effect of papaverine on ion channels in rat basilar smooth muscle cells. *Neurol Res* 2007; 29(6):544–550.
  121. Hardebo JE, Hanko J, Kahrström J, Owman C. Endothelium dependent relaxation in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1985; 5(Suppl 1):5533–5534.
  122. Hardebo JE, Kåhrström J, Owman C, Salford LG. Endothelium-dependent relaxation by uridine tri- and diphosphate in isolated human pial vessels. *Blood Vessels* 1987; 24(3):150–155.
  123. Harder DR. Comparison of electrical properties of middle cerebral and mesenteric artery in cat. *Am J Physiol* 1980; 239(1):C23–C26.
  124. Hasebe K. Arterien der Hirnbasis. In: Adachi B. (ed) Das Arterien-system der Japaner. vol 1. Verlag der Kaiserlichen–Japanischen Universität: Kyoto, 1928; pp. 111–134.
  125. Hassler O. The windows of the internal elastic lamella of the cerebral arteries. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335(2):127–132.
  126. Hayashi S, Toda N. Inhibition by Cd<sup>2+</sup> verapamil and papaverine of Ca<sup>2+</sup>–induced contractions in isolated cerebral and peripheral arteries of the dog. *Br J Pharmacol* 1977; 60(1):35–43.
  127. Hayashi S, Park MK, Kuehl TJ. Higher sensitivity of cerebral arteries isolated from premature and newborn baboons to adrenergic and cholinergic stimulation. *Life Sci* 1984; 35(3):253–260.

128. Heil M, Ziegelhoeffer T, Wagner S, Fernández B, Helisch A, Martin S, et al. Collateral artery growth (arteriogenesis) after experimental arterial occlusion is impaired in mice lacking CC-chemokine receptor-2. *Circ Res* 2004; 94(5):671–677.
129. Heil M, Eitenmüller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006; 10(1):45–55.
130. Hellstrom M, Kalen M, Lindahl P, Abramson A, Betsholtz C. Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development* 1999; 126(14):3047–3055.
131. Herzog Y, Kalcheim C, Kahane N, Reshef R, Neufeld G. Differential expression of neuropilin-1 and neuropilin-2 in arteries and veins. *Mech Dev* 2001; 109(1):115–119.
132. Hill CE, Eade J, Sandow SL. Mechanisms underlying spontaneous rhythmical contractions in irideal arterioles of the rat. *J Physiol* 1999; 521(Pt 2):507–516.
133. Hirschi K, Rohovsky SA, D'Amore PA. PDGF, TGF-beta and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J Cell Biol* 1998; 141(3):805–814.
134. Högestätt ED, Andersson KE. On the postjunctional alpha-adrenoreceptors in rat cerebral and mesenteric arteries. *J Auton Pharmacol* 1984; 4(3):161–173.
135. Hollenberg NK, Sandor T. Vasomotion of renal blood flow in essential hypertension. Oscillations in xenon transit. *Hypertension* 1984; 6(4):579–585.
136. Hollenberg NK, Sandor T, Holtzman E, Meyerovitz MF, Harrington DP. Renal vasomotion in essential hypertension: influence of vasodilators. *Hypertension* 1989; 14(1):9–13.
137. Holloway ET, Bohr DF. Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats. *Circ Res* 1973; 33(6):678–685.
138. Hundley WG, Renaldo GJ, Levasseur JE, Kontos HA. Vasomotion in cerebral microcirculation of awake rabbits. *Am J Physiol* 1988; 254(1 Pt 2):H67–H71.
139. Idowu OE, Shokunbi MT, Malomo AO, Akang EEU. Anomalies, aneurysm and histology of the middle cerebral artery in Nigerian Africans. *Int J Morphol* 2008; 26(4):1023–1027.
140. Iguchi M, Nakajima T, Hisada T, Sugimoto T, Kurachi Y. On the mechanism of papaverine inhibition of the voltage-dependent Ca<sup>++</sup> current in isolated smooth muscle cells from the guinea pig trachea. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263(1):194–200.

141. Iida N. Effects of vasomotion and venous pressure elevation on capillary–tissue fluid exchange across heteroporous membrane. *Biorheology* 1990; 27(2):205–224.
142. Iso T, Hamamori Y, Kedes L. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4):543–553.
143. Isogai S, Horiguchi M, Weinstein BM. The vascular anatomy of the developing zebrafish: an atlas of embryonic and early larval development. *Dev Biol* 2001; 230(2):278–301.
144. Jacobsen JC, Aalkjaer C, Nilsson H, Matchkov V, Freiberg J, Holstein–Rathlou NH. Activation of a cGMP–sensitive calcium–dependent chloride channel may cause transition from calcium waves to whole–cell oscillations in smooth muscle cells. *Am J Physiol* 2007a; 293(1):H215–H228.
145. Jacobsen JC, Aalkjaer C, Nilsson H, Matchkov V, Freiberg J, Holstein–Rathlou NH. A model of smooth muscle cell synchronization in the arterial wall. *Am J Physiol* 2007b; 293(1):H229–H237.
146. Jacobsen JC, Aalkjaer C, Matchkov VV, Nilsson H, Freiberg JJ, Holstein–Rathlou NH. Heterogeneity and weak coupling may explain the synchronization characteristics of cells in the arterial wall. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2008; 366(1880):3483–3502.
147. Jansen I, Fallgren B, Edvinsson L. Mechanisms of action of endothelin on isolated feline cerebral arteries: in vitro pharmacology and electrophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9(6):743–747.
148. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001; 54(2):139–145.
149. Jones TW. Discovery that the veins of the bat's wing are endowed with rhythmical contractility and that onward flow of blood is accelerated by each contraction. *Phil Trans Roy Soc Lond* 1895; 142:131–136.
150. Jukic NB, Jelic M, Basic V, Jukic T, Vinter I. Persistent hypoglossal artery. *J Anat* 2001; 198(Pt 3):315–316.
151. Kamath S. Observations on the length and diameter of vessels forming the circle of Willis. *J Anat* 1981; 133(Pt 3):419–23.
152. Kamitani T, Little MH, Ellis EF. Evidence for a possible role of the brain kallikrein–kinin system in the modulation of the cerebral circulation. *Circ Res* 1985a; 57(4):545–552.

153. Kamitani T, Little MH, Ellis EF. Effect of leukotrienes, 12-HETE, histamine, bradykinin, and 5-hydroxytryptamine on in vivo rabbit cerebral arteriolar diameter. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985b; 5(4):554–559.
154. Kathuria S, Gregg L, Chen J, Gandhi D. Normal cerebral arterial development and variations. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32(3):242–251.
155. Kaplan HA. Anatomy and embryology of the arterial system of the forebrain. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology*. North Holland Publ Co: Amsterdam, 1972; pp. 1–23.
156. Kaplan HA. Collateral circulation of the brain. *Neurology* 1961; 11(4):9–15.
157. Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Vasopressin causes endothelium-dependent relaxations of the canine basilar artery. *Circ Res* 1984; 55(5):575–579.
158. Katusic ZS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *Am J Physiol* 1987; 252(3 Pt 2):H671–H673.
159. Katusic ZS, Vanhoutte PM. Anoxic contractions in isolated canine cerebral arteries: contribution of endothelium-derived factors, metabolites of arachidonic acid, and calcium entry. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 8):S97–S101.
160. Kauser K, Rubanyi GM, Harder DR. Endothelium-dependent modulation of endothelin-induced vasoconstriction and membrane depolarization in cat cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252(1):93–97.
161. Kawasaki T, Kitsukawa T, Bekku Y, Matsuda Y, Sanbo M, Yagi T, et al. A requirement for neuropilin-1 in embryonic vessel formation. *Development* 1999; 126(21):4895–4902.
162. Kessler O, Shraga-Heled N, Lange T, Gutmann-Raviv N, Sabo E, Baruch L, et al. Semaphorin-3F is an inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64(3):1008–1015.
163. Khodadad G. Persistent trigeminal artery in the fetus. *Radiology* 1976; 121(3 Pt 1):653–656.
164. Kier LE. Section I. Fetal cerebral arteries: a phylogenetic and ontogenetic study. In: Newton TH, Potts DG (eds) *Radiology of the skull and brain*. Mosby: Saint Louis, 1971; pp. 1089–1128.
165. Koenigsberger M, Sauser R, Beny JL, Meister JJ. Role of the endothelium on arterial vasomotion. *Biophys J* 2005; 88(6):3845–3854.

166. Kukovetz WR, Pösch G. Inhibition of cyclic-3',5'-nucleotide-phosphodiesterase as a possible mode of action of papaverine and similarly acting drugs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1970; 267(2):189–194.
167. Kuschinsky W, Wahl M, Bosse O, Thurau K. Perivascular potassium and pH as determinants of local pial arterial diameter in cats. A microapplication study. *Circ Res* 1972; 31(2):240–247.
168. LaBorde DV, Mason AM, Riley J, Dion JE, Barrow DL. Aneurysm of a duplicate middle cerebral artery. *World Neurosurg* 2012; 77(1):201.e1–e4.
169. Lai FM, Tanikella T, Cobuzzi A, Cervoni P. Studies on the effects of viprostol in isolated small blood vessels and thoracic aorta of the rat. *Br J Pharmacol* 1988; 93(3):613–617.
170. Laing RJ, Jakubowski J, Morice AH. An in vitro study of the pharmacological responses of rat middle cerebral artery: effects of overnight storage. *J Vasc Res* 1995; 32(4):230–236.
171. Lamb FS, Webb RC. Regenerative electrical activity and arterial contraction in hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13(1):70–76.
172. Lampugnani MG, Resnati M, Raiteri M, Pigott R, Pisacane A, Houen G, et al. A novel endothelial-specific membrane protein is a marker of cell–cell contact. *J Cell Biol* 1992; 118(6):1511–1522.
173. Lavieille J, Choux M, Sedan R. . Étude anatomo–radiologique de l'artere communicante postérieure. *Neurochirurgie* 1966; 12(7):717–731. (In French)
174. Lawson ND, Vogel AM, Weinstein BM. Sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the Notch pathway during arterial endothelial differentiation. *Dev Cell* 2002; 3(1):127–136.
175. Lee CW, Stabile E, Kinnaird T, Shou M, Devaney JM, Epstein SE, et al. Temporal patterns of gene expression after acute hindlimb ischemia in mice: insight into the genomic program for collateral vessel development. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):474–482.
176. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1995; 66(1):149–173.
177. Lee TJF, Hume WR, Su C, Bevan JA. Neurogenic vasodilation of cat cerebral arteries. *Circ Res* 1978; 42(4):535–542.
178. Lee TJF. Direct evidence against acetylcholine as the dilator transmitter in the cat cerebral artery. *Eur J Pharmacol* 1980; 68(3):393–394.

179. Lee TJF. Cholinergic mechanism in the large cat cerebral artery. *Circ Res* 1982; 50(6):870–879.
180. Létienne R, Julien C, Zhang ZQ, Barrès C. Characterization of a major slow oscillation in the mesenteric circulation of conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25(10):820–824.
181. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, et al. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 1999; 284(5419):1534–1537.
182. Lie TA. Congenital malformations of the carotid and vertebral arterial systems, including the persistent anastomoses. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland: Amsterdam; 1972; pp. 289–339.
183. López de Pablo AL, Marco EJ, Benito JM, Fraile ML, Sanz ML, Moreno MJ, Conde MV. Response of isolated cat middle cerebral artery to platelets: effect of endothelium removal. *Gen Pharmacol* 1991; 22(2):353–358.
184. Lovren F, Triggle C. Nitric oxide and sodium nitroprusside–induced relaxation of the human umbilical artery. *Br J Pharmacol* 2000; 131(3):521–529.
185. Luh GY, Dean BL, Tomsick TA, Wallace RC. The persistent fetal carotid–vertebrobasilar anastomoses. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(5):1427–1432.
186. Matchov VV, Aalkjaer C, Nilsson H. A cyclic GMP–dependent calcium–activated chloride current in smooth–muscle cells from rat mesenteric resistance arteries. *J Gen Physiol* 2004; 123(2):121–134.
187. Mattot V, Moons L, Lupu F, Chernavsky D, Gómez RA, Collen D, et al. Loss of the VEGF (164) and VEGF (188) isoforms impairs postnatal glomerular angiogenesis and renal arteriogenesis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6):1548–1560.
188. Marco EJ, Balfagón G, Marín J, Gómez B, Lluch S. Indirect adrenergic effect of histamine in cat cerebral arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1980; 312(3):239–243.
189. Marin J, Salaices M, Gómez B, Lluch S. Noradrenergic component in the vasoconstriction induced by 5–hydroxytryptamine in goat cerebral arteries. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33(11):715–719.
190. Marín J, Rivilla F. Nerve endings and pharmacological receptors in cerebral vessels. *Gen Pharmacol* 1982; 13(5):361–368.
191. Marín J. Age–related changes in vascular responses: a review. *Mech Ageing Dev* 1995; 79(2–3):71–114.

192. Marinković S, Milisavljević M, Antunović V. Arterije mozga i kičmene moždine. Anatomske karakteristike. Bit Inženjering: Beograd, 2001.
193. Maurice–Williams RS. Saccular aneurysms: pathology. In: Subarachnoid haemorrhage, aneurysms and vascular malformations of the central nervous system. Wright: Bristol, England, 1987; pp. 25–48.
194. McCarron JG, Halpern W. Potassium dilates rat cerebral arteries by two independent mechanisms. *Am J Physiol* 1990; 259(3 Pt 2):H902–H908.
195. McCarron RM, Chen Y, Tomori, T, Strasser A, Mechoulam R, Shohami E, et al. Endothelial–mediated regulation of cerebral microcirculation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 11):133–144.
196. McCulloch J, Edvinsson L. Cerebrovascular smooth muscle reactivity: a critical appraisal of in vitro and in situ techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4(2):129–139.
197. Meeson AP, Argilla M, Ko K, Witte L, Lang RA. VEGF deprivation–induced apoptosis is a component of programmed capillary regression. *Development* 1999; 126(7):1407–1415.
198. Meininger GA, Lubrano VM, Granger HJ. Hemodynamic and microvascular responses in the hindquarters during the development of renal hypertension in rats. Evidence for the involvement of an autoregulatory component. *Circ Res* 1984; 55(5):609–622.
199. Meyer C, De Vries G, Davidge ST, Mayes DC. Reassessing the mathematical modeling of the contribution of vasomotion to vascular resistance. *J Appl Physiol* 2002; 92(2):888–889.
200. Milenković Z. Anastomosis between internal carotid artery and anterior cerebral artery with other anomalies of the circle of Willis in a fetal brain. *J Neurosurg* 1981; 55(5):701–703.
201. Milenković Z, Vučetić R, Puzić M. Asymmetry and anomalies of the circle of the Willis in fetal brain. Microsurgical study and functional remarks. *Surg Neurol* 1985; 24(5):563–570.
202. Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium–dependent responses in isolated blood vessels of lower vertebrates. *Blood Vessels* 1986; 23(4–5):225–235.
203. Miranda FJ, Torregrosa G, Salom JB, Alabadí JA, Alvarez C, Alborch E. Direct and neuromodulatory effects of histamine on isolated goat cerebral arteries. *J Auton Pharmacol* 1992; 12(1):25–36.

204. Moffat DB, Morris ED. Abnormal origin of the basilar artery from the cervical part of the internal carotid and its embryological significance. *Anat Rec* 1956; 125(4):701–711.
205. Moreau P, d'Uscio LV, Lüscher TF. Structure and reactivity of small arteries in aging. *Cardiovasc Res* 1998; 37(1):247–253.
206. Morgan K. The role of calcium in the control of vascular tone as assessed by the Ca<sup>2+</sup> indicator Aequorin. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(5):1355–1362.
207. Mukoyama YS, Gerber HP, Ferrara N, Gu C, Anderson DJ. Peripheral nerve–derived VEGF promotes arterial differentiation via neuropilin 1–mediated positive feed–back. *Development* 2005; 132(5):941–952.
208. Mulvany MJ. Resistance vessel structure and function in the etiology of hypertension studied in F2–generation hypertensive–normotensive rats. *J Hypertens* 1988; 6(8):655–663.
209. Mulvany MJ, Aalkjaer C, Christensen J. Changes in noradrenaline sensitivity and morphology of arterial resistance vessels during development of high blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1980; 2(5):664–671.
210. Murray P. The physiological principle of minimum. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc Natl Acad Sci USA* 1926; 12(3):207–214.
211. Myers JH, Lamb FS, Webb RC. Norepinephrine-induced phasic activity in tail arteries from genetically hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 248(3 Pt 2):H419–H423.
212. Nicoll PA, Webb R. Vascular patterns and active vasomotion as determiners of flow through minute vessels. *Angiology* 1955; 6(4):291–308.
213. Nilsson H, Aalkjaer C. Vasomotion: Mechanisms and physiological importance. *Mol Intervent* 2003; 3(2):79–89.
214. Oelerich M, Schuierer G. Primitive hypoglossal artery: demonstration with digital subtraction–, MR– and CT angiography. *Eur Radiol* 1997; 7(9):1492–1494.
215. Ogura K, Takayasu M, Dacey RG Jr. Differential effects of intra– and extraluminal endothelin on cerebral arterioles. *Am J Physiol* 1991; 261(2 Pt 2):H531–H537.
216. Ohashi M, Takayanagi I, Sekine A, Okumura K, Iwata H. The actions of sodium nitroprusside and diltiazem on calcium–, potassium– and histamine–induced contractile responses in isolated rabbit basilar artery, aorta, taenia coli and tracheal smooth muscle. *J Pharmacobiodyn* 1983; 6(7):487–495.
217. Ohshiro S, Inoue T, Hamada Y, Matsuno H. Branches of the persistent primitive trigeminal artery – an autopsy case. *Neurosurgery* 1993; 32(1):144–148.



218. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The large apparent work capability of the blood–brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* 1977; 1(5):409–417.
219. Omote M, Kajimoto N, Mizusawa H. The role of endothelium in the phenylephrine–induced oscillatory responses of rabbit mesenteric arteries. *Jpn J Pharmacol* 1992; 59(1):37–41.
220. Onoue H, Nakamura N, Toda N. Endothelium–dependent and –independent responses to vasodilators of isolated dog cerebral arteries. *Stroke* 1988; 19(11):1388–1394.
221. Ördög T, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol* 1999; 518(Pt 1):257–269.
222. Osol G, Halpern W. Spontaneous vasomotion in pressurized cerebral arteries from genetically hypertensive rats. *Am J Physiol* 1988; 254(1 Pt 2):H28–H33.
223. Othman–Hassan K, Patel K, Papoutsis M, Rodriguez–Niedenfuhr M, Christ B, Wilting J. Arterial identity of endothelia cells is controlled by local cues. *Dev Biol* 2001; 237(2):398–409.
224. Padget DH. The circle of Willis: its embryology and anatomy. In: Dandy WE (ed) Intracranial arterial aneurysms. Comstock Publ Co: New York, 1944; pp. 67–90.
225. Padget DH. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contrib Embryol* 1948; 32:205–262.
226. Pallant J. SPSS – Priručnik za preživljavanje (prevod trećeg izdanja). Mikro knjiga: Beograd, 2009.
227. Parkinson D, Shields CB. Persistent trigeminal artery: its relationship to the normal branches of the cavernous carotid. *J Neurosurg* 1974; 40(2):244–248.
228. Parratt JR. A comparison of the effects of the plasma kinins, bradykinin and kallidin on myocardial blood flow and metabolism. *Br J Pharmacol* 1964; 22:34–46.
229. Parsons AA, Whalley ET. Evidence for the presence of 5–HT<sub>1</sub>–like receptors in rabbit isolated basilar arteries. *Eur J Pharmacol* 1989; 174(2–3):189–196.
230. Partanen J, Puri MC, Schwartz L, Fisher KD, Bernstein A, Rossant J. Cell autonomous functions of the receptortyrosine kinase TIE in a late phase of angiogenic capillary growth and endothelial cell survival during murine development. *Development* 1996; 122(10):3013–3021.
231. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian–Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium–dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101(2):464–470.

232. Peng H, Matchkov V, Ivarsen A, Aalkjaer C, Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ Res* 2001; 88(8):810–815.
233. Perret J, Gros Lambert R, Crouzet G, Bonneton M, Fau R. Radiologic study of a recent case of hypoglossal artery. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 123(1):49–53. (In French)
234. Petrovic A, Abramovic M, Mihailovic D, Gligorijevic J, Zivkovic V, Mojsilovic M, et al. Multicolor counterstaining for immunohistochemistry – a modified Movat's pentachrome. *Biotech Histochem* 2011; 86(6):429–435.
235. Pinstein ML, Gerald B. Anomalous communication of the external carotid and vertebral arteries. Persistence of the proatlantal artery. *Radiology* 1976; 118(3):626. [http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/118.3.626?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/118.3.626?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
236. Povstyan OV, Gordienko DV, Harhun MI, Bolton TB. Identification of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein. *Cell Calcium* 2003; 33(4):223–239.
237. Prieto D, Buus CL, Mulvany MJ, Nilsson H. Neuropeptide Y regulates intracellular calcium through different signalling pathways linked to a Y(1)-receptor in rat mesenteric small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8):1689–6199.
238. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9(6):677–684.
239. Purkayastha S, Gupta AK, Varma R, Kapilamoorthy TR. Proatlantal intersegmental arteries of external carotid artery origin associated with Galen's vein malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(9):2378–2383.
240. Rajotte D, Arap W, Hagedorn M, Koivunen E, Pasqualini R, Ruoslahti E. Molecular heterogeneity of the vascular endothelium revealed by in vivo phage display. *J Clin Invest* 1998; 102(2):430–437.
241. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007.
242. Ratnov G. Extradural intracranial portion of carotid artery; a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1964; 10:66–73.
243. Regoli D, Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 1980; 32(1):1–46.
244. Rembold CM. Regulation of contraction and relaxation in arterial smooth muscle. *Hypertension* 1992; 20(2):129–137.

245. Renaudin C, Michoud E, Lagarde M, Wiernsperger N. Impaired microvascular responses to acute hyperglycemia in type I diabetic rats. *J Diabetes Complications* 1999; 13(1):39–44.
246. Ribatti D, Urbinati C, Nico B, Rusnati M, Roncali L, Presta M. Endogenous basic fibroblast growth factor is implicated in the vascularization of the chick chorioallantoic membrane. *Dev Biol* 1995; 170(1):39–49.
247. Risau W. Differentiation of the endothelium. *FASEB J* 1995; 9(10):926–933.
248. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11:73–91.
249. Risau W, Lemmon D. Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 1988; 125(2):441–450.
250. Roberts LA. Methylene blue stains some vascular smooth muscle cells in rabbit coronary arteries and arterioles. *Microvasc Res* 1991; 42(3):325–329.
251. Rosenblath W. Über die apoplektiforme, nicht embolische und vorwiegend unblutige Hirnerweichung und über "Arterio–capillary fibrosis". *Ztschr f klin Med* 1927; 106:482–527. (In German)
252. Rowan RA, Bevan JA. Distribution of adrenergic synaptic cleft width in vascular and nonvascular smooth muscle. In: Bevan JA, Maxwell JA, Fujiwara M, Shibata S, Toda N, Mohri K (eds) *Vascular neuroeffector mechanisms – IV*. Raven Press: New York, 1983; pp. 75–83.
253. Rücker M, Strobel O, Vollmar B, Roesken F, Menger MD. Vasomotion in critically perfused muscle protects adjacent tissues from capillary perfusion failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(2):H550–H558.
254. Rücker M, Vollmar B, Roesken F, Spitzer WJ, Menger MD. Microvascular transfer–related abrogation of capillary flow motion in critically reperfused composite flaps. *Br J Plast Surg* 2002; 55(2):129–135.
255. Ryan US, Ryan JW, Whitaker C, Chiu A. Localization of angiotensin converting enzyme (kininase II). II. Immunocytochemistry and immunofluorescence. *Tissue Cell* 1976; 8(1):125–145.
256. Sada T, Koike H, Ikeda M, Sato K, Ozaki H, Karaki H. Cytosolic free calcium of aorta in hypertensive rats. Chronic inhibition of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1990; 16(3):245–251.
257. Saeki N, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg* 1977; 46(5):563–578.

258. Sahlin C, Owman C, Chang JY, Delgado T, Salford LG, Svendgaard NA. Changes in contractile response and effect of a calcium antagonist, nimodipine, in isolated intracranial arteries of baboon following experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res Bull* 1990; 24(3):355–361.
259. Saito A, Shiba R, Yanagisawa M, Masaki T, Kimura S, Yamada K, Mima T, Shigeno T, Goto K. Endothelins: vasoconstrictor effects and localization in canine cerebral arteries. *Br J Pharmacol* 1991; 103(1):1129–135.
260. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348(6303):732–735.
261. Salom JB, Torregrosa G, Miranda FJ, Alabadí JA, Alvarez C, Alborch E. Effects of endothelin-1 on the cerebrovascular bed of the goat. *Eur J Pharmacol* 1991; 192(1):39–45.
262. Sato T, Sasaki T, Suzuki K, Matsumoto M, Kodama N, Hiraiwa K. Histological study of the normal vertebral artery – etiology of dissecting aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44(12):629–635.
263. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(7):1143–1151.
264. Schlote W, Gaus C. Histologic aspects from ruptured and nonruptured aneurysms. *Neurol Res* 1994; 16(1):59–62.
265. Schmeidel G. Die entwicklung der arteria vertebralis des menschen. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1933; 71:315–435. (In German)
266. Schmidt AW, Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor "families". *FASEB J* 1989; 3(11):2242–2249.
267. Schmidt JA. Periodic hemodynamics in health and disease. Springer, Heidelberg: Berlin, 1996.
268. Schmidt JA, Intaglietta M, Borgström P. Periodic hemodynamics in skeletal muscle during local arterial pressure reduction. *J Appl Physiol* 1992; 73(3):1077–1083.
269. Schmidt JA, Borgström P, Intaglietta M. Neurogenic modulation of periodic hemodynamics in rabbit skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1993; 75(3):1216–1221.
270. Scremin OU. Cerebral vascular system. In: Paxinos G, Mai JK (eds) The human nervous system, 2nd edn. Elsevier Academic Press: San Diego, 2004; pp. 1326–1337.
271. Seager JM, Clark AH, Garland CJ. Endothelium-dependent contractile responses to 5-hydroxytryptamine in the rabbit basilar artery. *Br J Pharmacol* 1992; 105(2):424–428.

272. Sekiguchi F, Shimamura K, Akashi M, Sunano S. Effects of cyclopiazonic acid and thapsigargin on electromechanical activities and intracellular Ca<sup>2+</sup> in smooth muscle of carotid artery of hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1996; 118(4):857–864.
273. Sercombe R, Verrecchia C, Philipson V, Oudart N, Dimitriadou V, Bouchaud C, et al. Histamine-induced constriction and dilatation of rabbit middle cerebral arteries in vitro: role of the endothelium. *Blood Vessels* 1986; 23(3):137–153.
274. Serini G, Valdembri D, Zanivan S, Morterra G, Burkhardt C, Caccavari F, et al. Class 3 semaphorins control vascular morphogenesis by inhibiting integrin function. *Nature* 2003; 424(6947):391–397.
275. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML et al. Failure of blood island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 1995; 376(6535):62–66.
276. Shawber CJ, Kitajewski I. Notch function in the vasculature: insights from zebrafish, mouse and man. *Bioessays* 2004; 26(3):225–234.
277. Shibata S, Cheng JB, Murakami W. Reactivity of isolated human cerebral arteries to biogenic amines. *Blood Vessels* 1977; 14(6):356–365.
278. Shimizu I, Miyazaki M, Toda N. Responsiveness to vasoconstrictor and dilator agents of senescent beagle cerebral arteries. *Jpn J Pharmacol* 1986; 41(4):541–544.
279. Schramm L, Honig CR, Bignall KE. Active muscle vasodilation in primates homologous with sympathetic vasodilation in carnivores. *Am J Physiol* 1971; 221(3):768–776.
280. Shutter JR, Scully S, Fan W, Richards WG, Kitajewski J, Deblandre GA, et al. Dll4, a novel Notch ligand expressed in arterial endothelium. *Genes Dev* 2000; 14(11):1313–1318.
281. Sims DE. The pericyte – a review. *Tissue Cell* 1986; 18(2):153–174.
282. Skalak TC, Price RC. The role of mechanical stresses in microvascular remodeling. *Microcirculation* 1996; 3(2):143–165.
283. Somlyo AP, Wu X, Lalker LA, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999; 134:201–234.
284. Spatz M, Stanimirovic D, Uematsu S, Roberts LJ 2nd, Bembry J, McCarron RM. Prostaglandin D<sub>2</sub> and endothelin-1 induce the production of prostaglandin F<sub>2α</sub>, 9α, 11β-prostaglandin F<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, and thromboxane in capillary endothelium of human brain. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49(4):789–793.

285. Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AI. Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19(7):715–721.
286. Stehbens WE. Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 1963; 8:272–285.
287. Stehbens WE. Pathology of the cerebral blood vessels. CV Mosby: St Louis, 1972.
288. Stewart–Lee AL, Burnstock G. Changes in vasoconstrictor and vasodilator responses of the basilar artery during maturation in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit differ from those in the New Zealand white rabbit. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(5):1147–1155.
289. Suttner N, Mura J, Tedeschi H, Ferreira ATM, Wen HT, de Oliveira E, Rhoton AL Jr. Persistent trigeminal artery: a unique anatomic specimen – analysis and therapeutic implications. *Neurosurgery* 2000; 47(2):428–434.
290. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms: origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg* 1978; 48(4):505–524.
291. Suzuki S, Nobechi T, Itoh I, Yakura M, Iwashita K. Persistent proatlantal intersegmental artery and occipital artery originating from internal carotid artery. *Neuroradiology* 1979; 17(2):105–109.
292. Suzuki Y, Satoh S, Ikegaki I, Asano T, Shibuya M, Sugita K, Lederis K, Rorstad O. Endothelin causes contraction of canine and bovine arterial smooth muscle in vitro and in vivo. *Acta Neurochir* 1990; 104(1–2):42–47.
293. Suzuki Y, Satoh S, Lederis K, Rorstad O. Cerebral vascular effects of peptide histidine methionine in canine and bovine species. *Pharmacology* 1991; 42(5):241–245.
294. Szdzyu D, Lehmann R. Hypoplastic distal part of the basilar artery. *Neuroradiology* 1972; 4(2):118–120.
295. Takase T, Tanabe H, Kondo A, Nonoguchi N, Tane K. Surgically treated aneurysm of the trunk of the persistent primitive trigeminal artery – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44(8):420–423.
296. Takayanagi T, Rennels ML, Nelson E. An electron microscopic study of intimal cushions in intracranial arteries of the cat. *Am J Anat* 1972; 133(4):415–429.
297. Tanaka H, Fujita N, Enoki T, Matsumoto K, Watanabe Y, Murase K, Nakamura H. Relationship between variations in the circle of Willis and flow rates in internal carotid and basilar arteries determined by means of magnetic resonance imaging with semiautomated lumen segmentation: Reference data from 125 healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(8):1770–1775.

298. Tanishima T. Cerebral vasospasm: comparison of contractile responses in isolated human and canine basilar arteries. *No To Shinkei* 1983; 35(4):323–329. (In Eng Abstract)
299. Thirstrup S, Nielsen–Kudsk JE. Effects of K<sup>+</sup> channel blockers on the relaxant action of dihydralazine, cromakalim and nitroprusside in isolated rabbit femoral arteries. *Eur J Pharmacol* 1992; 215(2–3):177–183.
300. Thoma R. Untersuchungen Über die Histogenese und Histo Mechanik Des Gefäßsystems. Ferdinand Enke: Stuttgart, 1893.
301. Thomsen AB, Kim S, Aalbaek F, Aalkjaer C, Boedtkjer E. Intracellular acidification alters myogenic responsiveness and vasomotion of mouse middle cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34(1):161–168.
302. Thurston G. Role of angiopoietins and Tie receptor tyrosine kinases in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003; 314(1):61–68.
303. Toda N. Responsiveness to potassium and calcium ions of isolated cerebral arteries. *Am J Physiol* 1974; 227(5):1206–1211.
304. Toda N. Potassium–induced relaxation in isolated cerebral arteries contracted with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Pflugers Arch* 1976; 364(3):235–242.
305. Toda N. Actions of bradykinin on isolated cerebral and peripheral arteries. *Am J Physiol* 1977; 232(3):H267–H274.
306. Toda N. Responses to prostaglandins H<sub>2</sub> and I<sub>2</sub> of isolated dog cerebral and peripheral arteries. *Am J Physiol* 1980; 238(2):H111–H117.
307. Toda N. Different responsiveness of a variety of isolated dog arteries to prostaglandin D<sub>2</sub>. *Prostaglandins* 1982a; 23(1):99–112.
308. Toda N. Mechanism of action of carbocyclic thromboxane A<sub>2</sub> and its interaction with prostaglandin I<sub>2</sub> and verapamil in isolated arteries. *Circ Res* 1982b; 51(6):675–682.
309. Toda N. Relaxant responses to transmural stimulation and nicotine of dog and monkey cerebral arteries. *Am J Physiol* 1982c; 243(2):H145–H153.
310. Toda N. Alpha adrenergic receptor subtypes in human, monkey and dog cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226(3):861–868.
311. Toda N. Reactivity in human cerebral artery: species variation. *Fed Proc* 1985; 44(2):326–330.
312. Toda N. Mechanism underlying responses to histamine of isolated monkey and human cerebral arteries. *Am J Physiol* 1990a; 258(2 Pt 2):H311–H317.

313. Toda N. Mechanisms of contracting action of oxyhemoglobin in isolated monkey and dog cerebral arteries. *Am J Physiol* 1990b; 258(1 Pt 2):H57–H63.
314. Toda N. Age-related changes in responses to nerve stimulation and catecholamines in isolated monkey cerebral arteries. *Am J Physiol* 1991; 260(5Pt 2):H1443–H1448.
315. Toda N, Ayajiki K, Toda H, Hatano Y, Okamura T. Mechanism underlying mannitol-induced relaxation in isolated monkey cerebral arteries. *Am J Physiol* 1992; 262(3 Pt 2):H897–H902.
316. Toda N, Fujita Y. Responsiveness of isolated cerebral and peripheral arteries to serotonin, norepinephrine, and transmural electrical stimulation. *Circ Res* 1973; 33(1):98–104.
317. Toda N, Inoue S, Bian K, Okamura T. Endothelium-dependent and independent responses to prostaglandin H<sub>2</sub> and arachidonic acid in isolated dog cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1988a; 244(1):297–302.
318. Toda N, Inoue S, Okamura T, Okunishi H. Mechanism underlying relaxations caused by prostaglandins and thromboxane A<sub>2</sub> analog in isolated dog arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988b; 11(3):354–362.
319. Toda N, Miyazaki M. Responses of isolated dog cerebral and peripheral arteries to prostaglandins after application of aspirin and polyphloretin phosphate. *Stroke* 1978; 9(5):490–498.
320. Toda N, Okamura T. Cerebral vasoconstrictor mediators. *Pharmacol Ther* 1993; 57(2–3):359–375.
321. Toda N, Okamura T. Cerebral vasodilators. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76(4):349–367.
322. Toda N, Okamura T, Miyazaki M. Heterogeneity in the response to vasoconstrictors of isolated dog proximal and distal middle cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1984; 106(2):291–299.
323. Toda N, Onoue H. Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha-induced contraction in isolated dog cerebral, coronary and mesenteric arteries soaked in excess potassium. *Jpn J Pharmacol* 1988; 47(2):204–207.
324. Triepel H. Das elastische Gewebe in der Wand der Arterien der Schadelhohle. *Anat Hefte* 1896; 7:189–214. (In German)
325. Trybus KM. Regulation of smooth muscle myosin. *Cell Motil Cytoskeleton* 1991; 18(2):81–85.
326. Tsai AG, Intaglietta M. Evidence of flowmotion induced changes in local tissue oxygenation. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 12(1):75–88.



327. Tubbs RS, Shoja MM, Salter EG, Oakes WJ. Cadaveric findings of persistent fetal trigeminal arteries. *Clin Anat* 2007; 20(4):367–370.
328. Tuthill CR. The elastic layer in the cerebral vessels: studies of newborn and of children. *Arch Neurol & Psychiat* 1931; 26(2):268–278.
329. Udvarhelyi GB, Lai M. Subarachnoid haemorrhage due to rupture of an aneurysm on a persistent left hypoglossal artery. *Br J Radiol* 1963; 36:843–847.
330. Uemura A, Ogawa M, Hirashima M, Fujiwara T, Koyama S, Takagi H, et al. Recombinant angiopoietin-1 restores higher-order architecture of growing blood vessels in mice in the absence of mural cells. *J Clin Invest* 2002; 110(11):1619–1628.
331. Unterberg A, Wahl M, Baethmann A. Effects of bradykinin on permeability and diameter of pial vessels in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4(4):574–585.
332. Unterberg A, Dautermann C, Baethmann A, Müller-Esterl W. The kallikrein-kinin system as mediator in vasogenic brain edema. Part 3: Inhibition of the kallikrein-kinin system in traumatic brain swelling. *J Neurosurg* 1986; 64(2):269–276.
333. Urquilla PR. Prolonged contraction of isolated human and canine cerebral arteries induced by uridine 5'-triphosphate. *Stroke* 1978; 9(2):133–136.
334. Ursino M, Cavalcanti S, Bertuglia S, Colantuoni A. Theoretical analysis of complex oscillations in multibranched microvascular networks. *Microvasc Res* 1996; 51(2):229–249.
335. Uski TK. Further characterization of the contraction-mediating prostanoid receptors in feline cerebral arteries. Effects of the thromboxane-receptor antagonist AH 23848. *Acta Physiol Scand* 1988; 133(4):519–524.
336. Uski TK, Andersson KE. Effects of prostanoids on isolated feline cerebral arteries. II. Roles of extra- and intracellular calcium for the prostaglandin F<sub>2</sub> alpha-induced contraction. *Acta Physiol Scand* 1984; 120(2):197–205.
337. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231(25):232–235.
338. Van Helden DF, Hosaka K, Imtiaz MS. Rhythmicity in the microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34(1–2):59–66.
339. Vanhoutte PM, Rimele TJ. Role of the endothelium in the control of vascular smooth muscle function. *J Physiol* 1982–1983; 78(7):681–686.
340. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48:307–320.

341. Van Kempen MJ, Johugmsa HJ. Distribution of connexin 37, connexin 40 and connexin 43 in the aorta and coronary artery of several mammals. *Histochem Cell Biol* 1999; 112(6):479–486.
342. Van Overbeeke JJ, Hillen B, Tulleken CAF. A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery. *J Anat* 1991; 176:45–54.
343. Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49(3):543–553.
344. Vasović L. The tenth vascular component in a rare form of the cerebral arterial circle of fetuses. *Cells Tissues Organs* 2004; 178(4):231–238.
345. Vasović LP. Reevaluation of the morphological parameters according to 11 different duplications of the fetal vertebral artery at prevertebral (V1) and intracranial (V4) parts. *Cells Tissues Organs* 2004; 176(4):195–204.
346. Vasović L, Milenković Z, Pavlović S. Comparative morphological variations and abnormalities of circles of Willis: A minireview including two personal cases. *Neurosurg Rev* 2002; 25(4):247–251.
347. Vasović Lj, Milenković Z. Funkcionalna i patološka anatomija karotidobazilarnih i karotidovertebralnih anastomoza. Sven: Niš, 2005.
348. Vasović LP, Jovanović ID, Ugrenović SZ, Andjelković ZP. Normal subtypes of the posterior part of the cerebral circle in human fetuses. *Surg Neurol* 2008; 70(3):287–294.
349. Vasović L, Trandafilović M, Jovanović I, Antović A, Stojanović J, Zdravković M, et al. An excess vessel in the posterior part of the human cerebral arterial circle (CAC): a case series. *BMC Neurol* 2010; 10:53. <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-10-53>
350. Von Holst H, Granström E, Hammarström S, Samuelsson B, Steiner L. Effect of leucotrienes C4, D4, prostacyclin and thromboxane A2 on isolated human cerebral arteries. *Acta Neurochir* 1982; 62(3–4):177–185.
351. Wahl M, Kuschinsky W. The dilatatory action of adenosine on pial arteries of cats and its inhibition by theophylline. *Pflugers Arch* 1976; 362(1):55–59.
352. Wahl M, Kuschinsky W. The dilating effect of histamine on pial arteries of cats and its mediation by H2 receptors. *Circ Res* 1979; 44(2):161–165.
353. Wahl M, Young AR, Edvinsson L, Wagner F. Effects of bradykinin on pial arteries and arterioles in vitro and in situ. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3(2):231–237.

354. Wahl M, Unterberg A, Whalley ET, Baethmann A, Young AR, Edvinsson L, et al. Cerebrovascular effects of bradykinin. In: Owman C, Hardebo JE (eds) Neural regulation of brain circulation. Elsevier: New York, 1986; pp. 419–430.
355. Walker AE, Allegre GW. Pathology and pathogenesis of cerebral aneurysms. *J Neuropathol Exp Neurol* 1954; 13(1):248–259.
356. Walmsley JG, Canham PB. Orientation of nuclei as indicators of smooth muscle cell alignment in the cerebral artery. *Blood Vessels* 1979; 16(1):43–51.
357. Walmsley JG. Vascular smooth muscle orientation in straight portions of human cerebral arteries. *J Microsc* 1983a; 131(Pt 3):361–375.
358. Walmsley JG. Vascular smooth muscle orientation in curved branches and bifurcations of human cerebral arteries. *J Microsc* 1983b; 131(Pt 3):377–389.
359. Wang H, Chen Z, Anderson D. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin–B2 and its receptor Eph–B4. *Cell* 1998; 93(5):741–753.
360. Watts SW, Traub O, Webb RC. Effects of ramipril on contractile oscillations in arteries from genetically hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1994; 16(6):881–898.
361. Webb RC. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ* 2003; 27(1–4):201–206.
362. Weinstein BM, Stemple DL, Driever W, Fishman MC. Gridlock, a localized heritable vascular patterning defect in the zebrafish. *Nat Med* 1995; 1(11):1143–1147.
363. Wendling WW, Harakal C. Effects of calcium antagonists on isolated bovine cerebral arteries: inhibition of constriction and calcium–45 uptake induced by potassium or serotonin. *Stroke* 1987; 18(3):591–598.
364. Whalley ET, Fritz H, Geiger R. Kinin receptors and angiotensin converting enzyme in rabbits basilar arteries. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1983; 324(4):296–301.
365. Whalley ET, Wahl M. Analysis of bradykinin receptor mediating relaxation of cat cerebral arteries in vivo and in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1983a; 323(1):66–71.
366. Whalley ET, Wahl M. The effect of kininase II inhibitors on the response of feline cerebral arteries to bradykinin and angiotensin. *Pflugers Arch* 1983b; 398(2):175–177.
367. Whalley ET, Amure YO, Lye RH. Analysis of the mechanism of action of bradykinin on human basilar artery in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 335(4):433–437.

368. White RP. Comparison of the inhibitory effects of antithrombin III, alpha 2-macroglobulin, and thrombin in human basilar arteries: relevance to cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7(1):68–73.
369. Wiesmann M, Yousry I, Seelos KC, Yousry TA. Identification and anatomic description of the anterior choroidal artery by use of 3D–TOF source and 3D–CISS MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22(2):305–310.
370. Wilkin JK. Periodic cutaneous blood flow during postocclusive reactive hyperemia. *Am J Physiol* 1986; 250(5 Pt 2):H765–H768.
371. Wilkinson IM. The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure. *Arch Neurol* 1972; 27(5):392–396.
372. Yamada Y, Kondo A, Tanabe H. Trigeminal neuralgia associated with an anomalous artery originating from the persistent primitive trigeminal artery – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46(4):194–197.
373. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332(6163):411–415.
374. Yasargil MG. *Microneurosurgery I*. Thieme: New York, 1984.
375. Yilmaz E, Ilgit E, Taner D. Primitive persistent carotid–basilar and carotid–vertebral anastomoses: a report of seven cases and a review of the literature. *Clin Anat* 1995; 8(1):36–43.
376. You J, Johnson TD, Marrelli SP, Mombouli JV, Bryan RM Jr. P2u receptor–mediated release of endothelium–derived relaxing factor/nitric oxide and endothelium–derived hyperpolarizing factor from cerebrovascular endothelium in rats. *Stroke* 1999; 30(5):1125–1133.
377. Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. *J Neurosurg* 1982; 56(4):475–481.
378. Zhao G, Adebisi A, Blaskova E, Xi Q, Jaggar JH. Type 1 inositol 1,4,5–trisphosphate receptors mediate UTP–induced cation currents, Ca<sup>2+</sup> signals, and vasoconstriction in cerebral arteries. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(5):C1376–C1384.
379. Zhong TP, Childs S, Leu JP, Fishman MC. Gridlock signaling pathway fashions in the first embryonic artery. *Nature* 2001; 414(6860):216–220.
380. Zimmerman BG. Comparison of sympathetic vasodilator innervation of hindlimb of the dog and cat. *Am J Physiol* 1968; 214(1):62–66.

## БИОГРАФИЈА

Милена Трандафиловић је рођена 24. 11. 1983. године у Књажевцу. Медицински факултет у Нишу, одсек медицина, уписала је 2002. године, где је и дипломирала 2009. године. Исте године на Медицинском факултету у Нишу уписала је Докторске академске студије, програм Молекуларна медицина.

Милена Трандафиловић се дужи низ година бави научноистраживачким радом базираном на Институту за анатомију Медицинског факултета у Нишу. Студентским радовима представљала је Медицински факултет у Нишу на 5 националних и 9 међународних конгреса студената медицине и младих лекара. Њени ауторски радови и један коауторски рад били су награђени као најквалитетнији радови у сесији (*2nd International Medical Students' Congress in Novi Sad, 2007.*; 50. Конгрес студената биомедицинских наука Србије са интернационалним учешћем, 2009.; *4th International Medical Students' Congress in Novi Sad, 2009.*). Добитник је Повеље Српског анатомског друштва – Секције за клиничку и примењену анатомију, која је додељена као прва награда за најбољи студентски рад из области анатомије, хистологије и морфологије "Др Јован Андрејевић Јолес" за 2007. годину. Током целог периода рада на Институту за анатомију, њена истраживања била су усмерена ка истраживању варијација и ретких облика крвних судова на бази мозга човека. Током истраживачког рада, остварила је блиску сарадњу са Заводом за судску медицину у Нишу.

Истраживачки рад започела је као полазник програма Регионалног центра за таленте Бор и програма Биологија у Истраживачкој станици Петница, где је данас повремено ангажована као стручни сарадник. Била је полазних Јесење школе епигенетике на Хумболдт Универзитету у Берлину (2007.), 7. Међународне школе масене спектрометрије (2012.) и Друге Петничке школе микроскопије (2014.). Поље истраживања које се односи на морфологију васкуларног система, проширила је 2009. године једномесечним истраживањем у Лабораторији за кардиоваскуларну фармакологију Института за фармакологију и експерименталну токсикологију на Медицинском факултету Универзитета у Љубљани у оквиру пројекта *Potent vasodilatory activity of non-ethanol fraction from vine in isolated rat aorta*. Сарадњу са истом лабораторијом наставила је касније и као истраживач на билатералном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и *Ministrstva za znanost in visoko šolstvo Republike Slovenije*: Морфолошка, функционална, генетска обележја и фармаколошка евалуација прекобројних артерија у хуманом можданом артеријском прстену: евалуација и поређење са животињским моделом (2012–2014., бр. 651-03-1251/2012-09/49). Од 2011. године, истраживач је на пројекту Министарства науке и просвете Републике Србије: Превентивни, терапијски и етички приступ у претклиничким и клиничким истраживањима гена и модулятора редокс ћелијске сигнализације у имунском, инфламаторном и пролиферативном одговору ћелије (бр. ИИИ 41018).

У сарадњи са студентима медицине, остварила је 10 менторских и коменторских радова на Медицинском факултету у Нишу и у Љубљани. Један од тих радова награђен је Прешерновом наградом Медицинског факултета у Љубљани за 2013. годину.

У периоду 2011–2013. год. била је запослена као истраживач на пројекту ИИИ 41018, а од 2013. год. ради на Институту за анатомију Медицинског факултета у Нишу.

Милена Трандафиловић је члан *IFMSA–Србија (International Federation of Medical Students' Associations)*, Српског лекарског друштва, Српског анатомског друштва и *MENSA–e International*. Била је стипендиста Фондације за развој научног и уметничког подмлатка (2000–2011. године).

**Прилог 1.** Изјаве аутора докторске дисертације

**Изјава 1.**

**ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ**

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**Морфолошка својства и *in vitro* васкуларна реактивност прекобројне артерије у задњем сегменту артеријског прстена мозга код хуманог кадавера**

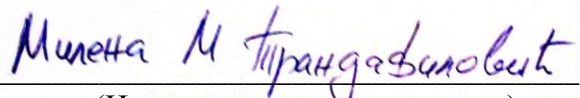
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивала на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредила ауторска права, нити злоупотребила интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



(Име, средње слово и презиме)

**Изјава 2.**


**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: **Морфолошка својства и *in vitro* васкуларна реактивност прекобројне артерије у задњем сегменту артеријског прстена мозга код хуманог кадавера**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:



(Име, средње слово и презиме)

### Изјава 3.

#### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку "Никола Тесла" да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

**Морфолошка својства и *in vitro* васкуларна реактивност прекобројне артерије у задњем сегменту артеријског прстена мозга код хуманог кадавера**

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*), за коју сам се одлучила.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

  
\_\_\_\_\_  
(Име, средње слово и презиме)