

УДК 616.831-005,4-092.9:[6169.61:615.017]

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЧКИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ВЫСОКОГОРЬЕ

*Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, Н.В. Тимушкина, Л.Д. Даниярова*

Целью работы явилось выяснение характера действия второго поколения производного сульфонилмочевины – глибенкламида на ремоделирование почек при ишемии головного мозга в условиях высокогорья. Результаты лечения и исход цереброваскулярных нарушений зависят не только от характера и тяжести повреждения мозга, но и от перкуссивных изменений внутренних органов, в частности такого “шокового органа”, как почки. Установлено снижение положительного эффекта препарата на ремоделирование кровеносных сосудов почечных телец и мочевых канальцев почек при ишемии головного мозга в высокогорье по сравнению с данными, полученными в обычных условиях.

*Ключевые слова:* высокогорье; ишемия головного мозга; глибенкламид; почка; нефрон; кровеносные сосуды.

## БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА ЦЕРЕБРАЛДЫК ПАТОЛОГИЯДА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН БӨЙРӨКТҮ РЕМОДЕЛДӨӨГӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Бул эмгектин максаты экинчи муундагы туунду сульфонил мочевины – глибенкламиддин бийик тоолуу шартта мээнин ишемиясында бөйрөктү ремоделдөөгө тийгизген таасирин аныктоо болуп эсептелет. Дарылоонун натыйжасы жана мээнин церебралдык васкулярдык бузулууларынын жыйынтыгы мээнин жабыркашынын мүнөзүнөн жана татаалдыгынан гана эмес, ошондой эле ички органдардагы өзгөрүүлөрдөн, тактап айтканда бөйрөктөгү өзгөрүүлөргө көз каранды болот. Кадимки шарттарда алынган маалыматтарга салыштырганда, бийик тоолуу шартта мээнин ишемиясында бөйрөктүн кан тамырларын жана заара каналдарын ремоделдөөдө препараттын оң таасири төмөндөгөндүгү аныкталды.

*Түйүндүү сөздөр:* бийик тоолуу шартта; мээнин ишемиясы; глибенкламид; бөйрөк; нефрон; кан тамырлары.

## THE EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON KIDNEY REMODELING IN CEREBRAL PATHOLOGY IN HIGHLANDS

*Yu.Kh-M. Shidakov, G.I. Gorochova, N.V. Timushkina, L.D. Daniyarova*

The aim of the work was to clarify the nature of the action of the second generation of sulfonylurea derivative – glibenclamide on renal remodeling in cerebral ischemia (CI) in high mountains. The results of treatment and the outcome of cerebrovascular disorders depend not only on the nature and severity of brain damage, but also on percussive changes in the internal organs, in particular, such a "shock organ" as the kidneys. A decrease in the positive effect of the drug on the remodeling of blood vessels of renal cells and renal tubules in CI in the highlands, compared with the data obtained under normal conditions.

*Keywords:* highlands; cerebral ischemia; glibenclamide; kidney; nephron; blood vessels.

**Введение.** Глибенкламид – представитель второго поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ) – с 1969 г. успешно используется для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, а с 2001 г. внедрен в неврологическую практику. Механизм действия препарата при СД 2-го типа изучен довольно подробно. Он блокирует АТФ-зависимые

калиевые каналы ( $K^+$ -АТФ-каналы), расположенные на плазматической мембране  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Прекращение поступления калия приводит к деполяризации мембраны и притоку ионов  $Ca^{++}$  через потенциалзависимые кальциевые каналы. Повышение внутриклеточного содержания кальция посредством активации

кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II стимулирует экзоцитоз секреторных клеток с инсулином, в результате чего гормон поступает в межклеточную жидкость и кровь [1]. Глибенкламид обладает самым высоким сродством к рецепторам сульфонилмочевины на  $\beta$ -клетки и самым выраженным сахароснижающим эффектом в классе ПСМ [2].

Нейропротективное действие глибенкламида объясняется его способностью блокировать неселективные  $Ca^{++}$  и АТФ-зависимые катионные каналы (NCCa – АТФ-каналы) астроцитов, которые при гипоксии мозга расширяются. Через эти каналы в астроциты поступают ионы натрия и воды, что приводит к их набуханию (отеку). Приток натрия в клетки вызывает приток натрия и воды в окружающую ткань. Это повышает внутричерепное давление, онкотически вызывает смерть нейронов и отек мозга. Функция NCCa – АТФ-каналов регулируется белками-рецепторами и может быть заблокирована глибенкламидом, что предотвращает развитие отека мозга, гибель нейронов и смерть экспериментального животного [3, 4].

Таков механизм лечебного эффекта глибенкламида при СД 2-типа и церебральной патологии в обычной среде обитания животных и человека. В то же время вопрос о возможности применения препарата в качестве нейропротективного средства в условиях высокогорной гипоксии остается открытым.

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Международной академии традиционной и экспериментальной медицины Минздрава Кыргызской Республики Ю.Х.-М. Шидаков) в рамках Программы развития Кыргызско-Российского Славянского университета разрабатывает проект “Высокогорная травматология: лечение и профилактика осложнений”. Одним из направлений проекта является выяснение особенностей действия глибенкламида на внутренние органы при ишемии головного мозга (ИГМ) в условиях высокогорья. Дело в том, что клиника, результаты лечения и исход цереброваскулярных нарушений зависит не только от характера и тяжести повреждения мозга, но и от реперкусивных изменений внутренних органов, в частности такого “шокового органа”, как почки. Известно также, что внепанкреатические висцеральные эффекты препарата в горных условиях остаются неизученными.

**Целью** настоящего сообщения является изложение результатов исследования действия глибенкламида на ремоделирование почки при ИГМ в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

**Материал и методы.** Работа выполнена на крысах массой  $m = 230\text{--}250$  г, которые составили 2 группы: первая – с ИГМ; вторая – с ИГМ + глибенкламид. ИГМ моделировалась двусторонней окклюзией общих сонных артерий на перевале Туя-Ашуу (3200 м над уровнем моря), а глибенкламид вводился в дозе  $10$  мкг/кг *per os*. Через трое суток после моделирования ИГМ крыс выводили из опыта. Кровеносные сосуды инъецировались черной тушью на 10%-ном нейтральном формалине в разведении 1:4. После макроскопического обследования проводился забор материала для изготовления гистологических срезов, которые окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Препараты описывались под световым микроскопом “OlympusBx40” с одновременной серийной фотосъемкой и протоколированием.

#### **Результаты.**

**1. Ремоделирование почки здорового животного в высокогорье.** По своей сути, паренхима почки состоит из сети кровеносных сосудов и экскреторного дерева, которые претерпевают ряд адаптивных изменений под действием высокогорной среды обитания. Так, скорость объемного кровотока в почке собаки на перевале Туя-Ашуу ускоряется от  $248,5 \pm 32,5$  до  $322,9 \pm 87,1$  мл/(мин  $\times$  100 г) [5]. Это приводит к гемодинамической перестройке кровеносного русла почки, начиная с дуговых артерий. Возросший почечный кровоток сопрягается с расширением просвета дуговых артерий, что необходимо для реализации их распределительной функции. Именно на уровне дуговых артерий создается общий кровяной бассейн, от которого до 90 % почечного кровотока по междольковым артериям распределяется в корковом веществе почки. Возросшая функциональная нагрузка по распределению кровотока в корковом веществе почки в условиях высокогорья отражается прежде всего на внутренней оболочке дуговых артерий, где отмечается более выраженное, чем в норме, проявление дополнительных эластических мембран.

Несомненно, ускорение объемного кровотока требует перестройки перемежающейся активности нефронов, следовательно, – междольковых артерий и приносящих артериол сосудистого клубочка, что сопрягается с полным выключением клубочков из циркуляции в одних участках и гиперемией их – в других участках коркового вещества почки (рисунк 1).

С высокой объемной скоростью почечного кровотока детерминировано повышение диуреза, который отмечается у человека в первые дни пребывания на больших горных высотах и является одним из факторов дегидратации организма. Говоря иначе, повышение диуреза в горах является

результатом ускорения объемной скорости почечного кровотока, воздействия централизации кровообращения в условиях гипоксической гипоксии [6, 7]. Причем, если централизация кровообращения содействует одним органам (мозг, сердце, легкие и др.) в борьбе за кислород [8], то почкам это помогает удалять из организма ненужные субстраты.

Чрезвычайное увеличение почечного кровотока могло отрицательно сказаться на сосудистых клубочках почечных телец, но этого не происходит благодаря усилению функции шунтов Труэта по которым совершается избыточный сброс крови, минуя почечные тельца. Это одно из проявлений адаптационного характера ремоделирования кровеносного русла почки у здорового организма, который не переходит в разряд патологии.

Повышенный диурез в условиях высокогорья может быть следствием усиленной фильтрации крови через фильтрационный барьер из капилляров сосудистого тельца, либо ослабления реабсорбции воды и других полезных для организма субстратов в праксимальном канальце петли Генле. Решение этого вопроса упирается в проблему регуляции функции почек в условиях высокогорья, которая по сей день остается открытой.

**2. Ремоделирование почки на фоне ИГМ в высокогорье.** На третий день пребывания собак на перевале Туя-Ашуу объемная скорость кровотока в головном мозге составляет  $66,2 \pm 3,6$  мл (мин  $\times 100$  г), что достоверно не отличается от исходных данных, полученных в предгорье ( $61,2 \pm 6,9$  мл (мин  $\times 100$  г)). Аналогичные данные получены в условиях высокогорья у человека и у крысы [5]. Несмотря на незначительное ускорение мозгового кровотока, оно обеспечивает адекватное снабжение органа кислородом в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. Другая ситуация складывается после отключения в наших опытах каротидной системы кровоснабжения мозга. В этих условиях вертебробазилярная система не справляется с доставкой кислорода нейронам, – нарушается их регуляторная функция.

В результате ремоделирование кровеносного русла и экскреторного дерева почек приобретает патологические черты, что может быть сопряжено с извращением централизации кровообращения [9]. Суть его заключается в децентрализации кровообращения при моделировании патологических состояний в условиях высокогорной гипоксической гипоксии, которая сказывается на кровоснабжении почки при ИГМ. Так, отмечается спазм ветвей первого порядка почечной артерии и отходящих от них междольковых артерий с пропитыванием стенки белковым инфильтратом. Ядра мышечной оболочки приобретают хаотичное расположение,

а эндотелиальной – радиарное и выступают в просвет сосудов (рисунок 2). Сопровождающие их вены содержат сепарированную кровь (рисунок 3). Дуговые артерии и вены слабо заполняются контрастной массой. На этом фоне междольковые сосуды хорошо заполняются контрастной массой и выглядят делатированными. Перитубулярная капиллярная сеть сгущается и создает картинку гиперваскуляризации коркового вещества почки. Это, скорее, структурное выражение гиперемии и застоя, нежели ускорения почечного кровотока, что ни одно и то же. Замена ускоренного почечного кровотока на застойную гиперемию означает начало перехода адаптивных реакций в разряд компенсаторных, если не патологических (рисунок 4).

Особое внимание привлекают гиперемия сосудистых клубочков, разрывы капиллярных петель, появление форменных элементов в мочевом пространстве. Одновременно отмечается нарушение целостности висцерального и огрубление париетального листков капсулы Шумлянско – Боумена (рисунок 5). Так начинается ремоделирование экскреторного дерева почки.

Отдельные проксимальные извитые канальцы лишаются щеточной каемки, что снижает их реабсорбционную поверхность. Аналогичные изменения претерпевают и толстые нисходящие сегменты петли Генле. В дистальных прямых и извитых канальцах изредка встречается слушивание эпителицитов в просвет, что может привести к нарушению их натрийсберегающей функции. Проходящие по мозговым лучам и пирамидам собирательные канальцы расширены и содержат в просвете оптически плотную примесь. Протоки Беллини и отверстия решетчатого поля часто теряют прозрачность просвета (рисунок 6).

Основой адаптации органов и систем является единство гомеоморфоза и гомеокинеза. Нарушение единства кровеносного русла и экскреторного дерева при ИГМ – признак нарушения процессов адаптации, наблюдаемых у здоровых животных. В целом, структурные изменения кровеносной и мочевыделительной систем являются морфологической основой нарушения образования и выведения мочи. Установленное снижение прозрачности просвета мочевых канальцев, протоков Беллини и отверстий решетчатого поля демонстрирует нарушение качества и состава мочи.

**3. Влияние глибенкламида на ремоделирование почки при ИГМ в высокогорье.** Отсутствие литературных предпосылок о характере действия глибенкламида на организм в условиях высокогорной местности, исключало прогнозирование результатов в предпринятых нами экспериментах. Эффект препарата мог оказаться как положительным,

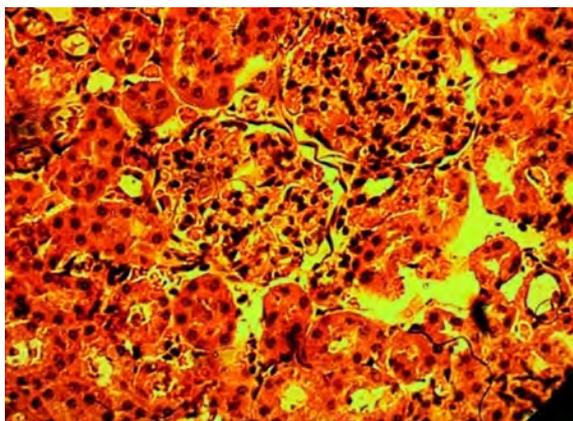


Рисунок 1 – Гиперемия сосудистых клубочков.  
Заливка в парафин × 400

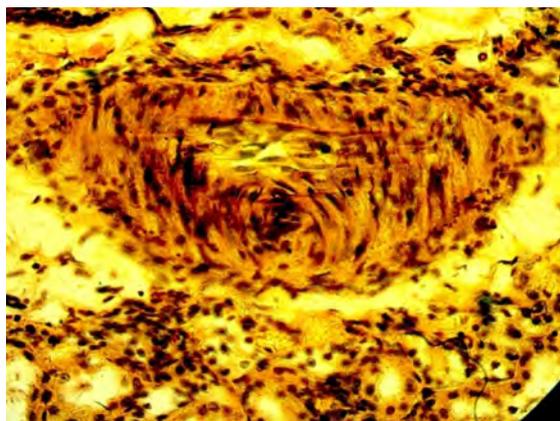


Рисунок 2 – Спазмированная долевая артерия  
почки с отежной стенкой. Заливка в парафин × 400

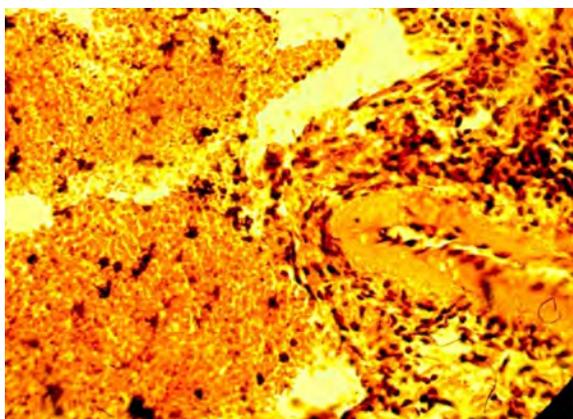


Рисунок 3 – Сепарация крови в долевой вене почки.  
Заливка в парафин × 400

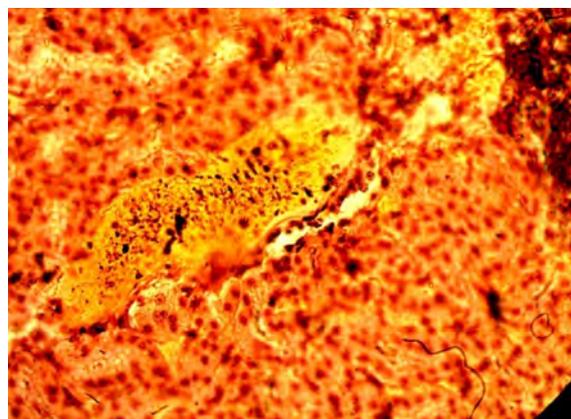


Рисунок 4 – Междольковая вена, заполненная кровью  
и инъекционной массой. Заливка в парафин × 400

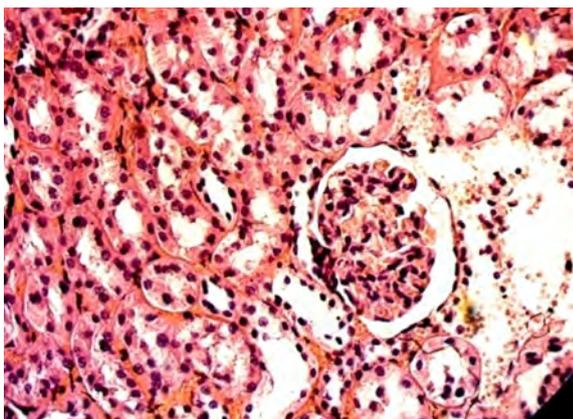


Рисунок 5 – Форменные элементы крови в просвете  
мочевого пространства. Заливка в парафин × 400

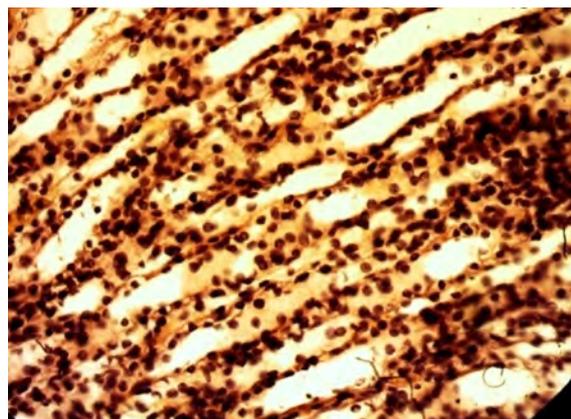


Рисунок 6 – В просвете Беллини отмечается примесь  
в моче. Заливка в парафин × 400

так и отрицательным. Действительно, действие препарата зависит от уровня деления артерий, слияния вен и экскреторного дерева почек.

В отличие от данных предыдущих серий опытов, не отмечается спазма ветвей первого порядка и междольковых артерий. Они, как правило, заполнены на гистологических препаратах кровью, на просветленных – инъекционной массой. Каких-либо структурных повреждений сосудистой стенки не отмечается. В то же время наблюдается паравазальная полиморфноклеточная инфильтрация (рисунок 7). Большинство дуговых артерий находятся в состоянии дилатации, полнокровия, меньшинство – в состоянии спазма. Междольковые артерии и приносящие артериолы, расположенные ближе к поверхности почки, по диаметру уступают таковым в зоне промежуточных и около мозговых нефронов. В соответствии с этим в поверхностных почечных тельцах наблюдается уменьшение размеров сосудистых клубочков, расширение мочевого пространства, сужение просвета проксимальных и дистальных канальцев, слущивание эпителиоцитов. Напротив, в промежуточных и около мозговых нефронах встречаются чрезвычайно гиперемизированные сосудистые клубочки, изредка кровоизлияния вокруг почечных телец.

В отличие от артериального, все звенья венозного русла находятся в состоянии дилатации, полнокровны, часто отмечается сепарация крови в их просвете (рисунок 8). Особенно отчетливо полнокровие проявляется в синусоидальных и прямых венах. В редких случаях наблюдается пристеночная адгезия форменных элементов крови.

Вокругканальцевая капиллярная сеть хорошо заполнена кровью или инъекционной массой, сгущается по мере увеличения диаметра мочевых канальцев. Особенно это заметно на уровне про-

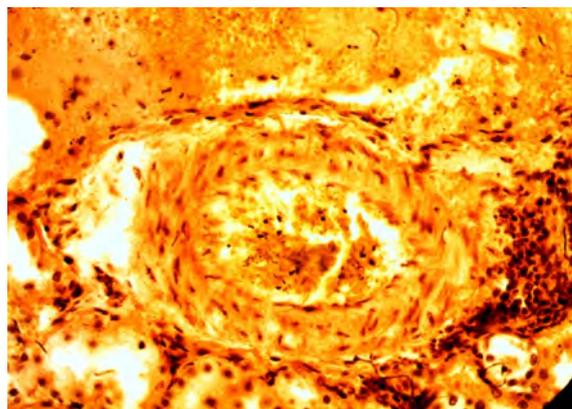


Рисунок 7 – Полиморфно-клеточная инфильтрация вокруг долевой артерии почки. Заливка в парафин × 400

токов Беллини и их отверстий на решетчатом поле (рисунок 9).

Наряду с кровеносной системой ремоделирование затрагивает и различные звенья экскреторного дерева, начиная с капсулы Шумлянско-го – Боумана. Часто висцеральный листок капсулы более интенсивно, чем обычно, воспринимает красители, а париетальный – утолщается, становится оптически плотным. Проксимальный извитой каналец, толстый нисходящий сегмент петли Генле отличаются сгущением щеточной каемки, особенно у промежуточных и около мозговых нефронов.

Несомненно, отмеченные изменения являются структурной основой гиперфункции фильтрационного барьера и проксимального канальца нефрона. Поперечный срез тонкого сегмента петли Генле слабо выявляется под световым микроскопом на фоне других структур почечной паренхимы. Толстые восходящие канальца петли Генле характери-

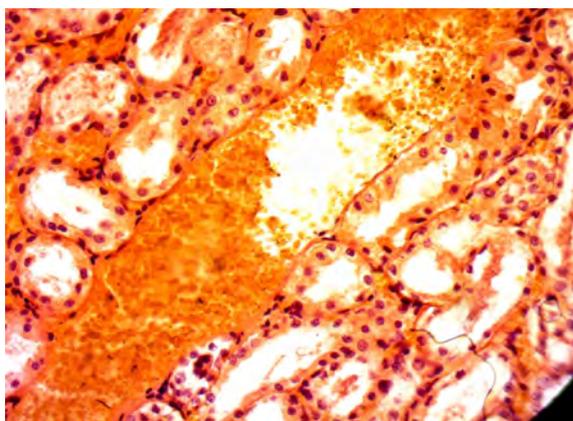


Рисунок 8 – Сепарация крови в просвете долевой вены почки. Заливка в парафин × 400

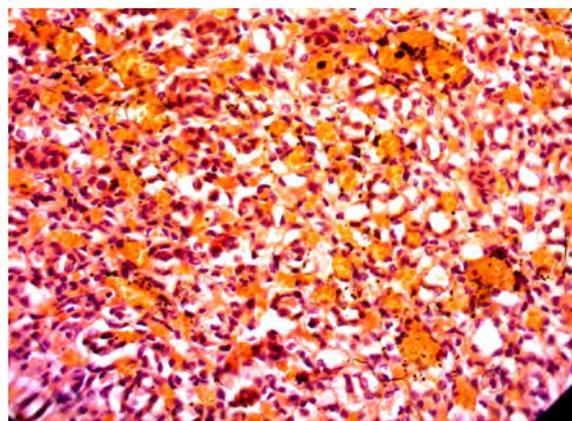


Рисунок 9 – Гиперемия вокруг протоков Беллини почки. Заливка в парафин × 400

зуются широким просветом, истонченной стенкой, слушиванием эпителиоцитов, что отражается на выводе хлора и натрия из крови в интерстиций почек.

В целом анализ фактов относительно влияния глибенкламида на ремоделирование кровеносного русла и экскреторного дерева почки при ИГМ в высокогорье позволяет считать их компенсаторно-приспособительными. По крайней мере, это способствует сохранению в коре почки изотонических, в мозговом веществе – гиперосмотических условий, несмотря на возможные колебания антидиуритического гормона в крови при ИГМ.

#### **Литература**

1. Glibenclamide for the Treatment of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Источник. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4394459/>
2. *Lebovitz H.E.* Insulin Secretagogues: oldandnew // *Diabetes Rev.* 1999. Vol. 7. № 3. P. 139–153.
3. *Chen M., Simard J.M.* Cell Swelling and a internal  $Ca^{++}$  and ATF in native active astrocytos from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
4. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitcheko L., Tymbalyuk., N., Wed G.A., Gerzanich V.* Meliates cerebral edema artheroschemie stroke // *Nat. Mel.* April. 2006. Vol. 12. № 3. P. 433–440.
5. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная кардиология / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркобаатов, Ф.А. Текеева. Бишкек: Бийиктик, 2001. 228 с.
6. *Нарбеков О.Н.* Высокогорное легочное сердце / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Кыргызстан, 1991. 240 с.
7. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 226 с.
8. *Барбашова З.И.* Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы / З.И. Барбашова. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 215 с.
9. *Тимушкина Н.В.* Система микроциркуляции в условиях высокогорья / Н.В. Тимушкина // *Здравоохранение Киргизии.* 1986. № 3. С. 22–25.