

УДК 612.345(23.03):616.831-005.4-03

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРЕДГОРЬЕ И ВЫСОКОГОРЬЕ

Ю.Х.-М. ШИДАКОВ, Г.И. ГОРОХОВА, О.В. ВОЛКОВИЧ, С.С. САТИЕВ

Приведены сведения об отличиях гистофизиологии поджелудочной железы в низкогорье и высокогорье. Излагаются результаты исследования ремоделирования поджелудочной железы при ишемии головного мозга. Показано, что структурно-функциональные образования поджелудочной откликаются на глибенкламид в высокогорье более активно, чем в предгорье. Однако оценить значение этих данных в аспекте сано- либо патогенеза не представляется возможным.

*Ключевые слова:* глибенкламид; ишемия головного мозга; гистофизиология поджелудочной железы; предгорье; высокогорье.

---

## ТОО ЭТЕГИНДЕ ЖАНА БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА БАШ МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫНДА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН УЙКУ БЕЗДИ КАЙРА МОДЕЛДӨӨГӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Ю.Х.-М. ШИДАКОВ, Г.И. ГОРОХОВА, О.В. ВОЛКОВИЧ, С.С. САТИЕВ

Бул макалада жапыз тоодо жана бийик тоолуу шартта уйку бездин гистофизиологиясынын айырмачылыктары жөнүндө маалыматтар берилди. Баш мээнин ишемиясында уйку безди кайра моделдөөнү изилдөөнүн жыйынтыктары көрсөтүлдү. Тоо этегине караганда бийик тоолуу шартта уйку бездин түзүмдүк-функционалдык өзгөрүшүнө глибенкламиддин таасири бир кыйла активдүү. Бирок бул маалыматтардын маанисин сано- же патогенездин аспектисинде баалоого мүмкүн эмес.

*Түйүндүү сөздөр:* глибенкламид; баш мээнин ишемиясы; уйку бездин гистофизиологиясы; тоо этеги; бийик тоолуу шарт.

---

## INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON THE REMODELING OF THE PANCREAS IN THE BRAIN ISCHEMIA IN THE FOOTHILLS AND HIGH ALTITUDES

Yu.Kh.-M. Shidakov, G.I. Gorokhova, O.V. Volkovich, S.S. Satiev

Information is given on the differences in the histophysiology of the pancreas in the lowlands and highlands. The results of a study of pancreatic remodeling in cerebral ischemia are presented. It was shown that the structural and functional formations of the pancreas respond more actively to glibenclamide in the highlands than in the foothills. However, it is not possible to assess the significance of these data in terms of sano-pathogenesis.

*Keywords:* glibenclamide; cerebral ischemia; histophysiology of the pancreas; foothills; highlands.

**Введение.** Глибенкламид – «золотой стандарт» во многих странах мира в терапии сахарного диабета 2-го типа с 1969 г. [1, 2]. С 1970 г. по настоящее время проводятся фундаментальные исследования кардиоваскулярных [3–6], а с 2001 г. – нейротропных [7–10] эффектов препарата в обычной среде обитания человека и животных. В то же время остаются без внимания исследователей особенности фармакокинетики и фармадинамики глибенкламида в экстремальной среде, в том числе и высокогорной.

Только в научных публикациях сотрудников Лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Международной академии традиционной и экспериментальной медицины при Минздраве Кыргызской Республики Ю.Х.-М. ШИДАКОВ) приводятся данные о влиянии глибенкламида на ремоделирование ряда органов при ишемии и травме головного мозга в предгорье и высокогорье, полученные в ходе разработки проекта «Высокогорная травматология: лечение и профилактика осложнений» в рамках

Таблица 1 – Серии и группы опытов

Серия опытов		
предгорная		высокогорная
Группа опытов	1. Здоровые крысы	1. Здоровые крысы, побывавшие в высокогорье
	2. Крысы с ишемией головного мозга	2. Крысы с ишемией головного мозга в высокогорье
	3. Крысы с ишемией головного мозга на фоне применения глибенкламида	2. Крысы с ишемией головного мозга на фоне применения глибенкламида

Программы развития Кыргызско-Российского Славянского университета. Настоящее сообщение является продолжением этих публикаций.

**Актуальность.** 2/3 суши Земли занимают горы, где постоянно либо временно обитают миллионы человек, которые, как и население равнин, страдают цереброваскулярными нарушениями. При этом вопрос об особенностях лечения и профилактики осложнений ишемии головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии на повестке дня не ставился. Так, если известно, что глибенкламид на равнине предотвращает отек мозга при его ишемии и снижает смертность экспериментальных животных и больных, то эффект применения препарата при нарушениях церебрального кровообращения в условиях высокогорья остается открытым.

Учитывая, что на больших горных высотах острый отек головного мозга встречается даже у здорового человека [11] не трудно представить возможность этого грозного осложнения у субъектов с проблемами церебрального кровообращения. Отсюда возникает настоятельная необходимость разработки способов профилактики развития отека мозга при сочетании циркуляторной гипоксии на фоне высокогорной гипоксической гипоксии. Это, с одной стороны, с другой – эффективность лечения и исход ишемии головного мозга зависят от реперкуссивного ремоделирования жизненно важных внутренних органов. Поэтому проблема, которой посвящено данное сообщение, заслуживает теоретический интерес и отвечает запросам практической горной травматологии.

**Целью** сообщения является изложение результатов исследования влияния глибенкламида на ремоделирование поджелудочной железы при ишемии головного мозга в условиях предгорья (г. Бишкек, 760 м над ур. моря) и высокогорья (пер. Туя-Ашуу, 3200 м над ур. моря).

**Материал и методы.** Исследование выполнено на белых беспородных лабораторных крысах-самцах весом 200–250 г в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными Министерством здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г № 708Н,

и принципами гуманности, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЭС). Животные составляли две серии опытов по три группы (таблица 1).

Ишемия головного мозга (ИГМ) моделировалась билатеральной окклюзией общих сонных артерий под общим наркозом (калипсол 0,6 мл/в/м). Через трое суток животных выводили из эксперимента. Кровеносные сосуды части животных инъецировали взвесью черной туши на 10%-м нейтральном формалине в разведении 1:4 через брюшную аорту. Затем производился забор материала для изготовления просветленных и гистологических препаратов по общепринятым методикам. Просветленные и гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus Vx40 (Япония)

#### Результаты и обсуждение.

##### 1. Гистофизиология поджелудочной железы здоровой крысы

1.1. В обычной среде обитания единого представления о топографии и внешней форме поджелудочной железы крысы не существует. Не вдаваясь в рассуждения по этому поводу, перейдем к описанию результатов собственных исследований. Поджелудочная железа крысы состоит из отдельных уплощенных участков, которые располагаются интраперитонеально. В свою очередь, участки делятся на доли, разделенные между собой соединительно-ткаными прослойками (рисунок 1). Доли слагаются из экзогенных и эндогенных компонентов.

Экзогенный компонент состоит из ацинусов, состоящих из клеток пирамидальной формы. Основание клетки располагается к периферии, а вершины – к центру ацинуса. У основания локализируются округлые ядра. Цитоплазма содержит гранулы зимогена. В центре ацинусов располагаются центрацинозные клетки, принимающие участие в построении вставочных выводных протоков поджелудочной железы. Таким образом, экзокринный компонент поджелудочной железы построен по типу сложной альвеолярной железы, продуцирующей белковый секрет.

Эндокринный компонент поджелудочной железы представлен островками Лангерганса. В сос-

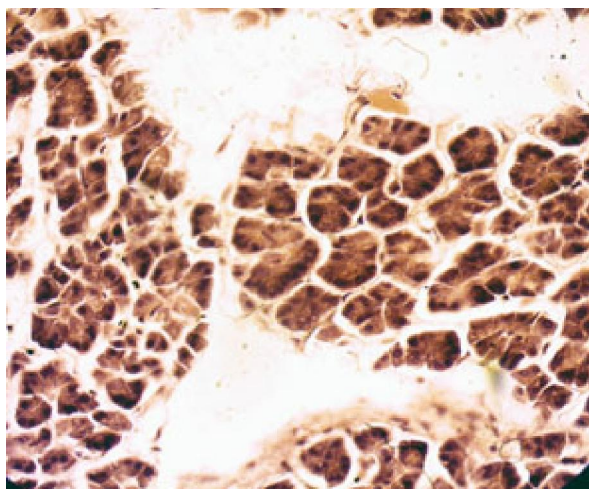


Рисунок (микрофото) 1 – Поджелудочная железа здоровой крысы, состоящая из отдельных уплощенных участков, разделенных между собой соединительнотканными прослойками. Заливка в парафин,  $\times 400$

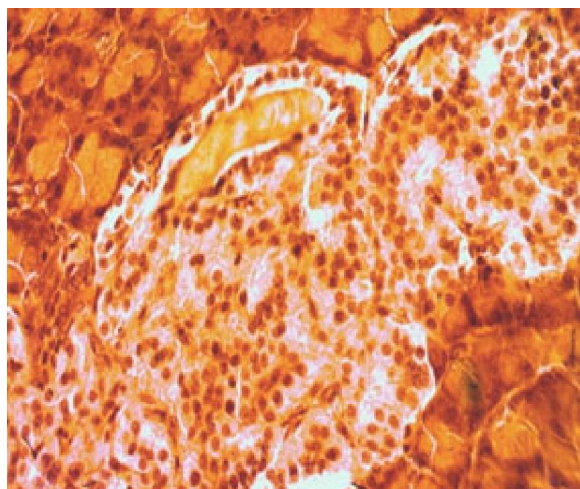


Рисунок (микрофото) 2 – Островок Лангерганса поджелудочной железы здоровой крысы, содержащей клетки разного типа. Заливка в парафин,  $\times 400$

тав островков входят пять (А-2,  $\beta$ - $\beta$ , G, Д- $\delta$ , PP) типов клеток, каждый из которых секретирует свой гормон. Глюкагон секретируют  $\alpha$ -клетки,  $\beta$ -клетки – инсулин, G-клетки – гастрин,  $\delta$ -клетки – соматостатин, PP-клетки – панкреатический полипептид. Дифференцировать эти клетки одну от другой можно только с использованием специальных методов окрашивания. Считается, что по периферии островка расположены  $\alpha$ -клетки, в центре –  $\beta$ -клетки. Условно приняв за  $\alpha$ -клетки – клетки, локализованные на периферии, а за  $\beta$ -клетки – клетки, расположенные в центре островка, мы провели подсчет этих клеток. Выяснили, что в одном островке содержится 220  $\beta$ -клеток и 149  $\alpha$ -клеток, а отношение между ними равно 1,47.

1.2. Ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы здоровых крыс в условиях высокогорья, выражается, прежде всего, незначительной артериальной и венозной гиперемией, являющейся структурной основой повышения объемной скорости органного кровотока с  $53,7 \pm 5,7$  мл/(мин на 100 г) – в предгорье, до  $72,6 \pm 10,5$  мл/(мин на 100 г) – в высокогорье, установленной методом водородного клиренса. Аналогичные результаты были получены и на собаках методом введения в кровеносное русло макроагрегата альбумина, меченого радиоактивным йодом  $^{131}$ . Таким образом, независимо от видовой принадлежности животного в условиях высокогорной гипоксии наблюдается усиление кровообращения поджелудочной железы.

Усиление кровотока по всей вероятности, отвечает запросам гиперфункционирующих ациноцитов и клеток островков Лангерганса (рисунок 2). О повышении функциональной активности экзокринного компонента поджелудочной железы свидетельствует увеличение размеров ядер и просветление цитоплазмы ациноцитов, эндокринного – снижение отношения количества  $\beta$ -клеток к количеству  $\alpha$ -клеток – с 1,74 до 1,47.

О высокой активности экзогенного компонента железы (рисунок 3) свидетельствует расширение просвета выводных протоков, начиная от межклеточных канальцев и кончая внутридольковыми [3].

В целом, ремоделирование поджелудочной железы здоровых крыс в условиях высокогорья имеет адаптивный, приспособительный характер без патологических изменений.

## 2. Ремоделирование поджелудочной железы

2.1. Ремоделирование поджелудочной железы крыс с ишемией головного мозга проявляется резкой гиперемией эндокринного компонента (рисунок 4), по сравнению с данными, полученными у здоровых животных. Наблюдается концентрация гранул зимогена в апикальных отделах ациноцитов. Эндокринный компонент характеризуется гигантскими и карликовыми островками Лангерганса, а также разбросом величины отношения  $\beta$ -клеток к  $\alpha$ -клеткам. В одних островках данный показатель достигает 3,15, в других – 1,36, в третьих – и того меньше, в среднем – 2,25.

2.2. Ремоделирование ПЖ крыс с ишемией головного мозга в условиях высокогорья

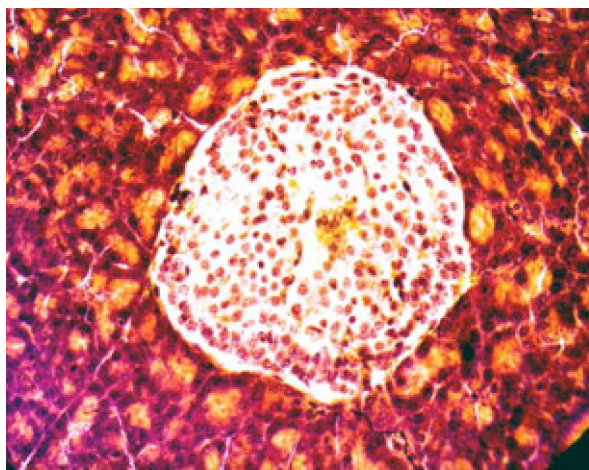


Рисунок (микрофото) 3 – Экзокринный и эндогенный компоненты поджелудочной железы здоровой крысы в высокогорье. Заливка в парафин,  $\times 400$

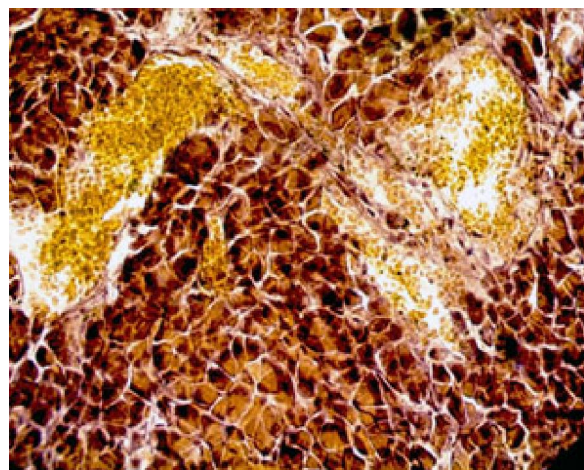


Рисунок (микрофото) 4 – Гиперемия поджелудочной железы крысы с ишемией головного мозга. Заливка в парафин,  $\times 400$

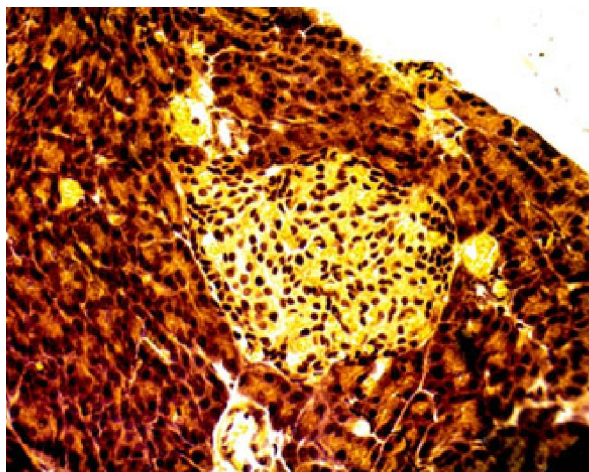


Рисунок (микрофото) 5 – Гиперемия экзогенного и эндогенного компонентов поджелудочной железы крысы с ишемией головного мозга в высокогорье. Заливка в парафин,  $\times 400$

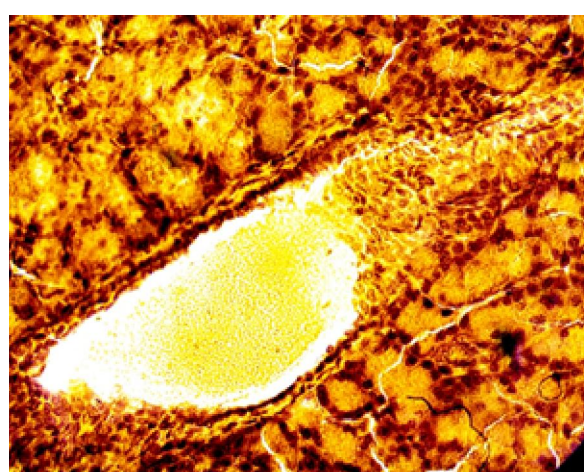


Рисунок (микрофото) 6 – Крупная внутривенная вена поджелудочной железы крысы с гравитационно-рыхлой кровью при ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида. Заливка в парафин,  $\times 400$

характеризуется уже выраженной гиперемией эндокринного и особенно экзокринного компонента органа (рисунок 5). Это выражается полнокровием микроциркуляторного русла островков Лангерганса.

Экзокринный компонент отличается от данных здоровых животных мелкими размерами ацинусов с более выраженными соединительно-ткаными прослойками между ними.

Эндокринный компонент характеризуется мозаичностью формы и величины островков Лангерганса, когда одни из них не достигают,

а другие – превышают размеры этих структур у здоровых животных. У мелких экземпляров насчитывается 16–56  $\beta$ -клеток, у крупных – 329 и 134 и 282 –  $\alpha$ -клеток, соответственно. В том и другом случае отношение  $\beta$ -клеток к  $\alpha$ -клеткам равно 1,16. Следовательно, это отношение не зависит от размера островков Лангерганса и изменения в них абсолютного количества разных клеток.

2.3. Сравнительная характеристика ремоделирования гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга позволяет выявить ряд общих и отличительных сведений в зависимости от

высоты местности. Так, в предгорье и высокогорье ишемия головного мозга сопровождается гиперемией поджелудочной железы. Однако в предгорье отмечается полнокровие относительно крупных сосудов, расположенных в широких соединительнотканых прослойках. В высокогорье полнокровием охвачены более мелкие сосуды, локализованные среди ацинусов экзокринного компонента органа.

Ацинусы в паренхиме органа распределены в высокогорье более компактно, чем в предгорье. В условиях высокогорья ядра ациноцитов интенсивнее окрашены и образуют сплошное темное кольцо по периметру ацинусов, чего не наблюдается в предгорье. В то же время апикальные отделы ациноцитов в высокогорье окрашены слабее, что может быть обусловлено незрелостью гранул зимогена. Это вполне возможно, учитывая, что секреция и выделение пищеварительных ферментов ациноцитами стимулируется гормоном, вырабатываемым энтероэндокринными клетками тонкой кишки. В условиях высокогорья функциональная активность энтероэндокриноцитов, надо полагать, снижается, на что указывает нарушение пищеварения. Она выражается метеоризмом и нарушением стула у членов экспедиции в первые дни адаптации.

В высокогорье у здоровых животных островки Лангерганса обильно оплетены ретикулярными волокнами, образующими своеобразную пограничную пластинку, к которой прилегают белковые концевые отделы ацинусов. При ишемии головного мозга картина становится еще более зримой. Напротив, в предгорье межклеточные вещества эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы свободно сообщаются между собой.

В высокогорье в относительно небольших островках Лангерганса отмечается более скученное расположение, особенно по периметру эндокринных клеток, чем в предгорье.

В целом ремоделирование поджелудочной железы при ишемии головного мозга независимо от высоты местности, имеет реактивный, приспособительный характер.

К патологическим изменениям можно отнести явление интерстициального отека и зернистой паренхиматозной дистрофии – особенно в высокогорье.

### **3. Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга.**

3.1. Влияние глибенкламида на ремоделирование поджелудочной железы при ишемии головного мозга в предгорье приводит к снижению степени гиперемии экзогенного компонента органа. В то же время встречаются крупные венозные сосуды с нарушением целостности эндотелия, приводящим к гемореологическим последствиям в виде

стаза и расслоения крови (рисунок 6). Близлежащие к этим венам ацинусы увеличены в размерах. Ациноциты содержат гиперхромные ядра и слабоокрашенную цитоплазму из-за снижения в ней концентрации зимогена. Говоря иначе, отмечаются признаки гиперфункции ацинарных клеток, о чем также свидетельствует расширение разных звеньев выводных протоков поджелудочной железы.

В островках Лангерганса отношение количества  $\beta$ -клеток к количеству  $\alpha$ -клеток колеблется от 1,5 до 2,16 и равняется в среднем 1,87 против 2,25 в опытах без применения глибенкламида. Кроме того, если при ишемии головного мозга без медикаментозной коррекции наблюдается повышение количества  $\beta$ -клеток и снижение количества  $\alpha$ -клеток, что ведет к росту отношения между ними, по сравнению с данными в норме, то применение глибенкламида сопрягается с ростом количества  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток. Следовательно, ишемия головного мозга без применения препарата приводит к подавлению глюкогоносинтезирующей и активации инсулинсинтезирующей функций островков Лангерганса. Применение глибенкламида стимулирует обе эти функции эндокринного аппарата поджелудочной железы. Повышенная функция сопровождается ростом активности интенсивности кровообращения, что структурно подтверждается гиперкапилляризацией островков Лангерганса.

3.2. Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга в высокогорье вызывает выраженную мозаичность ацинусов экзогенного компонента органа. Гигантские ацинусы в одном поле зрения гистологического препарата чередуются с карликовыми – в другом поле. Крупные ацинусы построены относительно крупными клетками пирамидальной формы. Мелкие ацинусы содержат клетки различной величины с более темными ядрами. В зоне крупных ацинусов встречаются полнокровные кровеносные сосуды, которые отсутствуют в зоне мелких ацинусов (рисунок 7).

Эндокринный компонент представлен мелкими островками Лангерганса, содержащими всего лишь 70  $\beta$ -клеток и 60  $\alpha$ -клеток с отношением между ними 1,16, тогда как в аналогичных опытах в предгорье этот показатель равен 1,87.

Таким образом, наиболее существенным отличием ремоделирования поджелудочной железы у крыс с ишемией головного мозга в горах, независимо от того, применялся при этом глибенкламид или нет, выступает уменьшение отношения количества  $\beta$ -клеток к количеству  $\alpha$ -клеток до 1,16 вместо 1,47 у здоровых животных, с равными сроками пребывания в условиях высокогорья. Возникает вопрос о механизме данного явления.

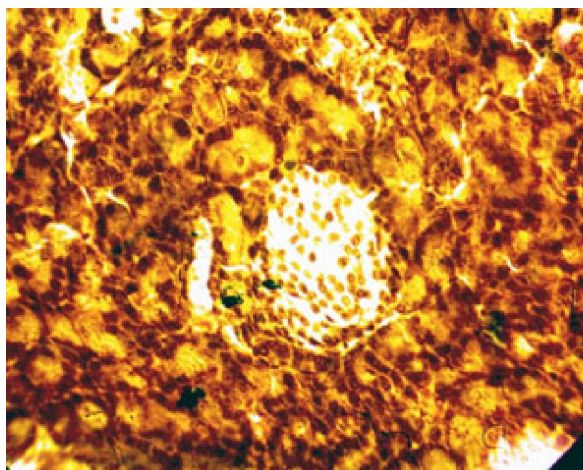


Рисунок (микрофото) 7 – Мелкий островок Лангерганса поджелудочной железы крысы при ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида в высокогорье. Заливка в парафин,  $\times 400$

Анализ показывает, что на равной площади гистологического среза поджелудочной железы у крыс с ишемией головного мозга на фоне применения глибенкламида содержится  $\beta$ -клеток в 1,22 раза меньше, чем в других двух группах крыс. Следовательно, у крыс с ишемией головного мозга на фоне применения глибенкламида отношение количества  $\beta$ -клеток к количеству  $\alpha$ -клеток снижается за счет уменьшения количества инсулин-продуцирующих клеток, тогда как число клеток, вырабатывающих глюкагон, мало изменяется.

Однозначно интерпретировать эти данные невозможно. Более приемлемо несколько вариантов ответа. Прежде всего обращает на себя внимание более бледная окраска  $\beta$ -клеток в многочисленных мелких островках Лангерганса. Это наводит на мысль о более высокой чувствительности К-АТФ-каналов мембран  $\beta$ -клеток к глибенкламиду при ишемии головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии, что может увеличивать степень экзоцитоза инсулина в межклеточное пространство, а затем – в кровь. Лишенные гранул инсулина,  $\beta$ -клетки выглядят светлее, чем в других опытах. Не исключена возможность снижения резистентности и повышения чувствительности рецепторов клеток органов и систем к инсулину.

Наряду с этим привлекает внимание, что количество  $\beta$ -клеток на равной площади островков Лангерганса у крыс с ИГМ без применения глибенкламида не отличается от такового у здоровых, побывавших в условиях высокогорья. В этих случаях снижение отношения  $\beta$ -клеток к  $\alpha$ -клеткам

сопряжено с увеличением количества клеток, секретирующих глюкагон.

**Обсуждение.** Глибенкламид – препарат сульфонилмочевины второй генерации – применяется в сотых и тысячных долях грамма в отличие от препаратов первой генерации производных сульфонилмочевины, применяемых в десятых долях грамма и получаемых до 1967 г. В обычных условиях окружающей среды обитания препарат во многих странах мира считается «золотым стандартом» в терапии сахарного диабета 2-го типа. С 2001 г. активно изучается нейропротекторное свойство глибенкламида при черепно-мозговой травме и ишемии головного мозга [7–10].

Мишенью глибенкламида являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ-каналы), которые выполняют роль регулятора потенциала мембраны  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и астроцитов головного мозга [5, 6]. В поджелудочной железе глибенкламид блокирует К-АТФ-каналы, расположенные на плазматической мембране  $\beta$ -клеток. Поступление калия прекращается, что приводит к деполяризации мембраны и притоку ионов  $\text{Ca}^{++}$  через потенциалзависимые кальциевые каналы. Это стимулирует миграцию и экзоцитоз гранул инсулина.

В головном мозге глибенкламид блокирует неселективные  $\text{Ca}^{++}$ -АТФ-каналы (NCCa-АТФ) при черепно-мозговой травме и нарушениях церебрального кровообращения. Это предотвращает приток натрия и воды в астроциты и последующий отек мозга [9–11].

Таблица 2 – Особенности влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга на разных горных высотах

Показатели ремоделирования гистофизиологических параметров поджелудочной железы	Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга в условиях	
	предгорье	высокогорье
Гиперемия экзокринного компонента	Полнокровие крупных сосудов	Микроциркуляторного русла
Нарушение гемореологии в сосудах экзокринного компонента	Наблюдается	Не отмечается
Гиперемия островков Лангерганса выражена	Меньше	Больше
Отек вокруг кровеносных сосудов выводных протоков интерстициальной ткани выражен	Меньше	Больше
Наличие дегранулированных эозинофильных и тучных клеток	Да	Нет
Дегрануляция цитоплазмы ациноцитов выражена	Больше	Меньше
Дегрануляция цитоплазмы эндокринных клеток выражена	Меньше	Больше
Объем ядер апоцитоза	Меньше	Больше
Адгезия хроматина ядер ациноцитов выражена	Больше	Меньше
Дегрануляция цитоплазмы $\alpha$ - и $\beta$ -клеток	Нет	Есть
Просветление ядер $\alpha$ - и $\beta$ -клеток	Нет	Есть
Объем ядер $\alpha$ - и $\beta$ -клеток	Меньше	Больше
Отношение количества $\beta$ -клеток к $\alpha$ -клеткам	Больше	Меньше

В экстремальных условиях среды обитания, в частности на больших горных высотах, особенности фармакодинамики глибенкламида при сахарном диабете 2-го типа, а также при ишемии и травме головного мозга остаются не исследованными. На наш взгляд, предполагать наличие своеобразного действия глибенкламида в условиях высокогорной гипоксии вполне резонно. Тем более, в свое время нами [12] были выявлены отличия в эффектах ряда лекарственных средств (ацетилхолин, норадреналин, ГАМК, нитроглицерин, эуфеллин, сустак-Мите), а также ингаляции кислорода и гипоксической газовой смеси при различных заболеваниях у постоянных и временных обитателей высокогорья. Учитывая изложенное, мы предприняли исследование влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии поджелудочной железы при ишемии головного мозга в предгорье и высокогорье, в итоге получили разночтывые результаты. Так, реактивные, приспособительные реакции поджелудочной железы в ответ на ишемию головного мозга оказались одно- либо разнообразными, по сути, тогда как патологические изменения отличались не по сути, а по степени выраженности. Насколько эти факты приложимы к реалиям, происходящим при цереброваскулярной патологии у человека на разных горных высотах, сказать трудно.

Прежде всего потому, что у человека нарушение мозгового кровотока развивается на фоне других заболеваний (гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет и др.), тогда как в нашей работе, окклюзия общих сонных артерий проводилась у здоровых животных. Само собой разумеется, перевязывая обе общие сонные артерии у здоровых животных, невозможно воссоздать реальную констрикцию, свойственную оригиналу в клинике. Создаваемая нами модель являлась, в лучшем случае, заместителем оригинала – орудием познания, играющим наводящую роль к последующим экспериментальным исследованиям. Так зародилась идея экспериментальной терапии глибенкламидом модели ишемии головного мозга на разных горных высотах. Подобная постановка вопроса отвечает запросам познания закономерностей восстановления нарушений структурной организации и функциональной специализации поджелудочной железы, вызванных ишемией головного мозга. Приступая к обсуждению результатов этих исследований, мы не упускаем из виду, что экспериментальная терапия – это опосредованное практическое и теоретическое исследование не самого объекта, а вспомогательной системы. Следовательно, полученные нами данные не тождественны, а имеют определенные сходство

и соответствие клиническому прототипу. Кроме того, имеются определенный познавательный интерес и ценная информация для испытаний и рассуждений в клинической практике.

Если основные механизмы сахароснижающего эффекта глибенкламида при сахарном диабете 2-го типа и противоотечного – при церебральных нарушениях изучены на молекулярно-рецепторном уровне, а на панкреатическом и внепанкреатическом – активно исследуются, то особенности действия препарата в условиях высокогорья до настоящего времени не изучены. Как известно, клиническим испытаниям лекарственных средств предпосылаются экспериментальные исследования, в ходе которых совершается процесс познания и распознавания. В ходе познания нам удалось установить ряд различий среди неисчерпаемого своеобразия реакций структурной организации и функциональных специализаций отдельных компонентов поджелудочной железы (таблица 2). На их основе можно предположить, что структурно-функциональные образования поджелудочной железы откликаются на глибенкламид в высокогорье более активно, чем в предгорье. Однако оценить значение этих данных в аспекте сано- либо патогенеза не представляется возможным.

Еще большие барьеры препятствуют распознаванию объяснений интерпретации добытых фактов. Ведь главное в том, что нас интересует при распознавании полученных данных, это не сами факты, а тот способ, посредством которого появляются эти результаты. Поджелудочная железа – сложная биологическая система, выполняющая свои функции под контролем многоконтурной регуляции (нервная, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, гормональная, гуморальная и т. д.). Несомненно, при сочетании общей циркуляторной гипоксии головного мозга с высокогорной гипоксической гипоксией рекомбинация контуров регуляции строения и функции поджелудочной железы и отклик ее на глибенкламид меняются. Подробное обсуждение этой проблемы выходит за рамки предстоящего сообщения и является предметом следующих публикаций.

#### Литература

1. Groop L., Barzilai N., Ratheiser K. et al. Dose-dependent effects of gluburide on insulin secretion and glucose uptake in humans // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14. P. 724–727.
2. Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.
3. Meinert C.L., Knatterud G.L., Prout T.E., Klimt C.R. A study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes II: mortality results // *Diabetes*. 1970. Vol. 19 (suppl. 2). P. 789–830.
4. Adelaide M. Arruda-Olson Effect of second-Generation Sulfonylureas on Survival in Patients With Diabetes Mellitus After Myocardial infarction // *Mayo Clin. Proc.* 2009. Vol. 84. № 1. P. 28–33.
5. Чепляева Н.И. Глибенкламид: Доказанные факты, перспективы, дискуссии / Н.И. Чепляева // *Проблемы эндокринологии*. 2013. № 3. С. 57–62.
6. Kunte H. et al. Sulfonylureas improve outcomes in patients with Type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 2526–2530.
7. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca<sub>2</sub> and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
8. Chen M., Dong Y., Simard J.M. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 8568–8577.
9. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. et al. Newly expressed SUR1-regulated NC (Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 433–440.
10. Simard J.M., Yurovsky V., Tsybalyuk N. et al. Protective Effect of Delayed Treatment With Low-Dose Glibenclamide in Three Models of Ischemic stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 2. P. 604–609.
11. Мейманалиев Т.С. Профилактическая горная медицина / Т.С. Мейманалиев. Фрунзе: Илим, 1990. 242 с.
12. Нарбеков О.Н. Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. ШИДАКОВ. Бишкек: Шам, 1976. 266 с.