

УДК 611.611:[616.831-005.4-092.9:615.017]

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, Т.У. Халхожаев, М.Я. Ибрагимов, Ж.Б. Мадаминов

Глибенкламид нашел широкое применение при лечении сахарного диабета второго типа в 1969 г. С 2001 г. препарат внедрен в клинику нервных болезней. При этом внепанкреатическое и внутримозговое действие, в том числе и на структуру и функцию почек, по существу, не раскрыты, поэтому в настоящей статье изложены механизмы влияния глибенкламида на ремоделирование кровеносных сосудов и экскреторного аппарата почек при ИГМ.

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

МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫНДА БӨЙРӨКТҮН МОРФОЛОГИЯСЫН РЕМОДЕЛДӨӨДӨ ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТААСИРИ

Глибенкламид 1969-жылы экинчи типтеги кант диабетин дарылоодо кеңири колдонулган. 2001-жылдан тартып бул препарат нерв ооруларынын клиникасына киргизилген. Ошол эле учурда панкреатиттен жана мээден тышкары таасири, анын ичинде бөйрөктүн түзүмүнө жана функциясына тийгизген таасири, негизинен толук ачылган эмес. Ошондуктан бул макалада мээнин ишемиясында бөйрөктүн кан тамырларын жана экскретордук аппаратын ремоделдөөгө глибенкламиддин тийгизген таасиринин механизмдери баяндалды.

Түйүндүү сөздөр: мээнин ишемиясы; глибенкламид; бөйрөк; нефрон; кан тамырлар.

INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON REMODELING OF KIDNEY MORPHOLOGY IN BRAIN ISCHEMIA

Yu. Kh.-M. Shidakov, G.I. Gorokhova, T.U. Khalkhozaev, M.Yu. Ibragimov, J.B. Madaminov

Glibenclamide, which has found wide application for the treatment of type 2 diabetes mellitus since 1969, it has been introduced to the clinic of nervous diseases since 2001. At the same time, extrapancreatic and cerebral effects, including on the structure and function of the kidneys, have not been substantially disclosed. Therefore, this article outlines the mechanisms of the effect of glibenclamide on the remodeling of blood vessels and the excretory apparatus of the kidneys in the IHM

Keywords: brain ischemia; glibenclamide; kidney; nephron; blood vessels.

Актуальность. В последние годы случаи с ишемией головного мозга (ИГМ) встречаются чаще, также отмечено и их “омоложение”. Клиника, лечебные подходы и исход ИГМ зависят не только от тяжести мозговых, но и внутримозговых изменений [1, 2]. Почки, как шоковые органы, весьма чувствительны к цереброваскулярным нарушениям.

Целью исследования стало выяснение механизмов ремоделирования кровеносных сосудов и экскреторного аппарата почек при ИГМ, что является актуальной теоретической и практической проблемой.

В частности, остро стоит вопрос о возможном влиянии нейропротекторов, применяемых при

ИГМ, на реперкуссивные изменения в организме, в том числе на структуру и функции почек.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах массой $m = 230-250$ г, которые составили две группы: первая – с ИГМ; вторая – с ИГМ + глибенкламид. ИГМ моделировалась двусторонней окклюзией общих сонных артерий, 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%-м нейтральном формалине в разведении 1:4. После макроскопического обследования проводился забор материала для изготовления гистологических срезов, которые окрашивались

гемотоксилин-эозином и по Ван Гизону. Препараты описывались под световым микроскопом "OlympusBX40" с одновременной серийной фотосъемкой и протоколированием.

Результаты и их обсуждение. Чтобы понять изменения гистофизиологии почки при ИГМ, следует разобраться в ремоделировании почечного кровоснабжения [3]. На рисунках 1а (почечные тельца), 2а (дуговые артерия и вены) и 3а (долевая артерия) представлены гистологические препараты кровеносных сосудов у здоровых животных.

Особых изменений со стороны почечной артерии и ее долевых ветвей у крыс при ИГМ на гистологических препаратах обнаружить не удается. В то же время наблюдаются изменения отдельных дуговых артерий в виде сужения просвета и утолщения мышечной оболочки. Междольковые артерии и их ответвления – приносящие артериолы сосудистого клубочка – слабо инъецируются взвесью черной туши и не всегда обнаруживаются под микроскопом. Капиллярное сплетение сосудистого клубочка часто деформировано и уменьшено в размерах. Выносящие артериолы сосудистого клубочка и перитубулярная капиллярная сеть, а также прямые артериолы мозгового вещества лишены инъекционной массы. Венозное звено (междольковые, дуговые и долевые вены) содержит сгустки крови с пристеночным расположением.

Ремоделирование кровеносного русла при ИГМ сопрягается с изменениями экскреторного аппарата почки. Прежде всего это касается строения почечных телец, где отмечаются фрагментация капиллярного клубочка, нарушение целостности висцерального и огрубение париетального листков капсулы Шумлянско-Боумена, расширение мочевого пространства (рисунок 1б). Обращает на себя внимание скопление гранул ренина в цитоплазме юкстагломерулярных клеток, расположенных в области плотного пятна около мозговых нефронов.

Проксимальные извитые канальцы, покрытые однослойным кубическим эпителием, часто теряют щеточную каемку и окрашиваются более интенсивно, чем в норме.

Тонкий сегмент петли Генле выстлан эпителиальными клетками I–IV типов. В поверхностных и промежуточных корковых нефронах он выстлан клетками I типа, в около мозговых нефронах – II–III типов, что отражает их функциональную специализацию. На фоне ИГМ тонкие сегменты около мозговых нефронов подвергаются более выраженным изменениям, чем корковых. Дистальные извитые канальцы, выстланные однослойным кубическим эпителием, тесно прилегают к приносящим артериолам сосудистого клубочка в составе

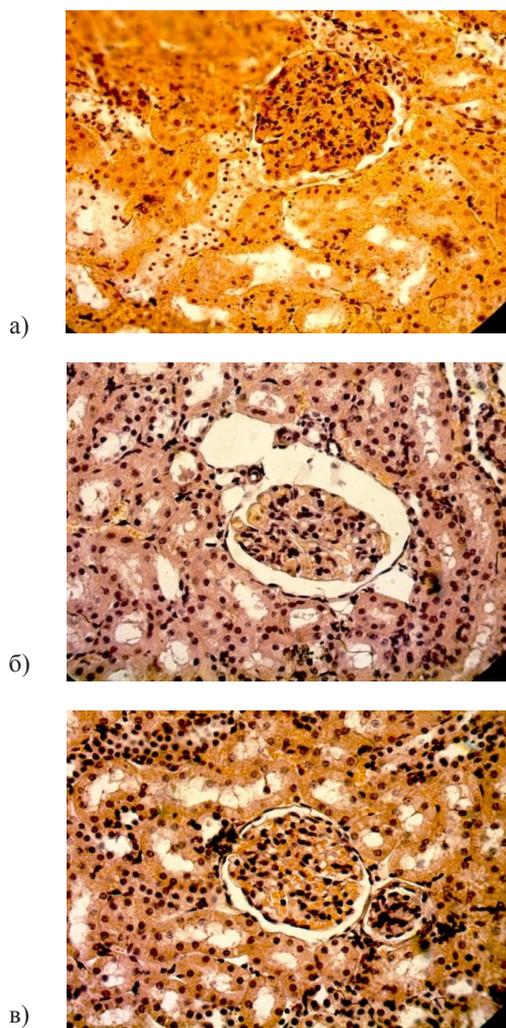
плотного пятна. Просвет этих канальцев сужен, а стенка выглядит истонченной.

Изменения со стороны собирательных трубочек характеризуются "помутнением" просвета, отеком кубического и призматического эпителия. Наблюдается также "помутнение" и просвета протоков Беллини.

Таким образом, через три дня после окклюзии обеих общих сонных артерий (модель ИГМ) наблюдается ремоделирование кровеносного русла и экскреторного дерева почки. Наиболее общим проявлением ремоделирования кровеносного русла выступают сужение просвета и утолщение меди дуговых артерий, снижение кровотока в междольковых артериях, приносящих артериолах сосудистого клубочка почечного тельца, деформация и уменьшение сосудистого клубочка, разряжение перитубулярной капиллярной сети, формирование кровяных сгустков в междольковых, дуговых и долевых венах с адгезией их к сосудистой стенке (рисунки 2б, 3б). Со стороны экскреторного дерева отмечается нарушение целостности висцерального, огрубление париетального листков капсулы Шумлянско-Боумена, расширение мочевого пространства (см. рисунок 1б), скопление гранул ренина в цитоплазме юкстагломерулярных клеток, сглаживание щеточной каемки проксимальных извитых канальцев, сужение просвета и отечность дистальных канальцев, помутнение содержимого собирательных трубочек и протоков Беллини.

Можно полагать, что структурные изменения почечных телец отражаются на функции фильтрационного барьера нефрона, на переносе конечных субстратов обмена из капилляров сосудистого клубочка в мочевое пространство самопроизвольно путем облегченной диффузии. Ремоделирование проксимальных канальцев изменяет нормальный перенос биологически важных субстратов (вода, натрий, хлор, белки, аминокислоты и глюкоза) из просвета канальцев внутрь капилляров, оплетающих канальцы. Изменения строения тонкого сегмента петли Генле сопрягаются с нарушением выравнивания осмолярности мочи с тканью интерстиция вокруг нисходящего сегмента, а также со снижением осмолярности в восходящем сегменте. Нарушение структуры дистальных канальцев чревато потерей электрической нейтральности мочи.

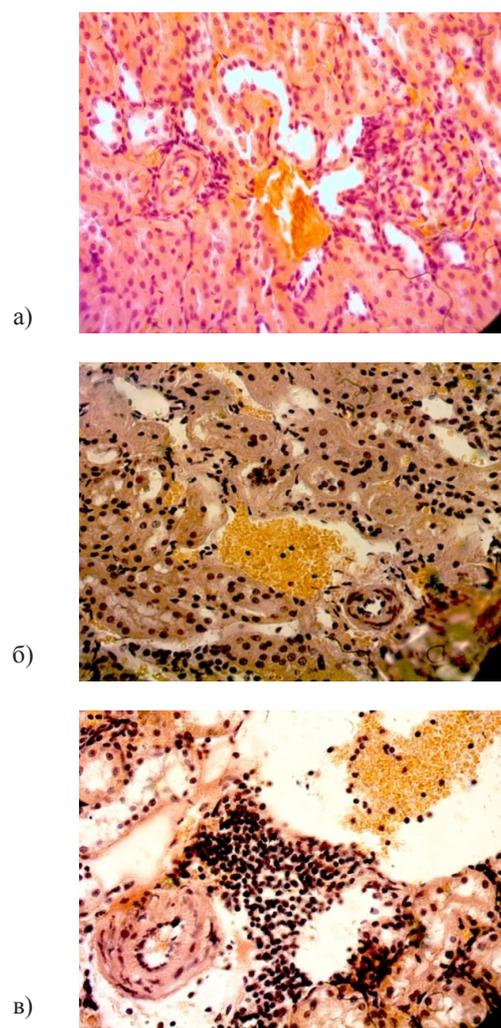
Отмеченные пертурбации юкстагломерулярного аппарата, особенно скопление гранул ренина в клетках плотного пятна, могут привести к изменению осмолярности и объема первичной мочи, выделению надпочечниками альдостерона с последующим повышением артериального давления.



Примечание. Почечное тельце крысы при ИГМ с нарушением целостности висцерального, огрублением париетального листков капсулы Шумлянского – Боумена, резкое расширение мочевого пространства. Почечное тельце крысы с ИГМ на фоне применения глибенкламида с гиперемией сосудистого клубочка, истончением висцерального листка капсулы Шумлянского – Боумена и незначительным расширением мочевого пространства.

Рисунок 1 – Почечные тельца:

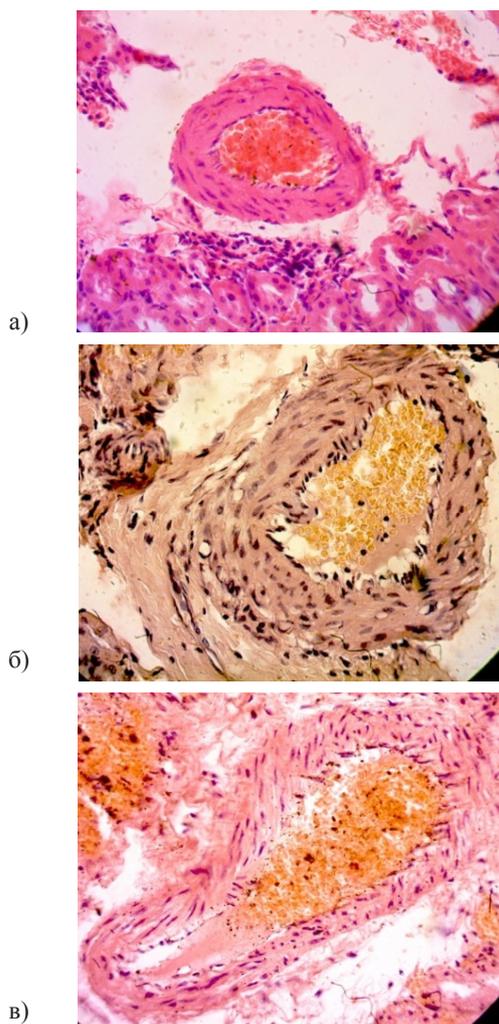
- а) Почечное тельце у здоровой крысы. Заливка в парафин $\times 400$;
- б) Почечное тельце у крысы с ИГМ. Заливка в парафин $\times 400$;
- в) Почечное тельце у крысы с ИГМ + с глибенкламидом. Заливка в парафин $\times 400$



Примечание. У крыс с ИГМ просвет дуговых артерий сужен, мышечная оболочка утолщена, в просвете дуговой вены отмечается адгезия сгустка крови к сосудистой стенке. Дуговая артерия почки у крысы с ИГМ на фоне применения глибенкламида в состоянии спазма с мышечно-эластическим образованием в стенке.

Рисунок 2 – Дуговые артерии и вены почки крысы:

- а) Дуговая артерия и вена почки у здоровой крысы. Заливка в парафин $\times 400$;
- б) Дуговая артерия и вена почки у крысы с ИГМ. Заливка в парафин $\times 400$;
- в) Дуговая артерия и вена почки у крысы с ИГМ + глибенкламид. Заливка в парафин $\times 400$



Примечание. Особых изменений долевых артерий почки у крыс с ИГМ не отмечается. Долевая артерия почки с ИГМ на фоне применения глибенкламида дилатирована, в просвете находится гравитационно-расслоенная кровь.

Рисунок 3 – Долевые артерии почки: а) Долевая артерия почки. Заливка в парафин $\times 400$; б) Долевая артерия почки у крыс с ИГМ. Заливка в парафин $\times 400$; в) Долевая артерия почки у крыс с ИГМ + глибенкламид, заливка в парафин $\times 400$

Если нефрон является противоточно-множительной системой, то прямые сосуды почки – противоточно-обменной системой. Нарушение функции этой системы может отражаться на удалении из интерстиция почек жидкости и солей из мочевыделительных канальцев.

Несколько иная картина ремоделирования кровеносного русла почки и ее экскреторного древа наблюдается при ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида. Уже на уровне ветвей первого порядка почечной артерии наблюдается спазм в результате активного напряжения сосудистой стенки, сопряженного с высоким тонусом гладких мышц. Отмечается не только циркулярное, но и продольное расположение в сосудистой стенке гладких мышечных волокон. Эндотелиальный покров становится складчатым, ядра эндотелиоцитов, расположенные радиально, выступают в просвет артерии. Одновременно другие ветви первого порядка почечной артерии не отличаются от таковых у здоровых животных.

Долевые артерии, в отличие от данных полученных в опытах с ишемией головного мозга с применением глибенкламида, находятся в состоянии функциональной дилатации, полнокровия, но без структурных признаков дистонии (рисунок 3в). В местах отхождения от них дуговых артерий формируются сфинктеробразные мышечно-эластические образования, которые могут быть своеобразными регуляторами кровотока. Других отличительных признаков ремоделирования долевых артерий отметить не удается.

Дуговые артерии характеризуются полнокровием, содержанием мышечно-эластических подушек у места отхождения дольковых (рисунок 2б) артерий, которым приписывается роль регуляторов кровотока в дольках почек [2].

Дольковые артерии, от которых отходят приносящие артериолы сосудистого клубочка почечного тельца, чрезвычайно полнокровные в отличие от данных, полученных у здоровых животных и животных с ишемией головного мозга без применения глибенкламида.

Создаются морфологические основы гиперемии почки, которая особо отчетливо проявляется на уровне сосудистого клубочка, расположенного в корковом лабиринте. Эта гиперемия по выносящим артериолам сосудистого клубочка передается в перитубулярную капиллярную сеть, а также по прямым артериолам, по которым кровь спускается с коры почек, в мозговое вещество.

Междольковые вены, дренирующие капсулу и корковый лабиринт (рисунок 3в), построены по типу синусоидов и переполнены кровью. Прямые вены, по которым кровь поднимается в корковое вещество, дилатированы и отличаются выраженным полнокровием. В их стенке наблюдается избытие коллагеновых волокон, продолжающихся в соединительную ткань почечной стромы.

Междольковые вены, снабженные клапанами, мышечными элементами в медию увеличены

в диаметре без каких-либо повреждений сосудистой стенки.

При обзорном рассмотрении гистологических препаратов более четко, чем в предыдущих опытах, проявляются мозговые лучи, формирующие ядро почечной дольки. Это связано с гиперфункцией собирательных трубочек, прямой части проксимальных канальцев, толстых восходящих сегментов петли Генле и кровеносных сосудов.

В корковых лабиринтах более отчетливо выделяются почечные тельца, поперечные срезы проксимальных и дистальных извитых канальцев.

Мозговое вещество с его корковыми столбами и почечными пирамидками хорошо ограничено от коркового вещества. Почечные пирамиды, отделенные одна от другой столбами Бертена, увеличены в размерах, что связано с ремоделированием собирательных трубочек, толстых нисходящих и восходящих а также тонких сегментов петли Генле, прямых почечных артерий и вен. Напротив, почечные столбы (столбы Бертана) выглядят сжатыми, уплотненными.

Почечный сосочек пирамиды имеет более крупные отверстия на решетчатом поле, куда открываются протоки Беллини.

Экскреторный аппарат начинается капсулой Шумлянско-Боумена, которая при ишемии головного мозга на фоне применения глибенкламида подвергается меньшим структурным изменениям, чем в опытах без применения препарата. Они имеют приспособительный характер и заключаются в истончении висцерального листка и расширении мочевого пространства. В условиях гиперемии сосудистого клубочка усиливается функция фильтрационного барьера почек, что структурно выражается утолщением базальной мембраны клубочка за счет ее светлой и темной пластинок. Это свидетельствует об оптимизации фильтрации и образования первичной мочи по сравнению с данными экспериментов с моделированием ишемии головного мозга без применения глибенкламида.

Ремоделирование проксимальных извитых канальцев проявляется сгущением микроворсинок щеточной каемки, а в прямых участках – их удлинением. Учитывая функцию щеточной каемки, можно полагать, что тем самым обеспечивается реабсорбция из первичной мочи воды, Na^+ , Cl^- , белков, аминокислот и глюкозы и поступление их в перитубулярную капиллярную сеть. В результате реабсорбции соли и воды в проксимальных канальцах протекает в равномерных концентрациях, осмолярность мочи не меняется.

Активация функции эпителиальных клеток в нисходящих сегментах тонкого участка петли

Генле способствует оптимальной проницаемости воды и солей, и осмолярность между первичной мочой и тканью интерстиция почки выравнивается. В тонком восходящем сегменте петли Генле осмолярность мочи понижается.

Незначительное утолщение эпителия в дистальных канальцах, видимо, не препятствует дальнейшему снижению осмолярности мочи, и она становится гипоосмолярной.

В околомозговых нефронах, в отличие от данных предыдущих опытов, не удается обнаружить значительного скопления гранул ренина. Поэтому, очевидно, не происходит существенного изменения количества и осмолярности первичной мочи.

Соли и вода не могут прямо из мочевых канальцев перейти в кровеносное русло, минуя интерстиций почки. Прямые сосуды, как противоточно-обменная система, принимают эту роль на себя. Кровь спускается по прямым артериям в мозговое вещество, становится гиперосмотической, а поднимаясь обратно по прямым венам, приобретает обычную осмолярность.

Превышение объема циркулирующей крови в прямых венах над объемом в артериях способствует удалению солей и воды из интерстиция почек, поступающих туда из мочевыводящих канальцев [3].

Глибенкламид снижает нарушения нейрогуморальной регуляции кровоснабжения и мочевого выделения почки, предотвращает грубые изменения в корковом и мозговом веществе почки.

Прежде всего наблюдается относительно нормальная картина почечных телец с четким выявлением их сосудистого и мочевых полюсов, а также незначительные изменения нисходящего, восходящего колен петли Генле и извитых канальцев (рисунок 1в). В мозговом веществе прямые мочевые канальцы сопровождаются сопутствующими сосудами вплоть до сосочков почки. В сосочках почек прямые или собирательные канальцы объединяются в протоки Беллини, а их устья открываются в малые чашечки лоханки. При этом каких-либо примесей мочи, откладывающихся в просвете отверстий на решетчатом поле сосочков не отмечаются (рисунок 2в). Наряду с рефлекторным, опосредованным эффектом глибенкламида, возможно, непосредственно действует на SUR2 каналы кровеносного русла и мочевых канальцев почек, блокирует эти каналы и предотвращает отек стенки кровеносных сосудов и мочевых канальцев [4]. Такое непосредственное влияние глибенкламида может ограничить сморщивание капиллярного клубочка, а также расширение просвета капсулы Боумена – Шумлянско-Боумена – что и обнаружено в наших опытах.

Литература

1. Шидаков Ю.Х.-М. Микроциркуляторный аспект фармакодинамики глибенкламида при церебральной патологии / Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, Б.Т. Маткеримова и др. // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16. № 11. С.172–174.
2. Simard J.M., Woo S.K. et al. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2012. V. 32. P. 1699–1717.
3. Гартнер Л.П. Цветной атлас гистологии / Л.П. Гартнер, Д.Л. Хайатт. М.: Логосфера, 2008. С. 345–365.
4. Groop L., Luzi L., Melanger A. et al. Different effects of glyburide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects // Diabetes. 1987. Vol. 36. P. 1320–1328.