

УДК 616.831-008.6-092.9-615.017

**МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЙ АСПЕКТ ФАРМАКОДИНАМИКИ ГЛИБЕНКЛАМИДА  
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, Б.Т. Маткеримова, А.М. Муратбекова, И.В. Махмудова**

Глибенкламид снижает степень ремоделирования микроциркуляторного русла тонкой кишки и поджелудочной железы при ишемии головного мозга и черепно-мозговой травмы.

*Ключевые слова:* микроциркуляторное русло; церебральная патология.

---

**MICROCIRCULATORY OF PHARMACODYNAMICS GLIBENCLAMIDE  
IN CEREBRAL PATHOLOGY**

**Yu.H.-M. Shidakov, G.I. Gorokhova, B.T. Matkerimova, A.M. Muratbekova, I.V. Makhmudova**

The glibenclamide reduces the remodeling of the microvasculature of the small intestine and pancreas in cerebral ischemia and traumatic brain injury.

*Keywords:* microcirculation; cerebral pathology.

Нервные клетки головного мозга располагаются в среде, называемой нейроглией, выполняющей защитную, трофическую, опорную, разграничительную, секреторную и реактивную функции. Одним из компонентов этой среды являются протоплазматические и волокнистые астроциты. Волокнистые астроциты своими отростками охватывают капилляры головного мозга, депонируют и переносят субстраты от капилляров к нейронам; адсорбируют нейромедиаторы и избыток калия из внеклеточной жидкости, окружающей нейроны; разграничивают межнейрональные синапсы один из другого; формируют нейроглиальную мембрану, пограничную с субарахноидальным пространством.

В норме концентрация астроцитов вблизи кровеносных капилляров составляет адаптационный механизм и является условием выживания клеток при ограничении кровотока в головном мозге [1].

В условиях повреждения головного мозга в мембранах астроцитов появляются ионные каналы, названные  $\text{NCCa-ATP}$ -каналами. Истощение АТФ сопровождается повышением проницаемости  $\text{NCCa-ATP}$ -каналов для ионов натрия и молекул воды. Это ведет к цитотоксическому набуханию, онкологической смерти нейронов и отеку мозга. Проницаемость каналов регулируется белком-рецептором сульфанилмочевин-1 (SUR-1), который может быть заблокирован глибенкламидом (ГК), что в по-

следние годы послужило основанием для применения его в неврологической практике при церебральных нарушениях [2–4].

Глибенкламид нашел мировое применение как надежное средство лечения сахарного диабета 2-го типа с 1969 г. Он блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы ( $\text{K}^+$ -АТФ-каналы) плазматических мембран  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это приводит к деполяризации мембраны и вызывает приток ионов  $\text{Ca}^{++}$  через потенциалзависимые кальциевые каналы.

Увеличение содержания кальция стимулирует выход секреторных гранул с инсулином из клеток с последующим всасыванием в кровь. Следовательно, ГК, введенный в организм при поражении функции поджелудочной железы, независимо от уровня сахара в крови.

Одновременно глибенкламид повышает чувствительность жировой и мышечной ткани к действию инсулина и улучшает усвоение глюкозы [4], что не может быть реализовано без участия микрогемациркуляторного русла. Известно также его влияние на проницаемость мозговых сосудов, на белок-рецептор сульфанилмочевин-2 (SUR-2) регулирующий АТФ-зависимые каналы, локализованные в сердечно-сосудистой системе (ССС).

На основании изложенного целью настоящего исследования явилось выяснение влияния глибен-

кламида на характер ремоделирования микрогемодинамики при церебральной патологии.

**Материал и методы.** Микроциркуляторное русло (МЦР) органов пищеварения белых беспородных крыс-самцов весом 180–220 г изучено в 5 сериях экспериментов. Здоровые животные составили 1-ю серию, 2-ю – животные с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), 3-ю – с ишемией головного мозга (ИГМ), 4-ю – животные с применением ГК на фоне ИГМ (ИГМ+ГК) и 5-ю – животные с применением ГК на фоне ЧМТ (ЧМТ+ГК). Результаты, полученные в 4-й и 5-й сериях, сопоставлялись между собой и с данными 2-й и 3-й серий. В свою очередь, результаты, полученные во 2-й и 3-й сериях, сравнивались с данными здоровых животных (рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема экспериментов и сравнения их результатов

ИГМ моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий, удобной для оценки эффективности действия фармакологических средств [1, 5, 6].

ЧМТ моделировалась свободным падением металлического груза весом 68 г с высоты 90 см [7].

Глибенкламид вводили по 10 мкг/кг *per os* через 1 час и на 1-е и 2-е сутки после моделирования церебральной патологии.

На 3-и сутки эксперимента животные выводились из опыта. Содержание и умерщвление животных осуществлялось согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г.).

Кровеносные сосуды посмертно инъецировали черной тушью (в разведении 1:4 в 10%-ном растворе формалина) через брюшную аорту.

Проводили патологоанатомическое описание, серийную фотосъемку, готовили просветленные глицерином препараты и гистологические срезы с докраской гематоксилин-эозином, которые изучали под микроскопом МБИЗ.

**Результаты и обсуждение.** ЧМТ и ИГМ вызывают ремоделирование архитектоники сосудистой стенки, изменение реологии крови и парава-

зального окружения в разной степени отражаются на функции и структуре органов и систем.

Ремоделирование ангиоархитектоники проявляется сужением либо расширением просвета, сгущением или разряжением концентрации, изменением типа ветвления и пространственной ориентации, появлением магистральных капилляров и артериоло-венулярных анастомозов, трансформацией одних звеньев МЦР в другие.

Изменения на уровне сосудистой стенки имеют стереотипный характер и выражаются аневризматическими выпячиваниями различной формы (колбовидные, веретенообразные) и величины, перемежающимися перехватами вплоть до облитерации просвета, повышением проницаемости и порозности на уровне капиллярного и венулярного звеньев МЦР.

Гемореология характеризуется замедлением либо ускорением потока, образованием эритроцитарных агрегатов «монетных столбиков», а в отдельных случаях адгезией эритроцитов и микротромбов. В результате этого инъекция МЦР выглядит прерывистой, неравномерной. На нативных препаратах функционирующие капилляры сочетаются с плазматическими и нефункционирующими. Создается впечатление излишней сепарации крови на уровне мелких артериол и прекапилляров.

В паравазальном окружении нередко встречается диapedез эритроцитов, выход инъекционной массы, отечность интерстиция, уплотнение паренхимы органов.

При всем разнообразии пертурбаций МЦР доминирующим выступает детерминированность их от структурной организации и функциональной специализации органов, запросы которых удовлетворяются ССС. Поэтому в одной работе невозможно рассмотреть состояние МЦР во всех органах, в связи с чем настоящая статья посвящается МЦР органов пищеварения.

Черепно-мозговая травма вызывает расширение мелких артерий и вен с одновременным разряжением МЦР ацинарного аппарата поджелудочной железы (ПЖ). Глибенкламид вызывает артериальную гиперемию ПЖ и гиперваскуляризацию органа. Капиллярное русло приобретает форму сосудистых клубочков с развитием анастомозов между ними. На этом фоне отмечается утолщение ПЖ (рисунок 2 а, б).

ИГМ сопровождается централизацией кровообращения, приводящей к артериальной гиперемии тонкой кишки, выраженной гетерогенности сосудистого рисунка разных отделов ПЖ. Глибенкламид, как и при ЧМТ, усиливает гиперемию ПЖ, особенно, ацинарного аппарата.

Полученные результаты позволяют предположить, что под действием ГК блокируются

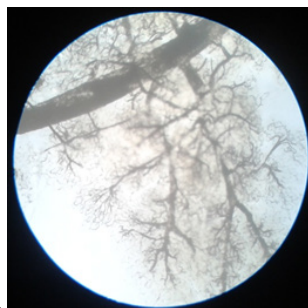


Рисунок 2, а – Микроциркуляторное русло поджелудочной железы через трие суток после моделирования черепно-мозговой травмы

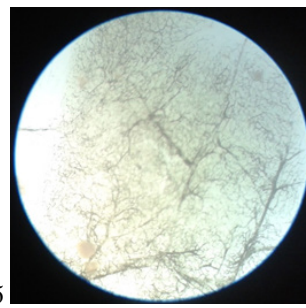


Рисунок 2, б – Микроциркуляторное русло поджелудочной железы через трие суток после моделирования черепно-мозговой травмы на фоне коррекции глибенкламидом

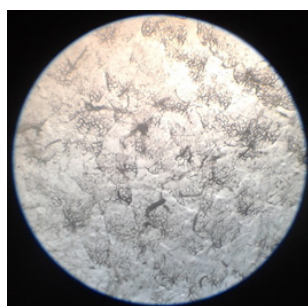


Рисунок 3, а – Микроциркуляторное русло тонкой кишки через трие суток после моделирования ИГМ

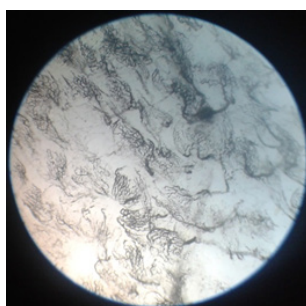


Рисунок 3, б – Микроциркуляторное русло тонкой кишки через трие суток после моделирования ИГМ на фоне коррекции глибенкламидом

АТФ-зависимые каналы (К-АТФ-каналы) мембран  $\beta$ -клеток ПЖ, калий не поступает в  $\beta$ -клетки, что приводит к деполяризации мембран. За этим следует приток ионов  $Ca^{++}$  через потенциалзависимые кальциевые каналы, что стимулирует синтез инсулина, поступающего в капиллярную сеть ПЖ. Гиперфункция и гипертрофия ПЖ вызывают ее гиперемию и гипертрофикацию. Определенное значение на свертывающую систему крови имеет, видимо, и влияние ГК, что предупреждает формирование микротромбов и адгезию форменных элементов, наблюдаемых в опытах без применения препарата.

Интрамуральная архитектура тонкого кишечника подразделяется на подсерозное, мышечное, подслизистое сплетения. Во всех слоях встречаются артериоло-артериальные, веноло-венозные и артериоло-венозные анастомозы разной формы и величины.

От подслизистого сосудистого сплетения к ворсинкам слизистой оболочки отходят от 1 до 3 мелких артерий и артериол, формирующих МЦР ворсинок, которые характеризуются определенной гетерогенностью: в одних ворсинках одна крупная артериальная ветвь последовательно делится на звенья МЦР,

в других – несколько артериол, отошедших от подслизистого слоя в ворсинках, распадаются на прекапилляры и капилляры. В итоге в сосочках формируются сосудистые сплетения пирамидальной или полушаровидной сводчатой формы.

Капилляры, сливаясь между собой, дают начало посткапиллярам и венам, впадающим в сосудистое сплетение подслизистого слоя.

Под действием глибенкламида при ИГМ отмечается менее четкая гиперемия мышечной оболочки тонкого кишечника и более выраженная извитость крупных сосудов подслизистого слоя.

ГК снижает степень разряжения сосудистой сети ворсинок, а ворсинки, лишённые капилляров, встречаются в поле зрения микроскопа значительно реже (рисунок 3 а, б).

По сравнению с данными, полученными при ИГМ без коррекции препаратом, глибенкламид вызывает дилатацию кровеносного русла подсерозного и подслизистого слоев тонкой кишки.

Таким образом, перетурбация кровеносного русла тонкой кишки, возникающая при ИГМ, под действием глибенкламида становится менее выраженной. Возможно, это связано с влиянием ГК на проницаемость кровеносных сосудов и на белки-

рецепторы сульфанилмочевин-2 (SUR-2), регулирующие АТФ-зависимые каналы, локализованные в сердечно-сосудистой системе [2].

#### *Литература*

1. *Наумов Н.Г.* Реактивные изменения астроцитов прилежащего ядра переднего мозга после ограничения кровотока в бассейне обеих общих сонных артерий у крыс / Н.Г. Наумов // *Морфология.* 2016. Т. 149. № 1. С. 22–27.
2. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L., Tsymbalyuk N., Wed G.A., Gerzanich V.* Newly expressed SUR1 – regulated NCCA-ATP channel mediates cerebral edema after ischemic stroke // *Nature Medicine,* April 2006, Vol. 12. № 36. Pp. 433–440.
3. *Chen M., Simard J.M.* Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca<sup>2+</sup> and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // *S. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6512.
4. *Chen M., Dong V., Simard J.M.* Furosemide coupling between sodium-potassium ATPase and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain // *S. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 8568–8577.
5. *Ginsberg M.D., Busto R.* Rodent models of cerebral ischemia // *Stroke.* 1989. Vol. 20. P. 1627–1642.
6. *Paxinos G.* The rat nervous system. 3-d ed. Amsterdam: Elsevier Acad. Press, 2004. P. 1176–1780.
7. *Шидаков Ю.-Х.М.* О фармакодинамике глицерола при экспериментальной ишемии головного мозга / Ю.-Х.М. Шидаков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович // *Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно-трениров. технологии: материалы междунар. науч.-практ. конф. Саратов, 2015.* С. 123–128.