

УДК 616.831-005.4-03:616.24(23.03)

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ВЫСОКОГОРЬЕ

Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев

Глибенкламид – представитель второго поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ) используется для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, а с 2001 г. внедрен в неврологическую практику. Нейропротективное действие глибенкламида объясняется способностью его блокировать неселективные Ca^{++} АТФ-зависимые катионные каналы (NCCa-АТФ каналы) астроцитов. Функция NCCa-АТФ каналов регулируется белком-рецептором SUR-1, который может быть заблокирован глибенкламидом, что предотвращает развитие отека мозга, гибель нейронов, снижает реперкусивные изменения в легких при ИГМ в условиях высокогорья.

Ключевые слова: ишемия головного мозга; глибенкламид; воздухоносные пути; кровеносные сосуды; паренхима легких; высокогорье.

БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА МЭЭНИН ГИПОКСИЯСЫНДА ӨПКӨНУ РЕМОДЕЛДӨӨГӨ ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев

Глибенкламид – сульфонилмочевинанын экинчи муундагы өкүлү, 2-типтеги кант диабетин дарылоо үчүн колдонулат, 2001-жылдан тартып неврологиялык практикага киргизилген. Глибенкламиддин нейропротективдүү таасири астроциттердин селективдүү эмес Ca^{++} АТФ-көз каранды катиондук каналдарына (NCCa-АТФ каналы) бөгөт коюу мүмкүнчүлүгү менен аныкталат. АТФ каналдарынын NCCa функциясы SUR-1 белок-рецептору менен жөнгө салынат, ага глибенкламид менен бөгөт коюлушу мүмкүн, мунун өзү мээнин шишип кетүүсүнүн, нейтрондордун жабыркашынын алдын алат, бийик тоолуу шартта мээнин ишемиясында өпкөдөгү өзгөрүүлөрдү төмөндөтөт.

Түйүндүү сөздөр: мээнин ишемиясы; глибенкламид; аба өтүүчү жолдор; кан-тамырлар; өпкөнүн паренхимасы; бийик тоо шартында.

EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON REMODELING OF THE LUNGS ON THE BACKGROUND OF THE BRAIN HYPOXIA IN THE HIGH-MOUNTAIN

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

Glibenclamide, a representative of the second generation of sulfonylurea derivatives (PSM), is used to treat type 2 diabetes mellitus (DM), and since 2001 it has been introduced into neurological practice. The neuroprotective effect of glibenclamide is due to its ability to block non-selective Ca^{++} ATP-dependent cation channels (NCCa-ATP channels) of astrocytes. The function of NCCa-ATP channels is regulated by the SUR-1 receptor protein, which can be blocked by glibenclamide, which prevents the development of cerebral edema, neuron death, reduces recursive changes in the lungs during IHM in high altitude conditions.

Keywords: cerebral ischemia; glibenclamide; airways; blood vessels; lung parenchyma; high mountains.

Актуальность. Наиболее общим проявлением ремоделирования легких у здоровых животных и человека в условиях высокогорья признаются: увеличение объемной скорости легочного кровотока;

спазм мелких артерий и артериол легких; развитие высокогорной легочной гипертензии [1–4].

В соответствии с современными рекомендациями диагноз «Легочная гипертензия» (ЛГ)

устанавливается при уровне среднего давления легочной артерии ($ДЛА_{cp}$) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца [5, 6]. В соответствии с клинической классификацией ЛГ, высокогорная легочная гипертензия (ВЛГ) включена в ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии (таблица 1). ЛАГ в обычных условиях обитания является редким заболеванием с распространенностью 15–60 случаев на миллион и заболеваемостью 5–10 случаев на миллион населения в год [7].

В условиях высокогорья ВЛГ встречается у 50,3 % населения [2, 3]. В силу этого, предположив, что лекарственные средства, в том числе и глибенкламид, действуют на кровеносные сосуды и паренхиму легких (особенно при патологических состояниях) иначе, чем на равнине, мы предприняли специальное исследование.

Целью настоящего сообщения является изложение результатов изучения действия глибенкламида на ремоделирование легких при ишемии головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

Ремоделирование гистофизиологии здоровых легких в условиях высокогорья. В свое время нашим сотрудником [8] было установлено, что у собак объемная скорость легочного кровотока, равная в Бишкеке $64,1 \pm 10,2$ мл/(мин \times 100 г), на перевале Туя-Ашуу увеличивается до $81,5 \pm 18,3$ мл/(мин \times 100 г). Относительно высокая объемная скорость легочного кровотока в условиях высокогорья структурно выражается полнокровием сосудов и гиперемией паренхимы легких. Механизм этого феномена объясняется централизацией кровообращения и как приспособительная реакция организма в борьбе за кислород [9, 10].

Спазм мелких сосудов ветвей легочной артерии и артериол в условиях высокогорья считается общепризнанным. Есть мнение, что главную роль в патогенезе артериальной гипертензии играет повреждение эндотелия, которое нарушает равновесие между сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами.

В 1980 г. Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. [11] доказали, что эндотелий в ответ на различные раздражения выделяет вещества, расслабляющие гладкие мышцы сосудов «*endothelium derived relaxing factor*» (EDRF). В последующем было установлено, что EDRF представляет собой оксид азота (NO).

В условиях высокогорной гипоксической гипоксии нарушается целостность эндотелиального гликокаликса, который является датчиком сопротивления сосудов малого круга кровообращения [12].

Вследствие этого рецепторы, расположенные на гликокаликсе эндотелия, не воспринимают (не

откликаются) на усиление объемной скорости легочного кровотока. Синтез NO нарушается, мелкие артерии и артериолы легких спазмируются, развивается ВЛГ.

На нашем материале резко спазмированные мелкие ветви легочной артерии и артериолы окружены лимфатическими узелками. Причем центры размножения лимфатических узелков непосредственно окружают спазмированные мелкие артерии и артериолы, а корона кольцом располагается вокруг центра (рисунок 1). В центре размножения появляются многочисленные лимфообласты, плазмобласты, плазматические клетки с фигурами митоза, которые свидетельствуют о гиперфункции лимфатических узелков, окружающих сосуды. Возможно, есть какая-то связь между повреждением эндотелия и лимфатическими узелками, окружающими спазмированные артерии и артериолы, которая может быть предметом отдельного рассмотрения.

Одновременно с кровеносными сосудами определенные изменения отмечаются со стороны структурной организации бронхиального дерева. Встречаются бронхи, чьи базальные клетки, прилегая тесно одна к другой, образуют сплошной покров на собственной пластинке слизистой оболочки. Создается впечатление о миграции бокаловидных клеток в сторону просвета бронхов (рисунок 2). На отдельных участках нарушается целостность щеточной каемки с оголением терминальной сети эпителия. Наблюдается перибронхиальное скопление клеток фибро- и лимфоцитарного ряда.

Мелкие бронхи, расположенные рядом со спазмированными артериями и артериолами, суживаются, а межальвеолярные перегородки утолщаются.

Других признаков ремоделирования гистофизиологии легких животных, транспортированных на перевал Туя-Ашуу, на светооптическом уровне обнаружить не удается.

Ремоделирование гистофизиологии легких при ИГМ в условиях высокогорья. Как было отмечено выше, на высоте 3200 м над ур. моря нагрузка на малый круг кровообращения повышается объемом крови и сопротивлением в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла легких. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий на этом фоне усиливает адаптивные и повышает напряженные компенсаторных реакций, что оборачивается сменой их патологических проявлений со стороны кровеносного русла и бронхиального дерева легких.

В качестве адаптивной реакции можно рассматривать активацию функций крупнокалиберных магистральных капилляров, выполняющих роль обводных каналов. По ним часть крови из

Таблица 1 – Клиническая классификация ЛГ

<p>I. Легочная артериальная гипертензия <i>1.1. Идиопатическая;</i> <i>1.2. Наследуемая:</i> 1.2.1. ВМРР2; 1.2.2. Другие; <i>1.3. Индуцированные приемом лекарств и токсинов;</i> <i>1.4. Ассоциированная:</i> 1.4.1. СЗСТ; 1.4.2. ВИЧ-инфекция; 1.4.3. Портальная гипертензия; 1.4.5. Шистосомоз</p>	<p>III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии 3.1. ХОБЛ; 3.2. Интерстициальные заболевания легких; 3.3. Др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями; 3.4. Нарушение дыхания во время сна; 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции; 3.6. Высокогорная ЛГ; 3.7. Аномалия развития легких</p>
<p>I» Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или Легочной капиллярный гемангиоматоз: <i>1.1. Идиопатическая;</i> <i>1.2. Наследуемая:</i> 1.2.1. EIF2AK4; 1.2.2. Другие; <i>1.3. Индуцированные приемом лекарств и токсинов;</i> <i>1.4. Ассоциированная:</i> 1.4.1. СЗСТ; 1.4.2. ВИЧ-инфекция</p>	<p>IV. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.1. ЛТЭЛГ; 4.2. Другие обструкции легочной артерии: 4.2.1. Ангиосаркома; 4.2.2. Другие внесосудистые опухоли; 4.2.3. Артериит; 4.2.4. Врожденные аномалии (стенозы ЛА); 4.2.5. Паразитарные заболевания</p>
<p>I»». Стойкая легочная гипертензия новорожденных II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. 2.1. Систолическая дисфункция; 2.2. Диастолическая дисфункция; 2.3. Клапанные пороки; 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция; приносящего/выносящего тракта; 2.5. Врожденный/приобретенный сиеноз легочной вены</p>	<p>V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза 5.1. Гематологические заболевания: 5.1.1. Хроническая гемолитическая анемия; 5.1.2. Миелопролиферативные заболевания; 5.1.3. Спленэктомия; 5.2. Системные нарушения: 5.2.1. Саркоидоз; 5.2.2. Легочной гистиоцитоз; 5.2.3. Лимфангиолеймиоматоз; 5.3. Метаболические нарушения: 5.3.1. Гликогенозы; 5.3.2. Болезнь Гоше; 5.3.3. Дисфункция щитовидной железы; 5.4. Другие: 5.4.1. Опухолевая обструкция; 5.4.2. Фиброзирующий медиастинит; 5.4.3. ХПН; 5.4.4. Сегментарная ЛГ</p>

артериального русла перебрасывается в венозное, минуя капиллярное звено микрогемодиализаторного русла легких. Такой кровотока может «снижать давление крови на ее пути капиллярам» [5] и противостоять развитию прекапиллярной легочной гипертензии в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. В то же время переброс крови справа налево способствует падению и без того низкого уровня рО₂ артериальной крови, трудно трактовать как проявление адаптации.

Кроме того, в сложившейся ситуации усиливается кровоток по дилатированным бронхиальным венам «в непарную вену и правое предсердие, что создает дополнительную нагрузку для правого желудочка и уменьшает оксигенацию крови [3].

Для обсуждаемой серии опытов характерен гравитационно-расслоенный кровоток по сосудам легких. Интерпретировать это сложно. Нет сомнений в предпочтительности и физиологичности ламинарного кровотока и осевого движения форменных элементов в здоровом организме перед гравитационно-расслоенным. Однако в условиях, в которых оказался малый круг кровообращения в обсуждаемых экспериментах, сепарация кровотока имеет определенное адаптивное значение в сочетании с гиперфункцией анастомозов гломусного типа. Этим анастомозам значительно легче отводить слой плазмы нежели цельную кровь, что может быть подспорьем профилактики высокогорного отека легких.

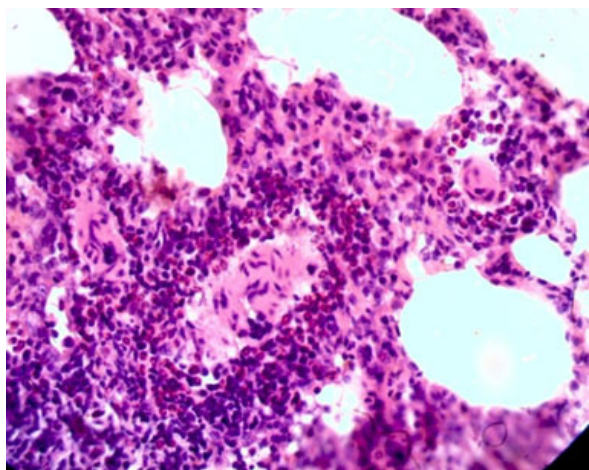


Рисунок (микрофото) 1 – Поперечный срез резко спазмированной мелкой ветви легочной артерии, окруженный лимфоидными узелками. Заливка в парафин, $\times 400$

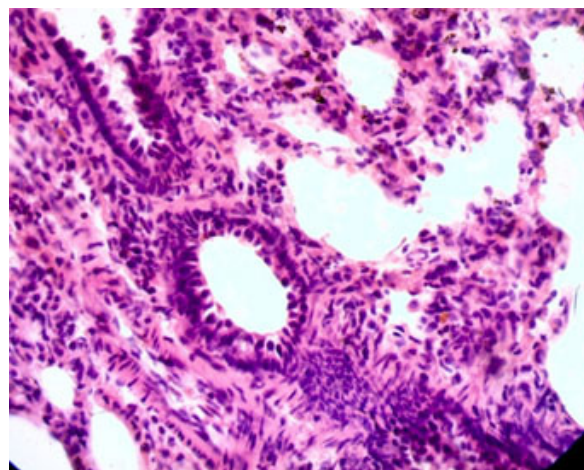


Рисунок (микрофото) 2 – Поперечный срез терминальных бронхиол, окруженных скоплением клеток фибро- и лимфоцитарного рядов. Заливка в парафин, $\times 400$

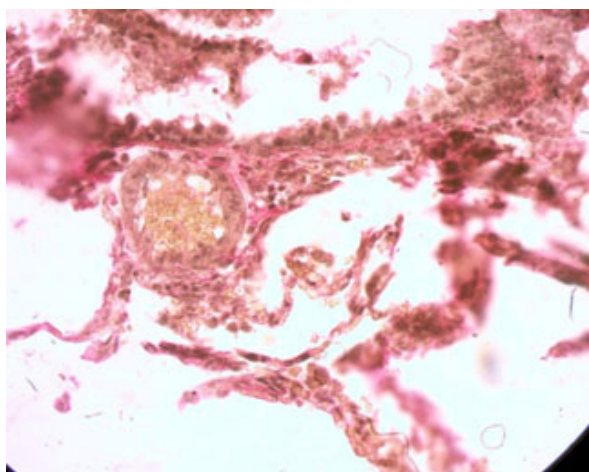


Рисунок (микрофото) 3 – Поперечный срез легочной вены с тромбом в просвете. Заливка в парафин, $\times 400$

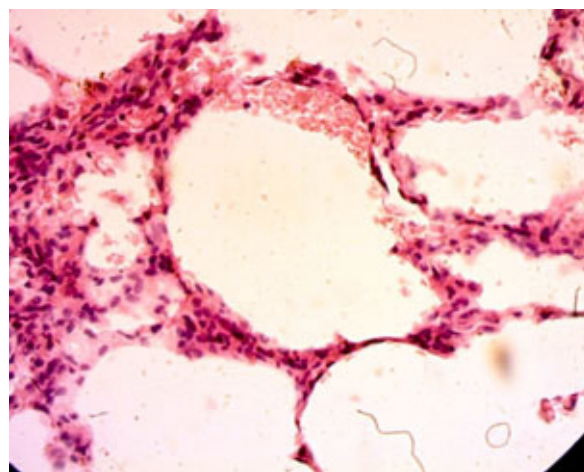


Рисунок (микрофото) 4 – Паренхима легкого с кровоизлияниями. Заливка в парафин, $\times 400$

Наряду с отмеченными внутрисосудистыми изменениями на «арене» присутствуют собственно сосудистые изменения – это нарушение эндотелия с образованием тромбов на разных стадиях формирования (рисунок 3), деформация мышечной оболочки.

Среди внесосудистых нарушений на первый план выступают кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, в просвет альвеол и бронхов (рисунок 4).

Изменения со стороны бронхов зависят от уровня генерации бронхиального дерева к которой они относятся. В крупных бронхах наблюдается гиперемия перибронхиального микроциркуляторного

сплетения, а также увеличение размеров рядом локализованных лимфатических узелков. Средние бронхи характеризуются наличием белково-слизистой секрета, который в отдельных случаях вызывает обтурацию их просвета. В составе белково-слизистого секрета содержатся клетки слущенного эпителия и лимфоцитарного ряда.

Ремоделирование мелких бронхов выражается мозаичностью: одни расширены, складки эпителия сглажены; другие напротив, сужены складки эпителия усилены и частоколом выдвигаются в просвет. В зоне вентиляции расширенных бронхов воздушность альвеол повышена, а в зоне суженных – снижена. Во втором случае наблюдаются

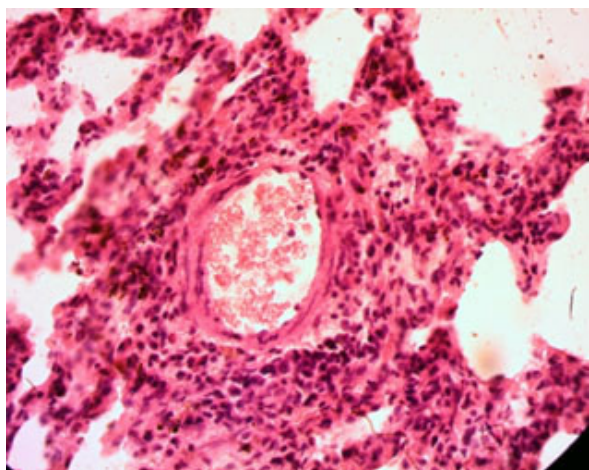


Рисунок (микрофото) 5 – Поперечный срез легочной артерии с кровью в просвете. Заливка в парафин, $\times 400$

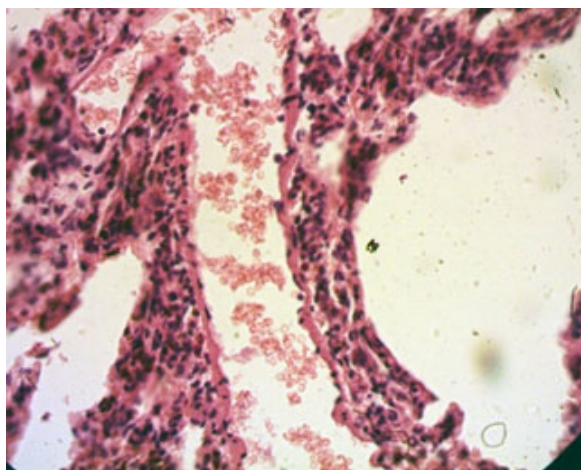


Рисунок (микрофото) 6 – Продольный срез легочной вены с низким капиллярным гематокритом. Заливка в парафин, $\times 400$

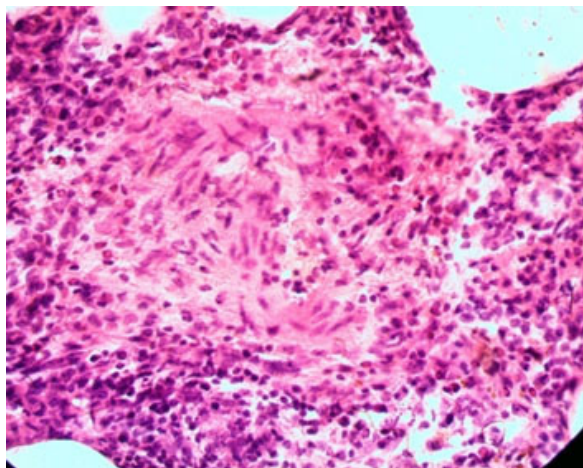


Рисунок (микрофото) 7 – Бронхиальная артерия за-
мыкающего типа с рыхлой стенкой. Заливка в пара-
фин, $\times 400$

явления интерстициального отека и гиперемии, что не отмечается в первом случае.

Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии легких при ишемии головного мозга в условиях высокогорья. Применение глибенкламида приносит свои коррективы в ремоделирование сосудов легких при ИГМ в условиях высокогорья. Мишенью глибенкламида являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ-каналы) кровеносных сосудов легких. Эти каналы состоят из субъединицы, формирующей калиевый канал, Kir 6 и рецептора сульфонилмочевины SUR 2 В. Препарат блокирует К-АТФ-каналы, предотвращает отек сосудистой стенки. На этом фоне синтез

NO эндотелием сохраняется, который регулирует сосудистый тонус адекватно запросам малого круга кровообращения в условиях высокогорной гипоксической гипоксии.

Ветви легочной артерии (рисунок 5) и вены (рисунок 6) заполнены цельной кровью с низким капиллярным гематокритом, а иногда плазмой, не содержащей форменных элементов. Встречаются функционирующие артериоло-венулярные и бронхопульмональные анастомозы. Иначе говоря, ремоделирование сосудов малого круга кровообращения имеет адаптивное компенсаторное значение.

Изменение бронхиального кровеносного русла выражено в меньшей степени, чем в контрольных

опытах и заключается в следующем. Бронхиальные артерии замыкающего типа с рыхлой стенкой, в которую проникают клеточные элементы лимфатических узлов (рисунок 7). Функциональное значение этого феномена интерпретировать довольно трудно. Тем не менее его компенсаторная роль не вызывает сомнений.

Обращает на себя внимание чрезвычайно полнокровие бронхиальных вен, возможно отводящих часть легочного кровотока обратно в правое предсердие.

Особый интерес вызывают двустольные бронхи и механизм их формирования, который остается не решенным.

Со стороны паренхимы легких отмечаются одиночные разрывы межальвеолярных перегородок и многочисленные пылевые клетки.

Других серьезных изменений кровеносного русла, бронхиального дерева и паренхимы легких нет.

Вывод

Таким образом, глибенкламид не предотвращает, но в то же время снижает нарушения гистофизиологии легких при ишемии головного мозга в условиях высокогорной гипоксической гипоксии

Литература

1. *Миррахимов М.М.* Высокогорная кардиология / М.М. Миррахимов, Т.С. Мейманалиев. Фрунзе: Кыргызстан, 1984. 314 с
2. *Нарбеков О.Н.* Высокогорное легочное сердце / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Кыргызстан, 1991. 240 с.
3. *Нарбеков О.Н.* Высокогорная легочная гипертония / О.Н. Нарбеков, Т.Е. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: ШАН, 1996. 266 с.
4. *Шидаков Ю.Х.-М.* Высокогорная кардиология / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркабатов, Ф.М. Текеева. Бишкек: Байтик, 2001. 227 с.
5. *Мартынюк Т.В.* Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова, С.Н. Наконечников // Евразийский кардиологический журнал. М., 2011. № 1. С. 6–12.
6. *Чазова И.Е.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, С.Н. Авдеев, А.В. Волков, С.Н. Наконечников // Евразийский кардиологический журнал, М., 2013. № 2. С. 5–26.
7. *Чазова И.Е.* Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников // Евразийский кардиологический журнал. 2015. № 4. С. 3–11.
8. *Балыкин М.В.* Физиологические механизмы кислородного обеспечения некоторых внутренних органов и системной мускулатуры у собак в условиях высокогорной и мышечной деятельности: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М.В. Балыкин. Новосибирск, 1994. 45 с.
9. *Барбашова З.И.* Акклиматизация и ее физиологические механизмы / З.И. Барбашова. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 215 с.
10. *Шидаков Ю.Х.-М.* Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и паренхимы легких при физических нагрузках в условиях высокогорья / Ю.Х.-М. Шидаков, И.А. Абдумаликова // Вестник КРСУ. 2016. Т. 16. № 7. С. 191–193.
11. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxational smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. № 288. P. 313–378.
12. *Абдумаликова И.А.* Горный климат и спелеотерапия / И.А. Абдумаликова. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2010. 298 с.