

УДК 618.831-005.4-092.9-03:612.76

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС С ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ВЫСОКОГОРЬЕ

М.С. Шувалова

Показаны изменения двигательной и поведенческой активности у животных с экспериментальной ишемией головного мозга в условиях высокогорья. Под влиянием высокогорной гипоксической гипоксии происходит угнетение обеих функций, чем нарушается адаптация животных к условиям внешней среды. Высокогорье осложняет течение острой ишемии головного мозга, что отражается в повышении отхода животных в эксперименте.

Ключевые слова: глибенкламид; двигательная активность; поведенческая активность; крысы; ишемия головного мозга; высокогорье.

БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫНДА КЕЛЕМИШТЕРДИН КЫЙМЫЛ-АРАКЕТИНЕ ЖАНА ЖҮРҮМ-ТУРУМУНУН АКТИВДҮҮЛҮГҮНӨ ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

М.С. Шувалова

Бул макалада бийик тоолуу шартта мээнин ишемиясында экспериментке алынган жаныбарлардын кыймыл-аракетинин жана жүрүм-турумунун активдүүлүгүнүн өзгөрүшү көрсөтүлгөн. Бийик тоолуу гипоксиянын таасири менен эки функция тең жабыркайт, жаныбарлардын тышкы чөйрөнүн шарттарына адаптациясы бузулат. Бийик тоолуу шарт мээнин курч ишемиясын өрчүтөт, мунун өзү экспериментте жаныбарлардын калдыктарынын жогорулашы менен байкалат.

Түйүндүү сөздөр: глибенкламид; кыймыл-аракетинин активдүүлүгү; жүрүм-турумунун активдүүлүгү; келемиштер; мээнин ишемиясы; бийик тоо шартында.

INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON MOTOR AND BEHAVIORAL ACTIVITY OF RATS WITH ISCHEMIA OF THE BRAIN IN THE HIGH MOUNTAINS

M.S. Shuvalova

The article shows some changes in motor and behavioral activity in animals with experimental cerebral ischemia in highlands. Under the influence of high-altitude hypoxic hypoxia, both functions are inhibited, thus disturbing the animals' adaptation to environmental conditions. The high mountains complicate the course of acute IHM, which is reflected in an increase in animal waste in the experiment.

Keywords: glibenclamide; motor activity; behavioral activity; rats; cerebral ischemia; high mountains.

Введение. Глибенкламид – представитель второго поколения производных сульфанилмочевини – с 1969 г. применяется для лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа, а с 2001 г. – для профилактики отека мозга после инсульта [1–3]. Мишенью глибенкламида являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ каналы) β -клеток

поджелудочной железы и неселективные Ca^{2+} -АТФ каналы (NCCa-АТФ) в астроцитах головного мозга. Эти каналы выполняют роль регуляторов потенциала плазматических мембран β -клеток поджелудочной железы и астроцитов головного мозга и представляют собой гетерооктамерный комплекс, состоящий из двух типов субъединиц. Одна из них

формирует калиевый канал Kir 6_x , а другая является рецептором сульфанилмочевины (SUR). Обе субъединицы имеют несколько изоформ как Kir 6_x (Kir 6_1 , Kir 6_2), так и SUR (SUR₁, SUR_{2a}, SUR_{2b}). Kir 6_2 в поджелудочной железе и мозге образует комплекс с SUR₁ [3].

В поджелудочной железе глибенкламид ассоциируется с SUR₁ субъединицей K-АТФ-каналов мембраны β -клеток и блокирует их. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации калия и деполяризации мембран β -клеток. Затем в деполяризованной мембране β -клеток открываются кальциевые каналы. Концентрация кальция в β -клетках повышается, что приводит к экзоцитозу инсулина.

При ишемии головного мозга в реактивных астроцитах резко возрастает число NCCa-АТФ-каналов и регулирующих их открытие SUR₁. В этих условиях через NCCa-АТФ-каналы в астроциты проникают ионы натрия и воды, что приводит к набуханию клетки (отеку). Одновременно увеличивается приток натрия и воды в окружающие ткани, повышается внутричерепное давление, повреждается вещество мозга.

Глибенкламид блокирует рецептор сульфанилмочевины SUR₁, тем самым предотвращая массовое раскрытие NCCa-АТФ-каналов и отек мозга.

Такова фармакодинамика глибенкламида в обычной среде обитания человека и животных, которая остается неисследованной на различных горных высотах.

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов в рамках Программы развития Кыргызско-Российского Славянского Университета разрабатывает проект «Высокогорная травматология: лечение и профилактика осложнений». Одной из поставленных задач данного проекта является изучение влияния глибенкламида на гистофизиологию сосудистых сплетений желудочков головного мозга (ССЖГМ), а также на двигательную и поведенческую активность при ишемии головного мозга в эксперименте в условиях предгорья и высокогорья. Результаты исследований ССЖГМ явились предметом обсуждения предыдущих публикаций [4–6].

Целью настоящего сообщения является изложение результатов влияния глибенкламида на двигательную и поведенческую активность животных с ишемией головного мозга в предгорье и высокогорье.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили белые беспородные крысы-самцы массой 270–310 г, предварительно разделенные на 3 группы: 1-я – контрольная группа, 2-я – крысы с экспериментальной ишемией головного мозга

(ИГМ), 3-я группа – животные с ишемией и ее коррекцией препаратом Глибенкламид. Острую ИГМ моделировали на уровне предгорья (г. Бишкек, 760 м над ур. моря и в условиях высокогорья (перевал Туя-Ашуу, высота 3200 м над ур. моря) методом двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Животных оперировали под общим наркозом (Калипсол 0,6 мл в/м). Через 1 час после перевязки сонных артерий животным 3-й группы вводили заранее приготовленный препарат Глибенкламид (микроионизированная форма), в дозе 0,5 мл *per os*. На 1-е и 3-и сутки оценивалась двигательная и поведенческая активность животных по методике открытого поля. Затем животные выводились из эксперимента, проводился забор образцов органов. Содержание, экспериментальные вмешательства и выведение из эксперимента животных осуществлялись согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ от 19 июня 2003 года № 267).

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования отражены в таблице 1 и на рисунках 1–3.

Обсуждение. Транспортировка здоровых животных из предгорья в высокогорье сопровождается тенденцией к снижению локомоции, ориентировочной реакции, исследовательского поведения, работоспособности и увеличением частоты дефекации. Эти изменения сопряжены с реакцией организма на сочетание переезда по извитым дорогам, крутым поворотам, бесконечным подъемам на возвышения и спускам во впадины, по множеству серпантинов с нарастающей высокогорной гипоксической гипоксией. На всем пути организму приходится непрерывно и мгновенно приспосабливаться к преодолению основных свойств массы тела – тяжести и инерции и быстронарастающей кислородной недостаточности.

В этих ситуациях происходит централизация кровообращения с редукцией кровотока в оболочке и ускорением его в ядре организма, перераспределение церебрального кровотока от ствола к коре мозга, ремоделирование сосудистых сплетений желудочков головного мозга, гиперкоагуляционная направленность крови, активация клеток молекулярного и угнетение функции ганглионарного слюев мозжечка [7–9].

Несомненно, такие нарушения гомеостаза внутренней среды организма внешне проявляются данными, изложенными в таблице 1 и на рисунке 1. При этом происходит более выраженное снижение функциональных резервов эмоциональной сферы, чем физической, что подтверждается меньшей степенью изменений со стороны локомоции (1,24 раза) и работоспособности (1,03 раза), чем ориентировочной реакции (2,7 раза), груминга (3,8 раза)

Таблица 1 – Показатели двигательной и поведенческой активности у животных на 3-и сутки эксперимента в низкогорье (г. Бишкек, 760 м над ур. моря) и высокогорье (перевал Туя-Ашуу, 3200 м над ур. моря)

Показатели	Здоровые крысы		Ишемия			
	низкогорье	высокогорье	без коррекции глибенкламидом		с коррекцией глибенкламидом	
			низкогорье	высокогорье	низкогорье	высокогорье
Локомоция (движение по квадратам)	34,3 ± 2,7	25,25 ± 3,4	7,3 ± 5,4*	6,5 ± 3,8	34,3 ± 2,8*	28,0 ± 14,2**
Ориентировочная реакция (стойки)	6,28 ± 0,26	2,25 ± 0,5	1,7 ± 1,2*	0,25 ± 0,3	3,7 ± 1,9	2,67 ± 1,3
Исследовательское поведение (норки)	3,39 ± 0,59	2,75 ± 1,1	0,0 ± 0,0*	0,25 ± 0,3	3,3 ± 2,4*	3,0 ± 1,5
Груминг	5,8 ± 0,7	1,5 ± 0,5	0,67 ± 0,7	0,25 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,6
Дефекация	1,1 ± 0,01	2,5 ± 0,02	3,1 ± 0,1*	4,2 ± 0,5	1,6 ± 0,5*	1,6 ± 0,7
Работоспособность	8,1 ± 0,5	7,8 ± 1,5	2,5 ± 1,4	1,55 ± 0,9	5,2 ± 1,2	5,53 ± 2,8

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой экспериментальных животных. ** – $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой экспериментальных животных.

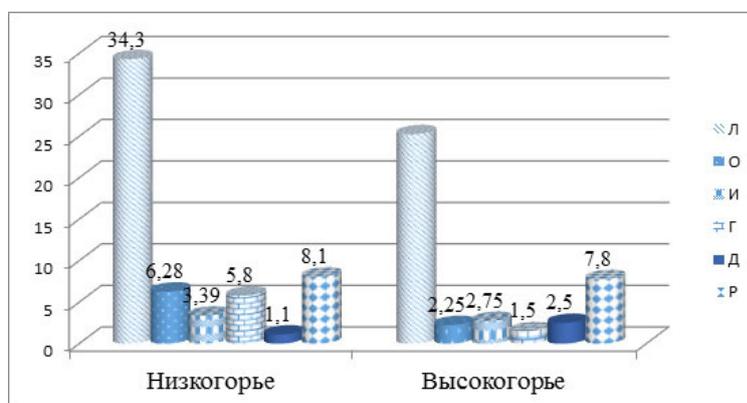


Рисунок 1 – Характеристика двигательной и поведенческой активности у здоровых животных: Л – локомоция; О – ориентировочная реакция; И – исследовательское поведение; Г – груминг; Д – дефекация; Р – работоспособность

и дефекации (2,2 раза). Действие стрессирующих факторов ведет к различного рода вегетативным явлениям. Одно из таких явлений, которое удобно учитывать в эксперименте, – дефекация. Те животные, которые меньше передвигаются и у которых наблюдается большая дефекация, считаются более эмоциональными, чем те, которые много передвигаются, но имеют низкий уровень дефекации [10–12].

Двухсторонняя окклюзия общих сонных артерий, независимо от высоты местности, вызывает аналогичные по характеру, но разные по величине изменения двигательной и поведенческой активности животных по сравнению с исходными данными (см. таблицу 1, рисунок 2). Так, у животных с ИГМ в условиях высокогорья показатели локомоции

и груминга снизились в меньшей, а ориентировочной реакции, исследовательского поведения и работоспособности – в большей степени, чем в предгорье. В то же время рост актов дефекации на Туя-Ашуу уступает данным, полученным в Бишкеке. В итоге, наибольшее падение ориентации в пространстве, исследовательского поведения и работоспособности наблюдается при ИГМ в условиях высокогорной гипоксической гипоксии, а локомоции, груминга и эмоционального статуса – в предгорье.

При сопоставлении данных, полученных на разных горных высотах, выясняется отсутствие различий между показателями локомоции и исследовательского поведения, недостоверное превалирование дефекации и падение работоспособности,

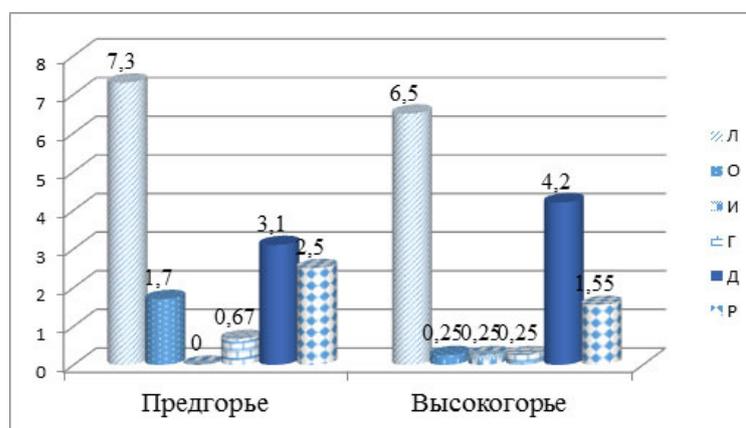


Рисунок 2 – Изменение двигательной и поведенческой активности у животных с ИГМ без применения глибенкламида: Л – локомоция; О – ориентировочная реакция; И – исследовательское поведение; Г – груминг; Д – дефекация; Р – работоспособность

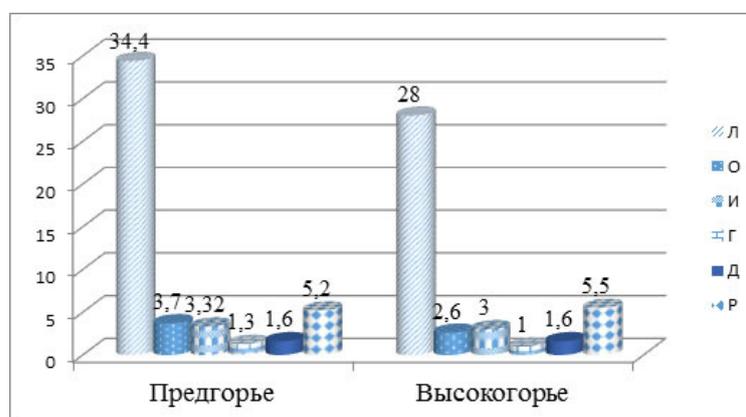


Рисунок 3 – Изменение двигательной и поведенческой активности у животных с ИГМ с применением глибенкламида: Л – локомоция; О – ориентировочная реакция; И – исследовательское поведение; Г – груминг; Д – дефекация; Р – работоспособность

снижение ориентировочной реакции (в 6,8 раза) и груминга (2,7 раза) в условиях высокогорья.

В целом, сочетание высокогорной гипоксической и циркуляторной гипоксии головного мозга вызывает более выраженные нарушения двигательной и поведенческой активности, чем при изолированном действии этих факторов.

Двухсторонняя окклюзия общих сонных артерий в сочетании с применением глибенкламида в предгорье вызывает достоверное увеличение показателей локомоции, исследовательского поведения и снижение актов дефекации (см. таблицу 1, рисунки 2, 3) по сравнению с данными, полученными в опытах с ИГМ без применения препарата. Отмечается недостоверный рост ориентировочной реакции, груминга и работоспособности. В то же время, имеются отличия по сравнению с данными,

полученными у здоровых животных. Так, показатели ориентировочной реакции снижены в 1,7, работоспособности в 1,6 раза, а показатель дефекации, напротив, повышен в 1,45 раза.

Изложенные факты манифестируют положительное влияние глибенкламида на ремоделирование двигательной и поведенческой активности при ИГМ в условиях предгорья.

Двухсторонняя окклюзия общих сонных артерий в сочетании с применением глибенкламида в высокогорье характеризуется статистически недостоверным снижением груминга, дефекации и работоспособности и повышением локомоции, ориентировочной реакции и исследовательского поведения по сравнению с исходными данными (см. таблицу 1, рисунки 1, 3).

Более существенная разница наблюдается относительно результатов, добытых в опытах с ИГМ в условиях высокогорья, но без применения глибенкламида. Это выражается в четырехкратном росте локомоции, ориентировочной реакции, груминга, работоспособности, в 12-кратном – исследовательского поведения и в 2-кратном снижении дефекации.

Вывод

Объективно проявляется благотворное влияние глибенкламида на двигательную и поведенческую активность при ИГМ в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. По сравнению с результатами, полученными в аналогичных опытах в предгорье, достоверной разницы не обнаруживается. Однако это не дает основания утверждать, что эффект глибенкламида при ИГМ не зависит от высоты местности. Дело в том, что ИГМ без применения глибенкламида в условиях высокогорья вызывает более выраженные изменения двигательной и поведенческой активности крыс, чем в предгорье, в то время, как применение глибенкламида в предгорье и высокогорье приводит к одним и тем же результатам. Следовательно, благотворное действие препарата на ремоделирование двигательной и поведенческой активности при ИГМ в высокогорье более значимо, чем в предгорье.

Данное утверждение вполне согласуется с предыдущими публикациями, констатирующими протективное действие глибенкламида при ИГМ в условиях высокогорья [4–6].

Литература

1. Chen M., Simard J.M. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal Ca_2 and ATP in native reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
2. 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.
3. 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.
4. Шувалова М.С. Состояние сосудистого сплетения головного мозга крысы при его ишемии и фармакологической коррекции / М.С. Шувалова // *Вестник КРСУ.* 2017. Т. 17. № 10. С. 209–211.
5. Шувалова М.С. Изменение морфологической картины сосудистого сплетения головного мозга крысы при церебральной ишемии в горах / М.С. Шувалова, А.С. Шаназаров // *Вестник КРСУ.* 2019. Т. 19. № 1. С. 112–116.
6. Шувалова М.С. Влияние фармакологической коррекции на состояние сосудистого сплетения головного мозга крыс, подвергшихся ишемии головного мозга в условиях высокогорья / М.С. Шувалова // *Вестник КРСУ.* 2019. Т. 19. № 1. С. 117–121.
7. Ярош А.С. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения / А.С. Ярош, Л.А. Пирогова, Н.А. Филина // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2014. № 3. С. 17.
8. Яхно Н.Н. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения / Н.Н. Яхно, В.А. Парфенов // *Consilium-Medicum.* 2000. Т. 2. № 12. С. 24.
9. Антипенко Е.А. Роль стресс-протективной терапии в течении хронической ишемии головного мозга / Е.А. Антипенко, М.Ю. Максимова, П.А. Солдатов // *Клиническая медицина.* 2015. Т. 7. № 3. С. 95–102.
10. Кухтевич В.В. «Отступные» организма от более тяжелых болезней, компенсаторно-приспособительные реакции при хронических болезнях / В.В. Кухтевич // *Медицинская кафедра.* 2002. № 3. С. 108–114.
11. Rattan S.I.S. Anti-aging and life-prolonging hermetic effects of mild stress. In: *International society for adaptive medicine (IsAm): abstracts of VIII World Congress.* Moscow, 2006. P. 63.
12. Ян Буреш. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Ян Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон; пер. с англ. Е.Н. Живописцевой; под ред. проф. А.С. Батуева. М.: Высшая школа, 1991.