

УДК 612.465:616.714.1-001

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

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

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Ю.Х.-М. Шидаков) Кыргызско-Российского Славянского университета (КРСУ) планомерно исследует влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии внутренних органов при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и ишемии головного мозга (ИГМ) в предгорье и высокогорье согласно проекту 2.3.3. «Высокогорная травматология: лечение и профилактика осложнений» в рамках Программы развития КРСУ. В настоящем сообщении излагаются результаты исследования влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии кровеносного русла и мочевых путей почки при ЧМТ в предгорье. Установлено выраженное ремоделирование междольковых и междольковых, дуговых и внутридольковых кровеносных сосудов, что выражается их полнокровием, сепарацией крови, набуханием эндотелия, отеком меди. Со стороны мочевыводящих путей почки отмечаются деструкция эпителия, отек и кровоизлияния в паренхиме органа. Глибенкламид усиливает гиперемию, повышает порозность микроциркуляторного русла, особенно мозгового вещества почки. Со стороны мочевыводящих путей отмечаются нарушение целостности висцерального листка капсулы Шумлянського – Боумена, дистрофия почечного эпителия, т. е. те же изменения, которые обнаружены в опытах без применения глибенкламида.

*Ключевые слова:* глибенкламид; гистофизиология почки; черепно-мозговая травма; предгорье.

---

## БАШ СӨӨК-МЭЭ ЖАРАКАТЫНДА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН БӨЙРӨКТҮН ГИСТОФИЗИОЛОГИЯСЫН КАЛЫБЫНА КЕЛТИРҮҮГӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

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

Кыргыз-Россия Славян университетинин (КРСУ) Патологиялык процесстерди эксперименталдык моделдөө лабораториясы (башчысы – академик Ю.Х.-М. Шидаков) КРСУнун Өнүгүү программасынын алкагында 2.3.3. «Бийик тоолуу травматология: дарылоо, кабылдап кетүүлөрдүн алдын алуу» долбооруна ылайык тоо этегинде жана бийик тоолуу аймактарда баш сөөк-мээ жаракатында жана мээнин ишемиясында ички органдардын гистофизиологиясын калыбына келтирүүдө глибенкламиддин тийгизген таасирин пландуу изилдейт. Бул билдирүүдө тоо этектеринде баш сөөк-мээ жаракатында бөйрөктүн кан агымынын жана заара чыгуучу жолдорунун гистофизиологиясын калыбына келтирүүгө глибенкламиддин тийгизген таасири баяндалат. Бөлүктөр аралык жана бөлүкчөлөр аралык, догоолук жана бөлүкчөлөрдүн ичиндеги кан тамырлардын калыбына келиши ачык байкалды, бул кандын толуктугу, кандын бөлүнүшү, эндотелийлердин көөп чыгышы, медийдин шишиги менен байкалат. Бөйрөктүн заара чыгаруучу бөлүгүндө эпителийдин бузулушу, органдын паренхимасында шишик жана кан агуулар байкалат. Глибенкламид гиперемияны күчөтөт, микроциркулятор агымынын, айрыкча бөйрөк медулласынын көңдөйлөнүшүн жогорулатат. Заара чыгаруучу каналдын бөлүгүндө Шумлянский – Боумен капсуласынын висцералдык бүтүндүгүнүн бузулушу, бөйрөк эпителийинин дистрофиясы, башкача айтканда, глибенкламидди колдонбостон жүргүзүлгөн тажрыйбаларда болгон ошол эле өзгөрүүлөр аныкталды.

*Түйүндүү сөздөр:* глибенкламид; бөйрөктүн гистофизиологиясы; баш сөөк-мээ жаракаты; тоо этеги.

## EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON REMODELING OF KIDNEY HISTOPHYSIOLOGY IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

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

Laboratory of experimental modeling of pathological processes (head-academician Yu.H.-M. Shidakov) The Kyrgyz-Russian Slavic University (KRSU) is systematically investigating the effect of glibenclamide on remodeling the histophysiology of internal organs in craniocerebral trauma (TBI) and brain ischemia (IGM) in the foothills and highlands according to the project 2.3.3. "High-Altitude traumatology: treatment and prevention of complications" within the framework of the KRSU development Program. This report presents the results of a study of the effect of glibenclamide on remodeling the histophysiology of the bloodstream and urinary tract of the kidney in TBI in the foothills. Marked remodeling of interlobular, arc and intralobular blood vessels was found, which is expressed by their fullness, blood separation, endothelial swelling, and media edema. From the urinary tract of the kidney, there is destruction of the epithelium, edema and hemorrhage in the parenchyma of the organ. Glibenclamide increases hyperemia, increases the porosity of the microcirculatory bed, especially the medulla of the kidney. On the part of the urinary tract, there is a violation of the integrity of the visceral leaf of the Bowman capsule, dystrophy of the renal epithelium, that is, the same changes that were found in experiments without the use of glibenclamide.

*Keywords:* glibenclamide; kidney histophysiology; traumatic brain injury; foothills.

**Актуальность.** Сегодня мир охвачен травматической эпидемией. Так, на трассе Бишкек – Ош в результате ДТП от полученных травм погибли 7 человек [1, с. 1]. В структуре причин смерти населения в Кыргызстане травматизм занимает второе место [2, с. 86–92]. Повреждения черепа и головного мозга в мире составляют более 30 % всех травм, и их число ежегодно возрастает, по данным ВОЗ, не менее чем на 2 % [3, с. 57–65]. При этом летальность от тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) составляет 60–80 % и более [4]. В связи с актуальностью проблема лечения и профилактики осложнений ЧМТ привлекает пристальное внимание клиницистов и экспериментаторов. При этом проходят экспериментальное и клиническое испытание множество нейропротекторных лекарственных средств. Одним из них является препарат второй генерации сульфонилмочевины глибенкламид, который длительное время применялся только для лечения сахарного диабета 2-го типа, а с 2001 г. проходит тщательное изучение как перспективное средство профилактики и лечения отека головного мозга [5, с. 88–93]. Однако остается вне поля зрения исследователей его влияние на реперкуссивное ремоделирование гистофизиологии внутренних органов при ЧМТ, не считая кардиоваскулярные эффекты препарата. В частности, нет сведений о нефротропном действии глибенкламида на фоне ЧМТ, а также о реперкуссивных изменениях гистофизиологии почки при этой патологии.

Гистофизиологические изменения почки, возникшие вследствие ЧМТ, а также поиск новых лекарственных средств коррекции обязывают проведение адекватного экспериментального исследования и анализ их результатов.

**Целью** настоящего сообщения является изложение результатов изучения влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии почки при ЧМТ.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 15 половозрелых беспородных крысах-самцах, массой 240–300 г, содержащихся в условиях вивария на сбалансированном рационе. Животных разделили на 3 группы (по 5 особей в каждой): I группа – интактная, II группа – с ЧМТ и III – с аналогичной травмой на фоне применения глибенкламида.

ЧМТ моделировали путем нанесения удара металлическим грузиком 68 г с высоты 90 см в теменно-затылочную область с помощью специального устройства. Энергия воздействия составила 0,6 Дж.

Глибенкламид вводился в дозе 10 мкг/кг *per os*. Через трое суток животных под наркозом выводили из эксперимента. Суправитально кровеносные сосуды части животных инъецировались взвесью черной туши в 10%-м растворе нейтрального формалина в соотношении 1:4 через брюшную аорту. Затем производился забор материала для изготовления просветленных и гистологических препаратов по общепринятым методикам.

Материал фиксировался в 10%-м нейтральном формалине, в дальнейшем обезживался в спиртах возрастающей концентрации. Готовились парафиновые блоки, а из них гистологические срезы толщиной 5–7 мкм с докраской гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Просветленные и гистологические препараты изучены под японским микроскопом Olympus B × 40.

**Результаты и обсуждение.** В состав почки входят две трубчатые системы – кровеносные и внутриорганные мочевыводящие пути. ЧМТ ремоделирует гистофизиологию обеих этих систем. При этом со стороны основного ствола почечных артерий и ее полюсных ветвей изменений на светооптическом уровне не наблюдается. В междольковых артериях полнокровие сочетается с участками гравитационно расслоённой крови, что при жизни могло проявиться снижением линейной скорости кровотока (рисунок 1). В дуговых артериях полнокровие сохраняется и дополняется набуханием эндотелиоцитов, отеком миоцитов меди, изменением тинкториальных свойств ядер. В междольковых артериях гиперемия усиливается, отмечаются сладжирование эритроцитов, периваскулярная отечность. На протяжении от междольковых до внутридольковых артерий и вен «отмешивание» крови приводит к формированию белковых фибриновых нитей, прикрепляющихся к эндотелиальной выстилке сосудов. Тушь, введенная в кровяное русло, окрашивает сепарированную плазму, расположенную между конгломератами форменных элементов крови (рисунок 2). Наблюдаются мелкие междольковые артерии, «нафаршированные» такими конгломератами, способными закупорить просвет и вызвать при жизни остановку кровотока (рисунок 3). В капиллярах, посткапиллярах и венулах свернувшаяся плазма крови «заполняет» просвет сосудов (рисунок 4). Отмечается резкая гиперемия решетчатого поля. В результате этого отдельные отверстия решетчатого поля сдавливаются, что может затруднять отток мочи по протокам Беллини (рисунок 5).

Со стороны паренхимы почек отмечаются кровоизлияние, отек стенки мочевых канальцев, дистрофия почечного эпителия, пролиферация клеток плотного пятна (рисунок 6).

Под действием глибенкламида отходящие от междольковых артерий приносящие артерии и их капиллярные петли, формирующие сосудистый клубочек почечного тельца, плотно заполняются инъекционной массой. Гиперемированные выносящие артериолы сосудистого клубочка, а также сформированная ими перитубулярная сеть капилляров, сдавливают мочевые канальцы (рисунок 7).

Венулы коркового вещества, вливаясь в звездчатые субкапсулярные вены, образуют колбовидные, веретеновидные и иной формы аневризмы, в которых обнаруживается застой крови или инъекционной массы (рисунок 8). Вокруг этих аневризм и междольковых вен, впадающих в дуговые вены, наблюдаются отечная жидкость, погибшие эритроциты, частицы туши, что свидетельствует о высокой порозности сосудистой стенки. Со стороны дуговых вен отмечаются нарушение целостности эпителия, сепарация крови и единичные пристеночные тромбы (рисунок 9).

Сравнительный анализ ремоделирования кровеносного русла коркового и мозгового вещества устанавливает определенные различия. Прежде всего, это выражается более выраженной дилатацией и кровенаполнением прямых артерий и вен в мозговом веществе чем это наблюдается со стороны сосудистого русла коркового вещества. Прямые артерии сдавливают собирательные мочевые трубочки, а также протоки Беллини, что, видимо, при жизни животных препятствовало нормальному оттоку мочи в маленькие чашечки почки (рисунок 10). Особенно наглядно гиперемия сосудов выделяется в капиллярных сосочках вокруг отверстий решетчатого поля.

Ремоделирование внутрипочечных мочевыводящих путей начинается с капсулы Шумлянско-Боумана, где обнаруживаются разрыв висцеральных и утолщение париетальных листков (см. рисунок 7). В первичной моче, расположенной в боуменовом пространстве, меняется тинкториальное свойство, видимо, из-за нарушения функции фильтрационного барьера почек (рисунок 11). В праксимальных извитых канальцах наблюдается отсутствие щеточной каемки, набухание кубических эпителиоцитов, что в совокупности с застоем крови в перитубулярной сети капилляров препятствует реабсорбции из первичной мочи воды, глюкозы, натрия, хлора и белков, а также секреции в первичную мочу ряда веществ. В тонких сегментах петли Генле часто встречается дистрофия почечного эпителия, что чревато нарушением осмолярности мочи и выравниванием ее с осмолярностью интерстиция. В дистальных прямых канальцах нарушение структурной организации сопрягается с изменением нейтральности мочи и альдостероновых рецепторов.

В свою очередь, ремоделирование структурной организации и функциональной специализации дистальных прямых канальцев, приносящих и выносящих артериол у сосудистого полюса нефрона

отражается на деятельности юстагломерулярного аппарата почки. Структурно это выражается гипертрофией (скорее отеком) плотного пятна (рисунок 12).

В результате сдавливания прямыми артериями и венами просвет собирательных трубочек обнаружить часто не удается. Этому способствует отек, местами дистрофия призматического эпителия. Наконец, отверстия на решетчатом поле, которыми заканчиваются протоки Беллини суживаются в результате гиперемии окружающих сосудов и отека интерстиция сосочков пирамиды мозгового вещества почки.

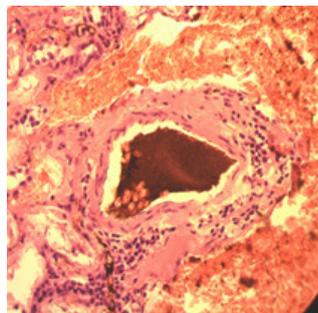


Рисунок (микрофото) 1 – Междольковая артерия почки, в просвете которой содержится сепарированная кровь. Стенка артерии отечная. Отмечается паравазальная полиморфно-клеточная инфильтрация. Заливка в парафин. × 400

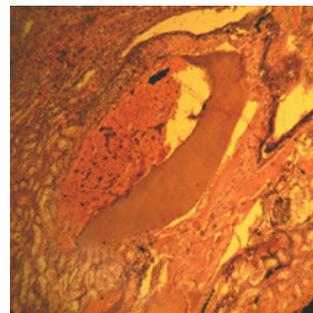


Рисунок (микрофото) 2 – Междольковая вена. Тушь, введенная в кровеносное русло окрашивает «отмешенную» плазму крови. Тинкториальная гетерогенность стенки вены. Заливка в парафин. × 400

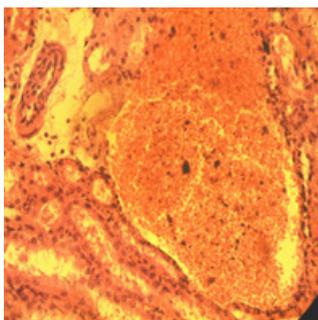


Рисунок (микрофото) 3 – Междольковые артерия и вена. Вена нафарширована конгломератами форменных элементов крови, что при жизни может вызвать остановку кровотока. Заливка в парафин. × 400

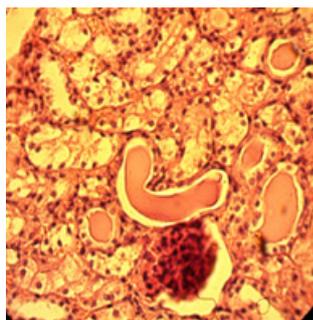


Рисунок (микрофото) 4 – Капилляры, посткапилляры и венулы, заполненные свернутой плазмой крови. Отмечается дистрофия почечного эпителия. Заливка в парафин. × 400

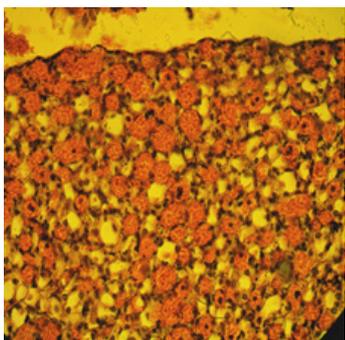


Рисунок (микрофото) 5 – Резкая гиперемия решетчатого поля почки. Гиперемизированные микрососуды сдавливают отдельные отверстия решетчатого поля. Заливка в парафин. × 400

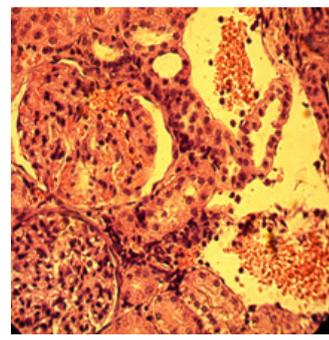


Рисунок (микрофото) 6 – Кровоизлияние в паренхиму почки, отек стенки мочевых протоков. Усиление пролиферации клеток плотного пятна и увеличение в них гранул ренина. Заливка в парафин. × 400

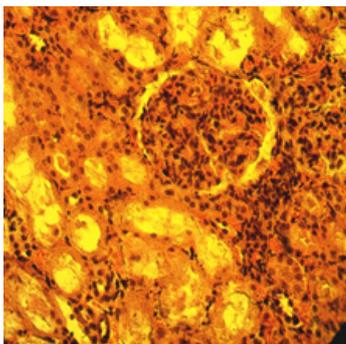


Рисунок (микрофото) 7 – Почечное тельце с нарушением листков капсулы Шумлянского – Боумена. Мочевые канальцы с нарушенным эпителием. Заливка в парафин. × 400

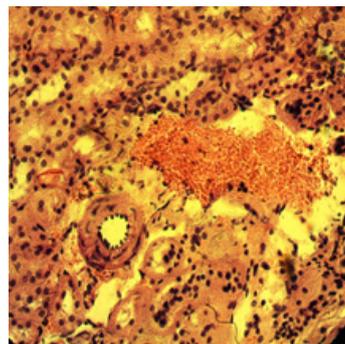


Рисунок (микрофото) 8 – Звездчатая субкапсулярная вена с застоем крови. Заливка в парафин. × 400

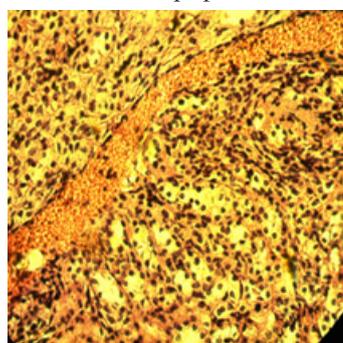


Рисунок (микрофото) 9 – Дилатированная дуговая вена с нарушением целостности стенки, гиперемирована. В просвете расположены дисквмированные эпителиальные клетки. Заливка в парафин. × 400

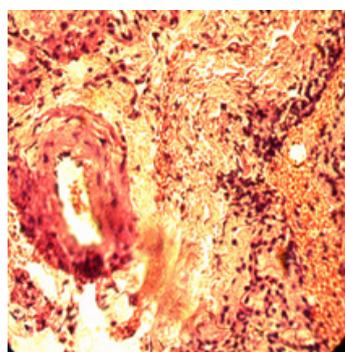


Рисунок (микрофото) 10 – Отек стенки прямой артерии, стаз крови в дуговой вене, паравазальная плазмаррагия. Заливка в парафин. × 400

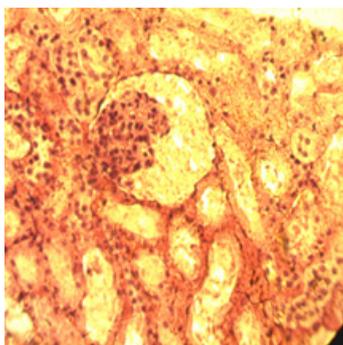


Рисунок (микрофото) 11 – Помутнение мочи в полости капсулы Шумлянского – Боумена и мочевых канальцах. Заливка в парафин. × 400

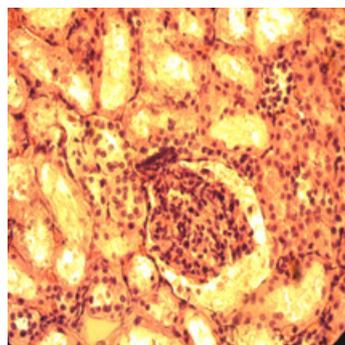


Рисунок (микрофото) 12 – Пролиферация клеток плотного пятна почечного тельца. Заливка в парафин. × 400

*Литература*

1. Гунгер В. Кровь на асфальте / В. Гунгер // Вечерний Бишкек. 2020. 6 марта. № 28 (11663).
2. Шидаков Ю.Х.-М. Влияние глибенкламида на состояние гистофизиологии печени при черепно-мозговой травме / Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, С.С. Сатиев, О.В. Волкович // Вестник КРСУ. 2020. Т. 20. № 1.
3. Дзяк Л.А. Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата (ПК-Мерц®, «Мерц Фарма ГМбхиКО») / Л.А. Дзяк, Ю.Ю. Кобеяцкий, И.А. Йовенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. 2015. № 8 (71).
4. Воронков А.В. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс / А.В. Воронков, С.А. Калашников, Е.И. Хури, Д.И. Поздняков // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5.
5. Царенко С.В. Глибенкламид – перспективное средство профилактики и отека лечения головного мозга / С.В. Царенко, А.И. Дзядзько, С.С. Рыбалко // Вопросы нейрохирургии. 2017. № 3.