

УДК 616.831-001-03-092.9:616.127

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СЕРДЦЕ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Л.Д. Даниярова

Черепно-мозговая травма, по данным ВОЗ, составляет до 30–40 % от всех видов травм. Важность этой проблемы обусловлена тем, что развитие травматической болезни головного мозга сопровождается не только структурно-функциональными изменениями в ЦНС, но и комплексом патофизиологических сдвигов во всех органах и системах, в частности и в сердечно-сосудистой системе. По нашим данным, артерии сердца спазмируются, происходит нарушение гемореологии, облитерация сосудов до полного перекрытия их просвета. Вследствие этого кровоток становится прерывистым. В миокарде отмечаются участки кровоизлияния, где появляются фибробласты, начинающие продуцировать фибриллярный белок, приводящий к склеротическим изменениям. Под действием глибенкламида при черепно-мозговых травмах в венозных сосудах кровь равномерно располагается в просвете, нарушения гемореологии не наблюдается. Компенсаторно расширяются сосуды Вьессена – Тебезия. В миокарде уже не обнаруживаются очаги кровоизлияния, а капиллярное русло хорошо инъецировано тушью, что свидетельствует о достаточном кровоснабжении кардиомиоцитов. В целом глибенкламид оказывает благотворное воздействие на ремоделирование венечного русла и миокарда при ишемии головного мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; глибенкламид; ремоделирование сосудов сердца.

БАШ-МЭЭНИН ООР ЖАРАКАТЫНДА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ЖҮРӨККӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Л.Д. Даниярова

Дүйнөлүк саламаттык сактоо уюмунун маалыматтары боюнча баш-мээ жаракаты бардык жаракаттардын 30–40%ын түзөт. Бул маселенин маанилүүлүгү баш-мээнин жаракаты борбордук нерв системасынын түзүмдүк-функционалдык өзгөрүүлөрү менен гана коштолбостон, ошондой эле бардык органдарга жана системаларга, анын ичинде жүрөк-кан тамыр системасына комплекстүү патофизиологиялык таасирин тийгизгендигинде. Биздин маалыматтар боюнча, жүрөктүн кан тамырлары тырышып калат, кан жүгүрүү системасы бузулат, кан тамырлардын толук бүтөлүп калуу коркунучу пайда болот. Мунун натыйжасында кан айлануу үзгүлтүккө учурайт. Миокардда кан уюган жерлер кездешет, ал жерде фибробласттар пайда болуп, фибриллярдык белоктун кесепети склероздук өзгөрүүлөргө алып келет. Баш-мээ жаракатында глибенкламиддин таасири менен кан-тамырларда кан айлануу текши болот, кан айлануунун бузулушу байкалбайт. Вьессен – Тебезия кан-тамырлары компенсатордук түрдө кеңейет. Миокардда кан уюган жерлерди көрүүгө болбойт, ичке кан-тамырлардын агымы жакшы болот, мунун өзү кардиомиоциттердин кан менен жетиштүү жабдылышын билдирет. Жалпысынан глибенкламид баш мээнин ишемиясында кан тамырдын агымын жана миокардды кайра моделдөөгө жагымдуу таасирин тийгизет.

Түйүндүү сөздөр: баш-мээ жаракаты; глибенкламид; жүрөктүн кан-тамырларын кайра моделдөө.

INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON THE HEART IN SEVERE CRANIOCRAIN INJURY

L.D. Daniyarova

Head injury, according to WHO, accounts for up to 30–40% of all types of injuries. The importance of this problem is due to the fact that the development of a traumatic brain disease is accompanied not only by structural and functional changes in the central nervous system, but also by a complex of pathophysiological changes in all organs and systems, in particular in the cardiovascular system. According to our data, the arteries of the heart are spasmodic, hemorheology is violated, and obliteration of the vessels until their lumen is completely blocked. As a result, blood flow becomes intermittent. In the myocardium, there are areas of hemorrhage, where fibroblasts appear, starting to produce fibrillar protein, leading to sclerotic changes. Under the action of glibenclamide in TBI in the venous vessels, the blood is evenly distributed, and there is no hemorheology violation in the lumen. Vessen-Tebesias vessels dilate compensatorily. Foci of hemorrhage are no longer found in the myocardium, and the capillary bed is well injected with mascara, which

indicates sufficient blood supply to cardiomyocytes. In general, glibenclamide has a beneficial effect on remodeling of the coronary bed and myocardium during cerebral ischemia.

Keywords: traumatic brain injury; glibenclamide; remodeling of heart vessels.

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее распространенных видов повреждений. По данным ВОЗ, она составляет до 30–40 % всех видов травм. Быстрое увеличение количества транспортных средств и скоростей, наряду с прочими факторами, определяет продолжающийся в последние десятилетия рост частоты ЧМТ, особенно тяжелых форм [1–10].

В мире травма, как причина смерти населения, занимает третье место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Однако среди детей и лиц молодого возраста она оставляет своих «конкурентов» далеко позади, превышая смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Среди выживших высока инвалидизация, ведущими причинами которой являются психические расстройства, психопатоподобные состояния, эпилептические припадки, грубые двигательные и речевые нарушения. Это имеет важное социальное значение, так как среди больных с ЧМТ доминируют лица трудоспособного возраста. Колоссальные расходы на лечение и реабилитацию пациентов с травмой определяют экономическое значение проблемы [1].

Актуальность и важность проблемы тяжелой ЧМТ обусловлены тем, что развитие травматической болезни головного мозга сопровождается не только структурно-функциональными изменениями в ЦНС, но и комплексом патофизиологических сдвигов, формирующихся практически во всех органах и системах организма, в том числе и в сердечно-сосудистой системе, в которой изменения гемодинамики могут определяться нарушениями, развивающимися и в самом сердце [10].

Несмотря на то, что глибенкламид – представитель второго поколения производных сульфонилмочевины (ПСМ), один из самых популярных и изученных сахароснижающих препаратов, который с 1969 г. широко используется во многих странах как надежное и проверенное средство терапии СД 2-го типа, а с 2001 г. – для профилактики отека мозга при ЧМТ и цереброваскулярных нарушениях, вопрос о критических внемозговых эффектах препарата еще не решен. В экспериментальных и клинических исследованиях глибенкламид не только является эталоном для оценки эффективности новых препаратов и терапевтических подходов, но и демонстрирует потенциально полезные дополнительные свойства. Особенно это касается кардиогенного действия глибенкламида: по одним

данным, препарат отрицательно действует на сердце, по другим – благотворно и даже предотвращает аритмию, по третьим – не оказывает какого-либо влияния. Проблема влияния глибенкламида на ремоделирование венечного русла и кардиомиоцитов на фоне ЧМТ остается открытой [2, 3].

Целью данной работы явилось выяснение влияния глибенкламида на сердце при тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы. Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах весом 230–250 г при строгом соблюдении требований Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Животные составили основную и контрольную серии опытов. ЧМТ моделировали путем нанесения животному удара грузиком (68 г) с высоты 90 см в теменную область черепа с помощью специального устройства. Энергия воздействия в этом случае составила 0,6 Дж. Животных разделили на две группы: I – крысы с ЧМТ без применения глибенкламида и II группа – с применением препарата (микронизированная форма – Манинил) в дозе 10 мг/кг *per os* в течение 3-х суток после травмы.

Результаты. Изменения затрагивают кровеносные сосуды и кардиомиоциты. Со стороны кровеносных сосудов отмечаются внутрисосудистые, собственно сосудистые и вокругсосудистые изменения. Внутрисосудистые нарушения заключаются в нарушении гемореологии, когда осевое движение форменных элементов заменяется хаотичным током, адгезией эритроцитов крови между собой и сосудистой стенкой (рисунок 1). Многие звенья микроциркуляторного русла подвергаются облитерации до полного перекрытия просвета (рисунок 2), в результате кровотока становится прерывистым.

Встречаются вены, в которых кровь образует конгломераты, состоящие из слипшихся форменных элементов крови. Артериальное звено спазмируется, в просвете появляются структуры неясного генеза. Изменение сосудистой стенки характеризуется набуханием и дезорганизацией эндотелиальных клеток, разрыхлением мышечной оболочки, нарушением адвентициального покрова (рисунок 3). В участках облитерации микрососудов расположение ядер эндотелиальных и мышечных клеток приобретает хаотичный характер. В других сосудах эндотелиальные клетки сосудистой стенки

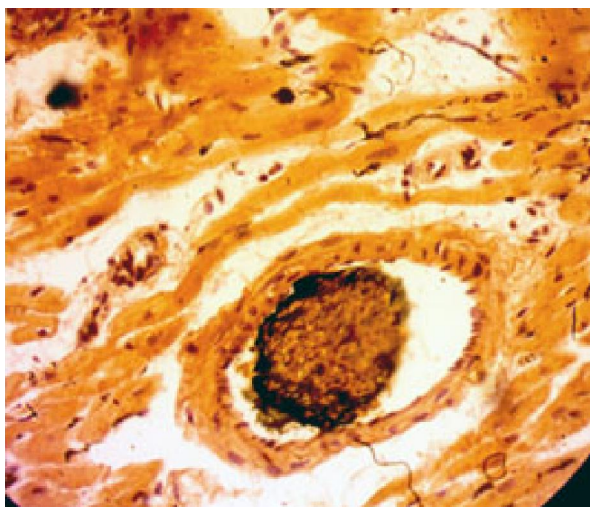


Рисунок (микрофото) 1 – Адгезия эритроцитов крови между собой и сосудистой стенкой. Заливка в парафин, $\times 400$

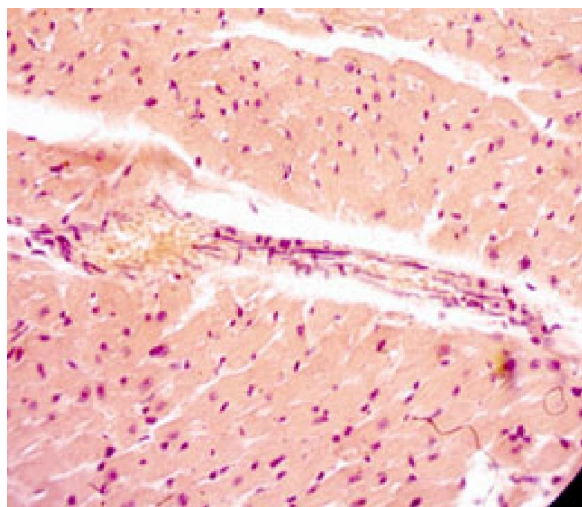


Рисунок (микрофото) 2 – Облитерация микроциркуляторного русла до полного перекрытия просвета. Заливка в парафин, $\times 400$

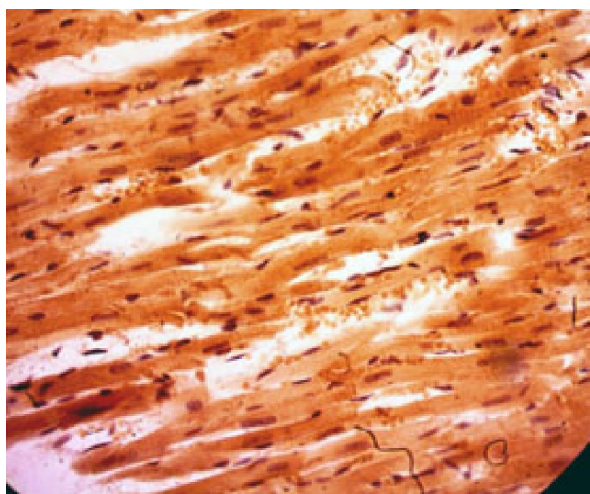


Рисунок (микрофото) 3 – Набухание и дезорганизация эндотелиальных клеток, разрыхление мышечной оболочки. Заливка в парафин, $\times 400$

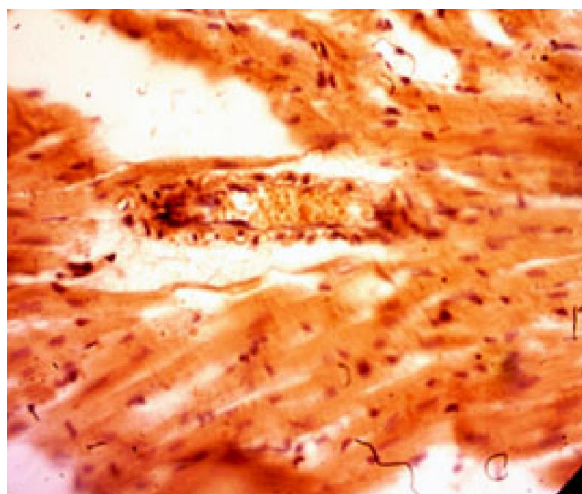


Рисунок (микрофото) 4 – Микроочаги кровоизлияния в миокарде. Заливка в парафин, $\times 400$

располагаются перпендикулярно и частоколом выдаются в просвет сосуда [5, 7].

Среди паравазальных изменений наблюдаются микроочаги кровоизлияния в миокарде (рисунок 4). В этих участках появляются фибробласты, которые, видимо, начинают продуцировать фибриллярный белок, который в последующем может превратиться в соединительную ткань и привести к склеротическим изменениям миокарда. Происходит уменьшение функциональных резервов миокарда, что проявляется увеличением его

чувствительности к таким патогенным факторам, как гипоксия, реоксигенация, ацидоз, изменение электролитного состава перфузионного раствора, а также нагрузка ритмом высокой частоты. На отдельных участках мышечные волокна выглядят отечными с наличием зернистости. Ведущими патогенетическими факторами формирования посттравматических функционально-метаболических нарушений сердца являются гипоксия, окислительный стресс и увеличение содержания Ca^{2+} в кардиомиоцитах [6].

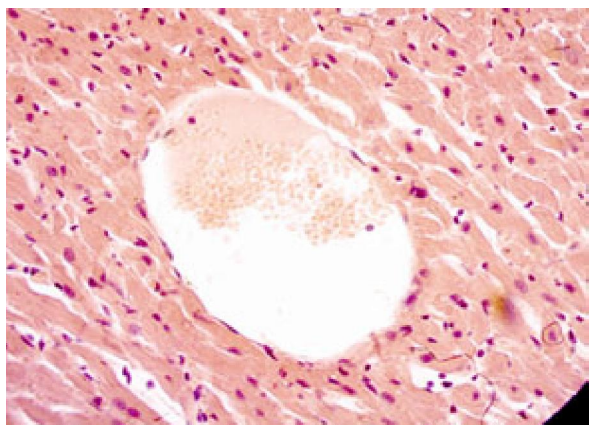


Рисунок 5 – Расслоение кровотока на прозрачную жидкость, форменные элементы и плазму крови. Заливка в парафин, $\times 400$

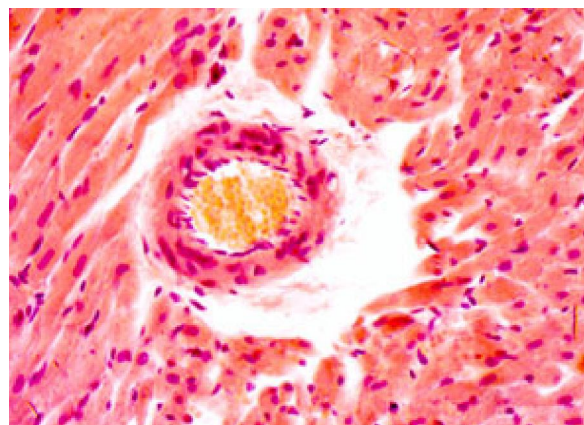


Рисунок (микрофото) 6 – Поперечное расположение эндотелиальных клеток по отношению к сосудистой стенке. Заливка в парафин, $\times 400$

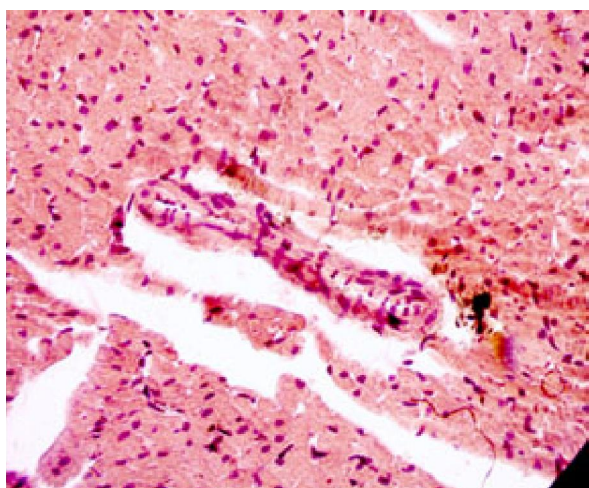


Рисунок (микрофото) 7 – Равномерное расположение крови в венозных сосудах. Заливка в парафин, $\times 400$

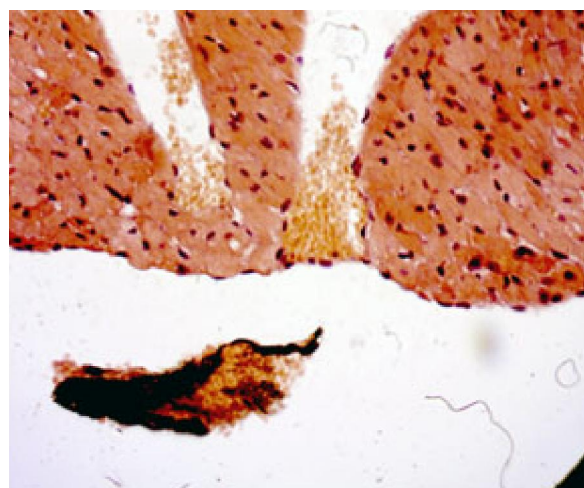


Рисунок (микрофото) 8 – Расширение сосудов Вьессена – Тебезия с наличием в них крови. Заливка в парафин, $\times 400$

Глибенкламид влияет на ремоделирование сердца под действием ЧМТ. Прежде всего, отмечается дилатация венозного звена микроциркуляторного русла в просвете которой наблюдается расслоение кровотока на прозрачную жидкость, форменных элементов и плазмы крови (рисунок 5). По всей вероятности белковые фракции плазмы подвергаются к коагуляции и прикрепляются к сосудистой стенке.

Артериальное звено страдает в меньшей мере. Наблюдаются признаки спазма, о чем свидетельствует поперечное расположение эндотелиальных клеток по отношению к сосудистой стенке, а также изменение ядер мышечной оболочки (рисунок 6). В отличие от данных без применения

глибенкламида, в венозных сосудах кровь располагается равномерно, в просвете их признаков нарушения гемореологии не наблюдается (рисунок 7). Вместе с тем реституция облитерации кровеносных сосудов под действием глибенкламида не происходит [8].

Характерно расширение сосудов Вьессена – Тебезия с наличием в них крови. Кровоток по этим сосудам приводит к компенсации коронарной недостаточности. Поскольку сосуды Вьессена – Тебезия сообщают венечные артерии с камерами сердца, при коронарной недостаточности может осуществляться кровоснабжение миокарда из полостей сердца, что увеличивает число этих сосудов и расширение их просвета (рисунок 8).

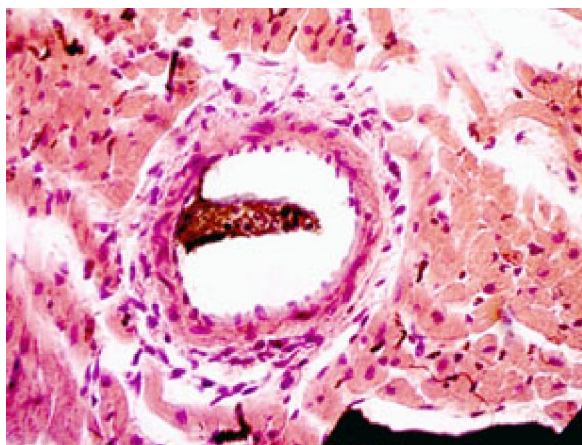


Рисунок (микрофото) 9 – Образование пристеночных тромбов в венозных сосудах. Заливка в парафин, $\times 400$

В отдельных венозных сосудах наблюдается образование пристеночных тромбов (рисунок 9).

Изменение со стороны сосудистой стенки заключаются в нарушении эндотелиального покрова с приставанием к этому участку коагулированной плазмы или тромба, отмечается паравазальная отечность, наличие фибробластов и появление нежной ретикулярной ткани. В миокарде уже не обнаруживаются очагов кровоизлияния, а капиллярное русло хорошо инъецируется тушью, что свидетельствует о достаточном кровоснабжении кардиомиоцитов (рисунок 10) [4, 10].

Вывод. Глибенкламид оказывает благотворное действие на ремоделирование венечного русла и миокарда при ишемии головного мозга [2, 9].

Литература

1. Glibenclamide for the Treatment of Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Источник. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4394459/>
2. Lebovitz H.E. Insulin Secretagogues: oldandnew // *Diabetes Rev.* 1999. Vol. 7. № 3. P. 139–153.
3. Chen M., Simard J.M. Cell Swelling and a internal Ca^{++} and ATF in native active astrocytos from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.

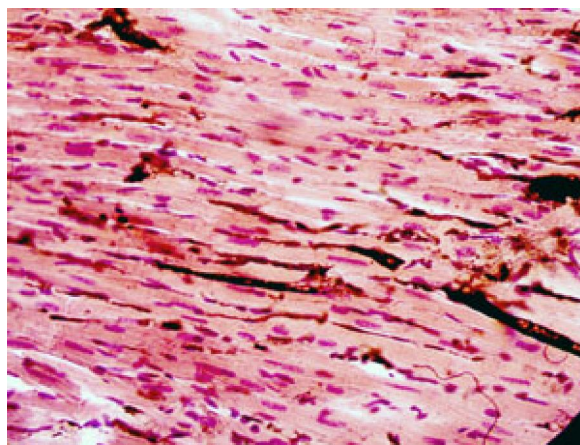


Рисунок (микрофото) 10 – Капиллярное русло, инъецированное тушью. Заливка в парафин, $\times 400$

4. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitcheko L., Tsybalyuk N., Wed G.A., Gerzanich V. Meliastes cerebral edema artherischemie stroke // *Nat. Mel.* April. 2006. Vol. 12. № 3. P. 433–440.
5. Шидаков Ю.Х.-М. Высокогорная кардиология / Ю.Х.-М. Шидаков, Х.Д. Каркобаатов, Ф.А. Текеева. Бишкек: Бийиктик, 2001. 228 с.
6. Нарбеков О.Н. Высокогорное легочное сердце / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Кыргызстан, 1991. 240 с.
7. Нарбеков О.Н. Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 226 с.
8. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы / З.И. Барбашова. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 215 с.
9. Тимушкина Н.В. Система микроциркуляции в условиях высокогорья / Н.В. Тимушкина // *Здравоохранение Киргизии.* 1986. № 3. С. 22–25.
10. Шидаков Ю.Х.-М. Микроциркуляторный аспект фармакодинамики глибенкламида при церебральной патологии / Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохов, Б.Т. Маткеримова, А.М. Муратбекова, И.В. Махмудова // *Вестник КРСУ.* 2016. Т. 16. № 11. С. 200–203.