

УДК 612.375.6:616.831-001-03

## **ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА СОСТОЯНИЕ ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

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

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов разрабатывает проект «Высокогорная травматология: лечение, профилактика» в рамках Программы развития КРСУ. Настоящая статья основана на результатах исследования влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии печени при черепно-мозговой травме. Установлено, что черепно-мозговая травма стимулирует расщепление мышечных белков, нарушает белок-образовательную и углеводную функции печени. В патогенезе нарушений функции печени важная роль отводится сосудистому руслу органа, где отмечается нарушение эндотелиального покрова центральных вен, образование конгломератов и монетных столбиков из эритроцитов в просвете: выраженный отек в портальной области вокруг триады печени. Наблюдается мутное набухание и васкулярная дистрофия гепатоцитов. Глибенкламид усугубляет нарушения гистофизиологии печени при черепно-мозговой травме, вплоть до развития очагов парихиматозных кровоизлияний

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

---

## **БАШ СӨӨК-МЭЭ ЖАРАКАТЫНДА БООРДУН ГИСТОФИЗИОЛОГИЯСЫНЫН АБАЛЫНА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

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

Патологиялык процесстерди эксперименталдык моделдөө лабораториясы Кыргыз-Россия Славян университетинин Өнүктүрүү программасынын алкагында «Бийик тоолуу травматология: дарылоо, профилактика» долбоорун иштеп чыгат. Бул макала баш сөөк-мээ жаракатында боордун гистофизиологиясын ремоделдөөгө глибенкламиддин таасирин изилдөөнүн жыйынтыктарына негизделген. Баш сөөк-мээ жаракаты булчуң белокторунун бөлүнүшүнө түрткү берип, боордун белок түзүүчү жана углеводдук функциясын буза тургандыгы белгиленди. Боордун функциясынын бузулушунун патогенезинде органдын тамырлары маанилүү ролду ойнойт. Мында борбордук кан тамырлардын бузулушу, конгломераттардын жана эритроциттерден турган катмарлардын пайда болушу: боордун айланасында ачык байкалган шишиктин болушу белгиленет.

Глибенкламид баш сөөк-мээ жаракатында боордун гистофизиологиясынын бузулушун күчөтүп, кан куюлуп кетүүгө алып келет.

*Түйүндүү сөздөр:* глибенкламид; боордун гистофизиологиясы; баш сөөк-мээ жаракаты.

## INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON STATE LIVER HISTOPHYSIOLOGY IN CRANIOCRAIN INJURY

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

The laboratory of experimental modeling of pathological processes is developing a project "Alpine traumatology: treatment, prevention" as part of the Development Program of the Kyrgyz-Russian Slavic University. This article is based on the results of a study of the effect of glibenclamide on liver histophysiology remodeling in TBI. It has been established that TBI stimulates the breakdown of muscle fibers and violates the protein of the educational and carbohydrate function of the liver. In the pathogenesis of liver dysfunction, an important role is given to the vascular bed of the organ, where there is a violation of the endothelial cover of the central veins, the formation of conglomerates and coin columns from red blood cells in the lumen: pronounced edema in the portal region around the liver triad. Turbid swelling and vascular dystrophy of hepatocytes are observed. Glibenclamide exacerbates violations of the histophysiology of the liver in brain injury, up to the development of foci of parichomatous hemorrhage.

**Keywords:** glibenclamide; histophysiology of the liver; traumatic brain injury (TBI).

**Введение.** Согласно литературным источникам [1], на рубеже XX–XXI столетий возникло понятие травматической эпидемии, что обусловлено продолжающимся ростом автомобилизации, механизации, увеличением риска техногенных катастроф, неблагоприятной технологической напряженности общества. Повреждение черепа и головного мозга (ГМ) составляет более 30 % от числа всех травм, и ежегодно их число возрастает, по данным ВОЗ – не менее чем на 2 %.

В Российской Федерации травматизм находится на втором месте среди причин смертности трудоспособного населения, в структуре которых черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает лидирующее место [2].

В структуре причин смерти населения на Украине травматизм следует за сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, а среди трудоспособного населения является ведущей причиной смерти и основной причиной инвалидизации, нанося обществу большой экономический и медико-социальный ущерб. «При этом количество ЧМТ составляет 2–7 случаев на каждые 1000 человек ежегодно. Смертность достигает в год 11–12 тыс. человек [1].

В Кыргызстане за 2018 г. зарегистрировано 5 тыс. 995 ДТП. В них пострадало 9 тыс. 160 человек, погибли 716 человек [3]. За 9 месяцев 2019 г. в стране произошло 4 тыс. 694 ДТП, которые унесли жизни 529 человек. Различные травмы получили 7 тыс. 265 граждан. Всего за 10 лет в Кыргызстане в результате ДТП погибло 11 тыс. 553 человека. Из них

988 – дети. Это чуть меньше, чем погибло в военных действиях в Афганистане в конце прошлого века [3].

Травматические повреждения головного мозга в ДТП являются лидирующими среди причин смертности и инвалидизации лиц работоспособного возраста. ЧМТ вызывает тяжелые морфофункциональные изменения во внутренних органах [4], в том числе и в печени [5].

Так, В.И. Ладейщиков с соавт. [1] отмечают снижение общего белка, повышение глюкозы в крови, синдром цитолиза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Расстройства макроциркуляции в печени сопровождается декомпенсацией гепатоцитов и развитием альтернативных изменений в виде белковой и жировой дистрофии, очаговых некрозов печеночных клеток и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Расстройства кровообращения печени сопровождаются нарушениями структуры эндотелиоцитов в виде их набухания, десквамации и способствуют прогрессированию печеночной недостаточности.

Как известно, в отличие от острого инсульта, когда целью нейропротекции является предотвращение гибели клеток пенумбры, основной целью нейропротекции при ЧМТ является предупреждение и уменьшение вторичного повреждения вещества мозга, а также усиление репаративных процессов [6]. В последние десятилетия, на основе познания патофизиологии и гистофизиологии ЧМТ, созданы новые нейропротекторные препараты, которые весьма эффективны в эксперименте, но не в клинике. Дело в том, что большинство

нейропротекторов эффективны только в применении в первые 2–4 часа после начала заболевания. Ингибирование терапевтического окна является одной из наиболее весомых причин негативных результатов клинических испытаний [6]. В последние годы в качестве нейропротектора в эксперименте активно исследуется и испытывается в клинике при ЧМТ глибенкламид. В то же время остается вне поля зрения влияние его на ремоделирование гистофизиологии печени при ЧМТ в эксперименте. Между тем клиника и результаты применения глибенкламида вполне могут быть детерминированы не только нейропротекторными, но и висцеральными возможностями препарата.

**Цель** настоящего сообщения – изложение результатов изучения влияния глибенкламида на гистофизиологию печени при экспериментальной ЧМТ в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (зав. академик Ю.Х.-М. Шидаков).

**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 и глибенкламидом.

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 были инъецированы 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.

Материала 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 Vx40.

#### **Результаты и обсуждение.**

**1. Ремоделирование гистофизиологии печени при ЧМТ.** Ремоделирование структурной организации и функциональной специализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при ЧМТ стимулирует процессы метаболизма и катаболизма, расщепление белков поперечнополосатой мускулатуры, усиливает потери азота с мочой. Активное расщепление мышечных белков направлено на удовлетворение энергетических потребностей организма, обеспечение адекватного для поддержания репаративных процессов уровня аминокислот. Такая цепь событий имеет компенсаторно-приспособительное значение. Однако высокий катаболизм подавляет антителообразование, вызывает иммунные нарушения, снижает содержание жизненно важных белков [2, 5, 7].

Наряду с этим ЧМТ вызывает нарушения нервных регуляторных механизмов [4] внутренних органов [8, 9] в том числе и печени [2]. В частности, нарушается белковообразовательная и углеводная функции печени.

Важную роль в патогенезе нарушений со стороны печени отводится сосудистому компоненту органа [5]. В свое время нами отмечалось, что регуляция портального кровотока имеет многоконтурный характер, ибо весь желудочно-кишечный тракт обильно иннервирован сосудосуживающими нервами, оказывающими влияние на прекапиллярные и посткапиллярные сосуды. Раздражение синоптических нервов и выброс катехоламинов надпочечниками вызывает резкое снижение кровотока в желудочно-кишечном тракте, но через 2–5 мин он восстанавливается. Такое «ауторегуляторное» ускользание артериального русла снижает риск развития циркуляторной гипоксии печени. Напротив, влияние сосудисто-суживающих волокон на венозный отдел желудочно-кишечного тракта более стойкое и более сильное.

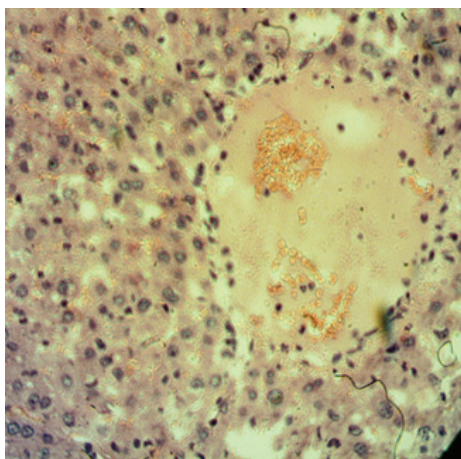


Рисунок (микрофото) 1 – Центральная вена печени крысы на третий день ЧМТ. Отмечаются нарушение эндотелиального покрова сосудистой стенки (1), конгломераты (2) и «монетные столбики» эритроцитов в просвете (3). Заливка в парафин,  $\times 400$

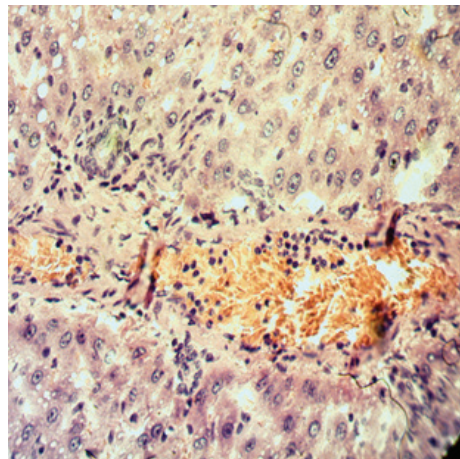


Рисунок (микрофото) 2 – Выраженный отек вокруг триады печени в портальной области на 3-й день ЧМТ. Заливка в парафин,  $\times 400$

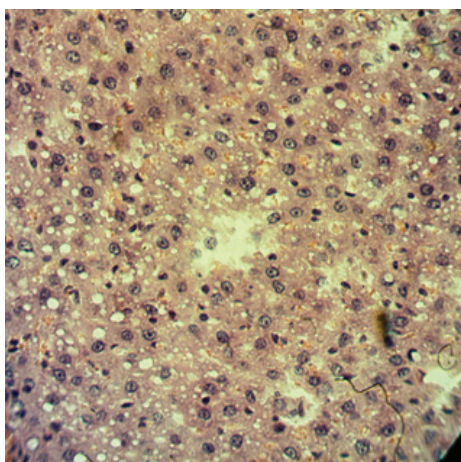


Рисунок (микрофото) 3 – Отечное пропитывание гепатоцитов крысы на 3-й день ЧМТ. Заливка в парафин,  $\times 400$

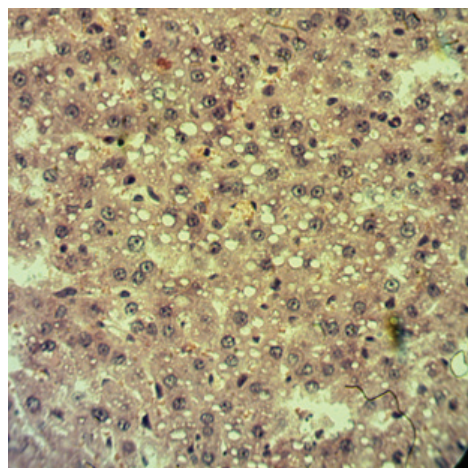


Рисунок (микрофото) 4 – Мутное набухание и вакуольная дистрофия гепатоцитов на 3-й день ЧМТ. Заливка в парафин,  $\times 400$

Видимо, поэтому экспериментальные и клинические данные других авторов [2, 5] при ЧМТ показывают усиление печеночного и нарушение портального кровотоков печени. На светооптическом уровне это выражается наличием в просвете конечных ветвей портальной вены и центральных вен конгломератов форменных элементов крови и монетных столбиков эритроцитов (рисунок 1).

Функционально у больных с ЧМТ в 83,1 % случаев отмечается артериализация печеночного кровотока с увеличенным объемом кровообращения в печеночных синусоидах. Тяжелые нарушения микроциркуляции сопровождаются активацией некробиотических процессов в печени и служат общей патологической основой печеночной недостаточности при ЧМТ [2, 7].

На нашем материале морфологические изменения характеризуются резко выраженным отеком вокруг триады в портальной области и синусоидов классических печеночных долек (рисунок 2). Наблюдаются случаи десквамации эндотелия в конечных ветвях портальной вены. На отдельных участках печеночной паренхимы можно наблюдать признаки мутного набухания, но на самом деле они представляют ни что иное, как отечное пропитывание гепатоцитов (рисунок 3). На других участках печени мутное набухание действительно имеет место, иногда сочетающееся с явлениями вакуольной дистрофии (рисунок 4).

Морфологические изменения со стороны протоков проявляются десквамацией эпителиального покрова, отеком стенки и холестазом.

**2. Ремоделирование гистофизиологии печени под действием глибенкламида на фоне ЧМТ** в литературе не освещается. В предыдущих наших сообщениях отмечается положительный его эффект на моделирование гистофизиологии ряда внутренних органов при экспериментальной патологии ГМ. Результаты исследования влияния препарата на ремоделирование гистофизиологии печени при ЧМТ манифестируют обратные данные, причем это касается всех без исключения структурных подразделений органа.

**Классическая, печеночная долька** не только у отдельных особей, но и одного животного характеризуется чрезвычайной мозаичностью. Печеночные дольки в поле зрения микроскопа чаще всего имеют стереотипное нормальное строение. Реже встречаются печеночные дольки, где набухшие, мутные, увеличенные в размерах гепатоциты содержат в цитоплазме грубую белковую зернистость, которая, по современным данным, представляет собой продукт распада белково-липидного комплекса мембран внутриклеточных органоидов. Распад мембран митохондрий сопрягается со снижением интенсивности окислительно-восстановительных процессов, накоплением воды и кислых продуктов метаболизма. Отдельные печеночные клетки становятся светлыми, увеличиваются в объеме, что свидетельствует о снижении белка в цитоплазме. В результате этого гепатоциты выглядят оптически пустыми. Еще реже

встречаются печеночные дольки, где гепатоциты уменьшаются в размерах, цитоплазма становится гомогенной, ацидофильной. Другими словами, наблюдается картина различных форм белковой дистрофии.

На отдельных гистологических препаратах обнаружено зональное ожирение печеночных долек, которое характеризуется накоплением в цитоплазме гепатоцитов капель жира разной величины. В одних гепатоцитах крупные капли жира смещают ядро к периферии, в других – капли жира мелкие, а ядра располагаются центрально.

Относительно часто можно наблюдать печеночные дольки, подвергшиеся паренхиматозной углеводной дистрофии. При этом содержание гликогена в гепатоцитах увеличено, иногда даже в ядрах. Эти клетки плохо окрашиваются эозином и выглядят оптически пустыми.

Встречаются гистологические препараты с наличием очаговых некрозов гепатоцитов, особенно животных, погибших в первые сутки после нанесенной ЧМТ.

В результате дистрофии и очагового некроза гепатоцитов нарушается пространственная организация печеночных балок, состоящих из анастомозирующих тяжелой печеночных клеток.

В пределах классической печеночной дольки ремоделирование затрагивает синусоидальные капилляры и центральные вены. Многие синусоидальные капилляры переполнены кровью вперемешку с гранулами туши, инициированной в кровеносное русло через брюшную аорту. Следовательно, полнокровие синусоидальных капилляров обеспечивается за счет печеночного кровотока. Повышается порозность синусоидов, о чем свидетельствует имбибиция паренхимы печени вышедшей из капилляров туши. Крупинки туши активно фагоцитируются купферовскими клетками. В отдельных участках имеются массивные очаги кровоизлияния (рисунок 5).

Центральные вены на многих гистологических препаратах дилатированы, ядра эндотелиоцитов отечны, в просвете их содержится секвестрированная кровь на эритроциты, плазму и базофильные клетки, приставшие к сосудистой стенке (рисунок 6).

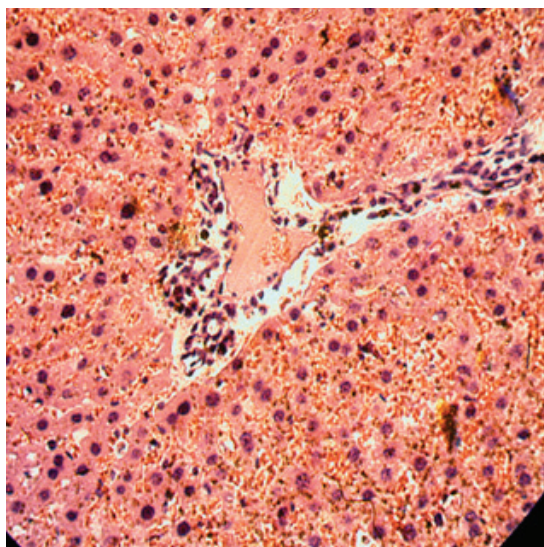


Рисунок (микрофото) 5 – Очаги кровоизлияния в печени крысы на 3-й день ЧМТ и введения глибенкламида. Заливка в парафин,  $\times 400$

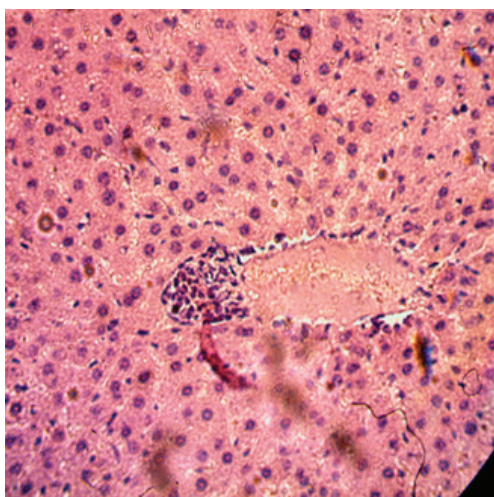


Рисунок (микрофото) 6 – Центральная вена печени крыс на 3-й день ЧМТ и введения глибенкламида. Секвестрация крови в просвете вены на эритроциты, плазму и базофильные клетки, приставшие к сосудистой стенке. Заливка в парафин,  $\times 400$

Портальная долька – это треугольная структура, на вершинах которой расположены центральные вены, а в центре – портальная область. В результате ремоделирования классических печеночных долек, контуры портальной дольки изменяются. В норме портальная область окантована терминальной

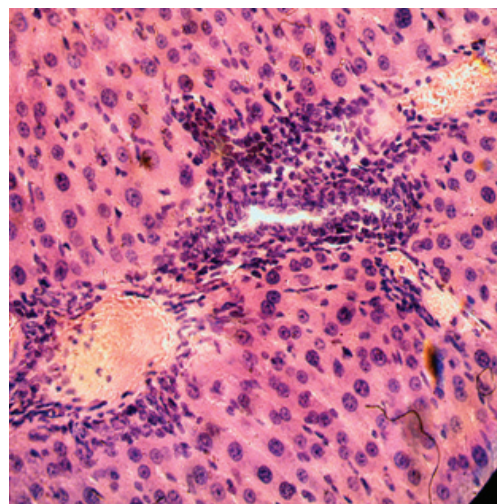


Рисунок (микрофото) 7 – Отек вокруг триады, стаз, сепарация крови в портальной вене, резкая гиперемия печеночных долек, рассеянные кровоизлияния на 6-е сутки ЧМТ и введения глибенкламида. Заливка в парафин,  $\times 400$

пластинкой, построенной из гепатоцитов. В условиях эксперимента терминальные пластинки разрываются.

Триада печени, расположенная в портальной области, характеризуется существенными изменениями конечных ветвей печеночной артерии, воротной вены и желчных протоков. Изменения воротной вены выражаются стазом и сепарацией крови, печеночных артерий – дилатацией и, часто, полнокровием желчных протоков – холестазом (рисунок 7).

Изложенное ремоделирование структурной организации и функциональной специализации печени под действием глибенкламида на фоне ЧМТ является результатом многозвенной цепи событий. ЧМТ, субарахноидальное кровоизлияние усиливают регуляторную деятельность блуждающих нервов по отношению  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, что приводит к нейрогенному гиперинсулизму. Высокие концентрации инсулина по венам поджелудочной железы через воротную вену поступают в печень – единственный орган, обеспечивающий кровь глюкозой.

Моносахариды, в частности глюкоза, всосавшиеся в кровь по воротной вене, также поступают в печень. Однако при этом глюкоза

не может проникнуть в печеночные клетки и отложиться в виде гликогена. Она через кавальную систему печени переходит в общий кровоток и в условиях гиперинсулизма интенсивно используется организмом. В результате этого по печеночной артерии в печень поступает кровь с низким содержанием глюкозы. В итоге наступает гипогликогенез гепатоцитов нейроэндокринного генеза.

Не исключено, что часть глюкозы в ходе нарушения гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза триглицеридов (ТГ). Если ТГ преобладают над синтезом липопротеидов, происходит накопление жира в гепатоцитах [10]. Как известно, инсулин стимулирует синтез жирных кислот (СЖК). СЖК прямо или опосредованно повреждают гребешки митохондрий гепатоцитов. Кроме того, СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, вызывают гиперинсулинемию и инсулинорезистентность [10, 11], что способствует накоплению жирных кислот в печени и развитию жировой дистрофии. В этих условиях повышается процесс свободно-радикального окисления липидов, накапливаются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ стимулирует высокое потребление NO, что ведет к нарушению функции эндотелия кровеносного русла печени и других деструкций сосудистой стенки, а также гемореологии, о чем говорилось выше при описании результатов исследования.

#### Литература

1. Дзяк Л.А. Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантина сульфата (ПК-мерц ®, «Мерц фарма ГМБМ и Ко° / Л.А. Дзяк, Ю.Ю. Кобеляцкий, И.А. Йовенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. 2015, № 8 (71). С. 57–65.
2. Ладейщиков В.М. Морфофункциональные изменения печени при черепно-мозговой травме / В.М. Ладейщиков, Г.Г. Фрейнд, В.Н. Коротун // Вестник ВолГМУ. 2008. № 2 (26). С. 24–26.
3. Город сбитых пешеходов // Газета «Вечерний Бишкек». 23 августа 2019 г. С. 10.
4. Гафт П.Г. О некоторых вегетативно-висцеральных расстройствах при закрытой черепно-мозговой травме / П.Г. Гафт, Д.П. Примейко, Н.И. Бугаева // Тез. докл. 2-го Всесоюзного съезда нейрохирургов. М., 1978. С. 278–279.
5. Ладейщиков В.М. Функциональное состояние печени у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой / В.М. Ладейщиков, А.С. Денисов, Н.Б. Шелокова [и др.] // Пермский медицинский журнал. 2007. Т. XXIV. № 3. С. 62–64.
6. Дафин Ф. Мурешану. Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой травме: лекция / Дафин Ф. Мурешану // Международный неврологический журнал. 2007. № 6 (16).
7. Царенко С.В. Нейрореаниматология, интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2006.
8. Бабчин И.С. Вегетовисцеральная патология основных пищеварительных органов при тяжелой черепно-мозговой травме / И.С. Бабчин, Г.И. Мгалоблишвили // Тез. докл. 2-го Всесоюз. съезда нейрохирургов. М., 1978. С. 263–265.
9. Бирюков Ю.В. Поражение внутренних органов при тяжелой черепно-мозговой травме / Ю.В. Бирюков // Тезисы докл. 2-го Всесоюзного съезда нейрохирургов. М., 1978. С. 266–267.
10. Кособьян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособьян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. 2010. № 1. С. 55–63.
11. Драпкина О.М. Применение эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии стеатогепатита системного генеза / О.М. Драпкина // Consilium medicum. 2010. № 2. С. 3–5.