

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И
МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО
ДРЕНАЖА ТКАНЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЛИОРГАННОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ, ИХ КОРРЕКЦИЯ**

Специальность: 3205.01- Внутренние болезни
3243.01- Патологическая физиология

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Айтан Ягуб кызы Мамедзаде**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на соискание ученой степени доктора наук

Баку – 2024

Диссертационная работа выполнена на кафедре Патологической физиологии, кафедре Внутренних болезней I и в Учебно-терапевтической клинике Азербайджанского медицинского университета

Научный консультант: доктор наук по медицине, профессор
Ягуб Зияддин оглу Гурбанов

Научный консультант: заслуженный деятель науки, доктор наук по медицине, профессор
Сабир Джахан оглу Алиев

Официальные
оппоненты: доктор наук по медицине, профессор
Тамфира Тамерлан кызы Алиева
доктор наук по медицине, профессор
Фаиг Гадир оглу Исламзаде
доктор наук по медицине, доцент
Эльдар Мюрсал оглу Хатамзаде
доктор наук по медицине
Рашад Фархад оглу Шолан

Разовый Диссертационный совет ВЕД 2.27/1 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующей на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель
Диссертационного Совета: доктор наук по медицине,
профессор

_____ **Васадат Али оглу Азизов**

Ученый секретарь
Диссертационного Совета: доктор философии по медицине,
доцент

_____ **Тора Акиф кызы Садыгова**

Председатель
научного семинара: доктор наук по медицине,
профессор
_____ **Алигусейн Алышан оглу Гидаят**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования: На сегодняшний день сахарный диабет (СД) занимает третье место в структуре смертности взрослых людей после сердечно-сосудистых и онкологических болезней. В связи с ростом численности населения, роста количества людей с ожирением и с малоподвижным образом жизни, в мире количество больных с СД неуклонно растет. По данным Международной диабетической федерации, число больных СД среди взрослого населения (20-79 лет) в мире на сегодняшний день составляет 537 млн¹.

Наряду с неуклонным ростом заболеваемости, стремительно увеличивается и инвалидизация вследствие серьезных осложнений патологии. Статистика показывает, что каждые 10 - 15 лет количество лиц с СД удваивается. Социальная значимость данного заболевания обусловлена прежде всего изменением качества жизни больных сахарным диабетом. Независимо от того, какой у больного тип данного заболевания, пациент должен для поддержки нормального уровня и качества жизни выработать в себе необходимые качества, такие как стрессоустойчивость, дисциплину, ответственность. Помимо этого, он должен обладать достаточным уровнем знаний о своем заболевании и уметь его контролировать².

Основной проблемой этого заболевания являются возникновение и развитие сосудистых осложнений. В зависимости от размеров пораженных сосудов выделяют микро и макрососудистые изменения.

-
1. IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Accessed on January 17, 2022,p.5)
 2. Водолагин, Михаил Витальевич Оценка влияния медико-социальных факторов на приверженность пациентов с сахарным диабетом к модификации образа жизни / Водолагин Михаил Витальевич, Эккерт Наталья Владимировна, & Козлов Василий Владимирович // SiberianJournalofLifeSciencesandAgriculture– 2021. – 13 (5), – с.247-263.

Такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, выраженные поражения сосудов нижних конечностей, поражения сосудов головного мозга являются одним из основных причин инвалидизации и смертности больных с СД типа 2. 25 % макроангиопатий приходится на долю инсульта и поражения периферических сосудов, в остальных 75 % случаев встречается как ишемическая болезнь сердца³.

Известно, что у больных СД типа 2 одновременно с макроангиопатиями, также встречаются и прогрессируют различные формы микроангиопатий. Среди них выделяют такие патологии, как почечные поражения-нефропатии, поражения сосудов глаза-ретинопатии и др.⁴.

Длительность заболевания СД типа 2 наряду с неадекватной коррекцией гликемии, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией является основным классическим фактором риска развития макро и микроангиопатий и это является последствием раннего развития эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Диабетическая нефропатия (ДН) является наиболее часто встречающимся микрососудистым осложнением у больных сахарным диабетом⁵. Его частота составляет около 30% у пациентов с СД1 и 40% у пациентов с СД2 типа. Изменения в почечных микрососудах у пациентов с диабетом могут вызывать диабетическую нефропатию, характеризующуюся повреждением эндотелиальных клеток клубочков (ЭКК), утолщением базальной мембраны, пролиферацией мезангиального матрикса клубочков и узловым гломерулосклерозом. Исследования

-
3. WHO/NCD/NCS/99.2. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva; -1999.-65 p.
 4. Hamid, M. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease / Hamid M., Nosratola D. Vaziri. // *Frontiers In Bioscience, Landmark*, -2018, - January 123, - p.146-161.
 5. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab.* 2017;1(2):1-3

последних лет показали, что примерно 12–52% случаев терминальной стадии хронической почечной болезни связаны с диабетом. Открытие ЭКК и эндотелиальных клеток вокруг почечных канальцев доказало, что они играют большую роль в селективности базальной мембраны и качественной фильтрации мочи.

ЭКК образовано негативно заряженными комплексными молекулами гликокаликса, образующими сеть с гликозаминогликанами. По мере прогрессирования ДН у пациентов с диабетом можно наблюдать постепенное уменьшение фенестрированной эндотелиальной поверхности. У больных СД 2 уменьшение гломерулярных эндотелиальных пор тесно связано со снижением протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ)⁶.

При ДН ЭД не только определяет скорость прогрессирования нефросклероза, но и инициирует структурно-функциональные изменения в артериальном русле до клинической стадии. Исследователи установили, что при нарушении функции почек генерализованные изменения эндотелия приводят к замедлению скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, ведет к гиперактивации РААС. Гипер- и дислипидемии, АГ, анемии, окислительный стресс и другие факторы риска являются пусковым механизмом для процессов проапоптоза и гипоксии сосудов⁷.

Конечные продукты гликирования - КППГ и формы активного кислорода – (АФК) при СД повышаясь, активируют белые кровяные клетки и увеличивают транскрипцию ядерный фактор – кБ (ЯФ-кБ) в эндотелиальных клетках сосудов. Результаты исследований показали что, при гипергликемии ЯФ-кБ также

6. Reidy, K., Kang HM., Hostetter T., Susztak K. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. J Clin Invest (2014) 124:2333–40.

7. Məmmədov.C.T., Xronik böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə proqramlı hemodializ fonunda endotelial disfunksiyanın vəziyyəti / Məmmədov C.T., Quliyeva A.R. / Təbabətin aktual problemləri elmi-praktik konfransın materialları. Bakı: – 2017, –s.74

повышает выработку внутриклеточных молекул адгезии-1 (ВКМА-1)^{8, 9}. Ряд исследований показал, что высокий уровень молекул адгезии сосудов-1 (МАС-1) и экспрессии ВКМА-1 при гипергликемии непосредственно коррелируется с появлением и прогрессированием диабетической нефропатии.

По результатам статистических данных, повреждение почек напрямую связано с уровнем циркулирующих в крови МАС-1 и концентрацией ВКМА-1. Этим объясняется высокий уровень данных продуктов у больных диабетом с нефропатией по сравнению с пациентами без повреждения почек. Протеинурия является одним из прогностических факторов повреждения почек. Однако, при протеинурии также повышаются циркулирующие МАС-1, тем самым они являются самостоятельными факторами риска повреждения почек.

В то время, как МАС-1 отвечает за процесс протеинурии, ВКМА-1 напрямую связан с резистентной и продолжительной микроальбуминурией¹⁰. А также выявлено, между ВКМА-1 и ЭКК существует разнонаправленная связь, которая играет роль при воспалительных процессах в почках, тем самым обеспечивая миграцию Т-клеток на место поражения. Ведущее значение в формировании ЭД у больных СД имеет накопление РФК и синтез диацилглицерола, что приводит к модуляции активности различных синтаз оксида азота (eNOS)¹¹.

-
8. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Distinct or Continuum? *Indian J EndocrinolMetab* - (2016) 20 (4): 546-51.
 9. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic Retinopathy: A Complex Pathophysiology Requiring Novel Therapeutic Strategies. *Expert OpinBiolTher* (2018) 18(12):1257–70.
 10. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Distinct or Continuum? *Indian J EndocrinolMetab* – (2016) 20 (4): –546–51
 11. Nellaiappan K, Preeti K, Khatri DK, Singh SB. Diabetic Complications: An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies. *Curr Diabetes Rev* (2022) 18(1):e030821192146

Это изменяет продукцию оксида азота (NO) через экспрессию eNOS, непосредственно влияет на тонус и проницаемость сосудов и, в конечном счете, способствует эндотелиальной дисфункции.

В это время вызывается вазоконстрикция, воспаление, окислительный стресс, клеточная дисфункция, ангиогенез и фиброз, тем самым увеличивается продукция АФК и непосредственно повреждаются эндотелиальные клетки.

Конечные продукты гликирования считаются свободными атерогенными факторами. Они приводят к повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, пролиферации мышечных клеток. Формирование ЭД у больных СД связано с накоплением конечных продуктов гликирования белков в субэндотелиальных областях и активацией свободных радикалов, сопровождающейся увеличением супероксид-анионов, которые, в свою очередь, окисляют липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)^{12, 13}. Когда ЛПНП проходят через эндотелий, они окисляются, и через интиму проходят более пероксидированные и модифицированные атерогенные ЛПНП.

Учитывая вышеизложенные патогенетические звенья СД, весьма актуальным является исследование показателей ЭД во взаимосвязи с показателями обмена липидов, активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидатной системы в крови и клетках висцеральных органов. Следует отметить, что до сегодняшнего времени при изучении патогенеза диабетических ангиопатий в основном исследовали кровеносную систему, а лимфатическая система при этом оставалась вне поля зрения ученых. В литературе имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что лимфатическая система, представляя собой систему эндотелиальных трубок (капилляров и сосудов), пронизывающих большинство органов вовлекается во

12. Diaz-Coranguel M, Ramos C, Antonetti DA. The Inner Blood-Retinal Barrier: Cellular Basis and Development. *VisionRes* (2017) 139:123–37

13. Gorus F.K. Selective up take of alloxan by pancreatic B-cells / F.K. Gorus, W.J. Malaisse, D.G. Pipeleers // *BiochemJ.* – 1982. –V. 208. – p. 513-515.

все патологические процессы и при этом происходят изменения в системе свертывания, антисвертывания и фибринолиза (САФ) не только в крови, но и в лимфе^{14, 15}.

Более того имеющиеся в литературе единичные данные утверждают об активном вовлечении лимфатической системы в патогенез различных осложнений СД и о значительном повышении лечебного эффекта при включении лимфотропных средств в комплекс сахаропонижающей терапии. Однако, до настоящего времени нарушения морфофункционального состояния эндотелиальных клеток лимфатической системы, системы САФ и липидного состава лимфы, и их роль в патогенезе расстройств лимфатического дренажа тканей при развитии сосудистых осложнений при СД остаются неисследованными.

Все перечисленные факты вызывают большой интерес к изучению ЭД при СД с целью изучения патогенетических механизмов диабетических сосудистых осложнений различных органов, разработки новых подходов к ранней диагностике, профилактике и лечению. Есть доказательства тому, что наряду с устранением классических факторов риска атеросклеротических изменений в сосудах, необходима разработка коррекции ЭД. И это следует рассматривать как новое направление в эффективном предупреждении макро и микроангиопатий при СД.

Объект исследования: Кролики породы «Шиншилла» и пациенты с диабетической нефропатией.

Цель исследования: изучение ЭД в патогенетической взаимосвязи с нарушениями ПОЛ, цитокинового статуса, активности печеночных ферментов, системы САФ и состава липидов в кровеносном и лимфатическом звеньях при

14. Hayes, JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev PharmacolToxicol.* 2005; 45 (1),-p. 51–88.

15. Черных, В.В. Роль лимфатической системы в увеосклеральном оттоке внутриглазной жидкости / Черных В.В., Бородин Ю.И., Бгатова Н.П. [и др.] // *Офтальмохирургия.* – 2015; – 2: – 4-79.

сосудистых осложнениях на фоне экспериментального СД, а также изучение ЭД у пациентов с диабетической нефропатией с разработкой методов коррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить маркеры ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе при моделировании СД.
2. Изучить взаимосвязь показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе на фоне экспериментального СД.
3. Изучить показатели ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе, а также состояние лимфатического дренажа тканей при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД.
4. Изучить показатели ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе при моделировании окклюзии артерии нижней конечности и почечной артерии на фоне экспериментального СД.
5. Изучить связь лимфатического дренажа тканей с показателями ЭД при моделировании различных сосудистых осложнений СД.
6. Изучить показатели ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе при моделировании окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД под влиянием глицирама.
7. Изучить взаимосвязь между функциональным состоянием почек и маркерами эндотелиального повреждения у больных с различными стадиями ДН.
8. Определить показатели ЭД, липидного состава, цитокинового профиля в крови, а также эндотелийзависимую и независимую

вазодилатацию плечевой артерии (ПА) на различных стадиях ДН и их взаимосвязь.

9. Изучить показатели ЭД, липидного состава и функционального состояния почек у пациентов с диабетической нефропатией при включении в комплекс общепринятой базисной терапии глицирама.

Методы исследования: В экспериментальной части нашего исследования для моделирования СД кроликам внутривенно вводили 5% водный раствор аллоксана в дозе 100 мг/кг. У всех подопытных кроликов, у которых моделировали СД введением аллоксана проводили регулярный динамический контроль за развитием СД- определяли уровень глюкозы крови натощак при помощи глюкометра на 5, 15, 30, 60 и 90 сутки после введения 5%-го водного раствора аллоксана моногидрата. Для получения лимфы из грудного лимфатического протока кролика, животное фиксировали на спине к операционному столу за лапы и верхнюю челюсть с подложенным под лопатки валиком. Операцию проводили под наркозом. Начиная от рукоятки грудины, сверху производили разрез кожи длиной 4-6 см по средней линии или левее на 0,5-1,0 см. После создания модели СД у всех животных производили забор крови и лимфы для определения показателей системы САФ крови и лимфы, исследования показателей ПОЛ, показателей липидного обмена, ферментов печени, про- и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 4 (ИЛ 4), интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли (ФНО-альфа), а также показателей эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 (ЭН-1), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), оксида азота (NO), С-реактивного белка (СРБ).

На следующем этапе экспериментальных исследований, были смоделированы различные сосудистые осложнения. На этом этапе были отделены по 25 животных для создания моделей инфаркта миокарда, односторонней окклюзии бедренной артерии и односторонней окклюзии почечной артерии соответственно.

Помимо этого, лишь в группе с животными, у которых была

смоделирована односторонняя окклюзия почечной артерии на фоне экспериментального СД ($n = 25$), был изучен механизм влияния препарата глицирам.

В клинической части нашего исследования всем больным были проведены общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования. У них проводили общий, а также биохимический анализ крови, включающий в себя исследования уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, цистатина С, липидного спектра. Помимо этого, определяли показатели, отражающие ЭД - концентрацию ЭН-1, NO, ЦРБ, ФРЭС. Методом УЗИ исследовали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) плечевой артерии (ПА). Для оценки ЭЗВД ПА проводили тест, вызывающий реактивную гиперемия. ЭНЗВД определяли нитроглицериновой пробой.

В ходе статистического анализа полученных результатов определяли среднюю арифметическую величину (M), их стандартную ошибку (m) и средний размах варьирования ($\min - \max$) для характеристики групп однородных единиц. Использовался непараметрический метод оценки разницы между показателями - U -критерий Манна-Уитни. Потенциальные факторы, такие как возраст и пол, были введены в сравнительный анализ двух групп. Различия между параметрами в исследуемых группах расценивались как значимые при $p < 0,05$.

Количественная характеристика зависимости изучаемых признаков была представлена на базе вычисления показателей силы связи между ними (коэффициенты корреляции) и определения зависимости одного признака от изменения другого (коэффициента регрессии). Для анализа корреляционной связи между переменными (показателями) использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Интерпретация значений корреляции: 0,2 - очень слабая, 0,2-0,5 - слабая, 0,5-0,7 - средняя, 0,7-0,9 - сильная, 0,9 - очень сильная. Отличия между сопоставляемыми вариационными рядами расценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

- При экспериментальном СД имеется патогенетическая взаимосвязь между ЭД и нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов как в кровеносном, так и лимфатическом звеньях гуморального транспорта. По мере прогрессирования СД эти изменения выявлялись наиболее явно, достигая своих максимальных значений. Также эти изменения в лимфатическом звене односторонненны со сдвигами в кровеносном звене с некоторой разницей в степени выраженности изменений отдельных показателей.
- При моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД по мере увеличения срока развития данного сосудистого осложнения отмечается усугубление состояния показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава как в крови, так и в лимфе. Параллельно отмечается усугубление лимфатического дренажа как на организменном, так и органном уровне, о чем можно судить по скорости лимфоотока как из грудного протока, так и из сердца.
- Моделирование как окклюзии артерии нижней конечности на фоне экспериментального СД, так и окклюзии почечной артерии также сопровождается усугублением эндотелиальной дисфункции. Эти нарушения находятся в непосредственной взаимосвязи с нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов как в кровеносной, так и лимфатической системе.
- Нарушение лимфатического дренажа тканей, наблюдающееся при моделировании различных сосудистых осложнений СД (инфаркт миокарда, окклюзия бедренной артерии и окклюзия почечной артерии) является важным фактором, который усугубляет эндотелиальную дисфункцию, в частности в кровеносном звене.

- Применение глицирама, обладающего лимфотропным действием при окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД, предотвращает резкие нарушения эндотелиальной функции, ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов в кровеносном и лимфатическом звеньях.
- У пациентов с ДН степень нарушений показателей эндотелиальной функции в крови зависит от стадии ДН. Наиболее значительные изменения прослеживаются при 3-4-й стадии, о чем свидетельствует значительное повышение концентрации Эн-1, ФРЭС с параллельным снижением NO.
- Применение глицирама в комплексном лечении ДН улучшает ЭЗВД и это зависит от стадии заболевания. Эффективность данной терапии также проявляется в положительном влиянии на функциональное состояние почек у пациентов с ДН в 1–3 стадиях.

Научная новизна

В результате проведенных исследований установлены изменения эндотелия (ЭН) во взаимосвязи с нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового профиля, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе при экспериментальном СД и при таких его сосудистых осложнениях как инфаркт миокарда, окклюзия почечной артерии и окклюзия бедренной артерии. Сравнительный анализ полученных данных показал, что при сосудистых осложнениях на фоне экспериментального СД, нарушения наблюдаются не только на уровне кровеносного, но и на уровне лимфатического звена. Ухудшение лимфатического дренажа тканей и органов при этом является дополнительным фактором, усугубляющим ЭД в кровеносном русле, что, в свою очередь, приводит в последующем к развитию грозных осложнений.

Разработан адекватный способ коррекции нарушений ЭН при окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД под влиянием глицирама. Показано улучшение лимфатического дренажа тканей, предотвращение выраженной ЭД при

использовании глицирама при односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД.

Также показано повышение эффективности лечения пациентов с диабетической нефропатией при включении в комплекс общепринятой базисной терапии глицирама.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с диабетической нефропатией различной стадии на фоне СД имеются значительные изменения ЭН, коррелирующие со степенью тяжести диабетической нефропатии. В клинике этой патологии следует учитывать, что сосудистые нарушения развиваются не только в кровеносном, но и в лимфатическом звеньях. Включение в комплекс терапии пациентов с диабетической нефропатией препаратов с лимфогонным действием повышает эффективность их лечения.

Включение глицирама, обладающего лимфогонным действием в комплекс общеизвестной сахарпонижающей терапии пациентов с диабетической нефропатией предотвращает резкие нарушения и повышает эффективность их лечения.

Апробация: основные результаты диссертации были представлены на “6-ой Международной конференции Здоровья и Медицинских наук“ (Турция, 2023), 1-ом “Международном конгрессе Прикладных наук“ (Париж, 2023), научно-практической конференции “Актуальные проблемы медицины” (Баку, 2018), посвященной 100-летию Азербайджанской республики.

Предварительное обсуждение диссертационной работы состоялось 23 июня 2023-го года на совместном собрании сотрудников кафедры «Внутренние болезни I», «Внутренние болезни III», «Внутренние болезни II», «Патологическая физиология», «Клиническая фармакология», Азербайджанского медицинского университета (протокол №10).. Диссертационная работа была обсуждена на собрании Научного Семинара Диссертационного Совета ВЕД 2.27/1, действующего на базе Азербайджанского медицинского университета, 28 февраля 2024-го года (протокол №1).

Применение результатов исследования. Результаты научно-исследовательской работы были применены в научно-исследовательской работе кафедры Патологической физиологии и Внутренних болезней I Азербайджанского Медицинского Университета, а также в практической работе отделения нефрологии Учебно-терапевтической клиники.

Место выполнения исследования: кафедра Внутренних болезней I, кафедра Патологической физиологии и Учебно-терапевтическая клиника АМУ.

Публикации: основные положения диссертации отражены в 29 научных работах (17 статей и 12 тезисов).

Объем и структура диссертации: Диссертация представлена на 300 напечатанных на компьютерных страницах (323538 знаков: титульный лист–568, оглавление–3983, введение–22174, I глава–87282, II глава–34033, III глава–37501, IV глава–62544. V глава–15960, VI глава–15594, VII глава–9055, выводы–2711, Научная значимость работы –1109, Практическая значимость работы–583, заключение–28169, список сокращений–2272). Диссертационная работа иллюстрирована 35 таблицами и 40 рисунком. Библиография состоит из 304 источников, охватывающих авторов 7 местных и 297 зарубежных стран.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состояло из клинической и экспериментальной частей.

Эксперименты проводились на 136 кроликах породы «шиншилла», обоего пола, весом 2,5–3,0 кг. Все оперативные вмешательства, необходимые для проведения эксперимента осуществлялись под общим наркозом. В качестве наркотических средств использовались растворы кетамина (8мг/кг) и дифенгидрамина (0,15мл/кг 1%-го раствора), которые вводились внутривенно. В наших исследованиях для моделирования СД кроликам внутривенно вводили 5% водный раствор аллоксана в дозе 100 мг/кг. У всех

подопытных кроликов, у которых моделировали СД введением аллоксана проводили регулярный динамический контроль за развитием СД- определяли уровень глюкозы крови натощак при помощи глюкометра (SensoLiteNova, Budapest-Hungary) на 5, 15, 30, 60 и 90 сутки после введения 5%-го водного раствора аллоксана моногидрата. Для получения лимфы из грудного лимфатического протока кролика, животное фиксировали на спине к операционному столу за лапы и верхнюю челюсть с подложенным под лопатки валиком. Операцию проводили под наркозом. Начиная от рукоятки грудины, кверху производили разрез кожи длиной 4-6 см по средней линии или левее на 0,5-1,0 см. После создания модели СД у всех животных производили забор крови и лимфы для определения показателей системы САФ крови и лимфы, исследования показателей ПОЛ, показателей липидного обмена, ферментов печени, про- и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 4 (ИЛ 4), интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли (ФНО-альфа), а также показателей эндотелиальной дисфункции эндотелина -1(ЭН-1), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), оксида азота (NO), С-реактивного белка (СРБ).

На следующем этапе экспериментальных исследований, были смоделированы различные сосудистые осложнения. На этом этапе были отделены по 25 животных для создания моделей инфаркта миокарда, односторонней окклюзии бедренной артерии и односторонней окклюзии почечной артерии соответственно. После создания различных моделей сосудистых осложнений, у этих групп животных были исследованы все вышеуказанные показатели в кровеносной и лимфатической системе.

Помимо этого, в группе животных, у которых была смоделирована односторонняя окклюзия почечной артерии на фоне экспериментального СД (n =25), было изучено влияние препарата глицирам.

В клинической части исследования было обследовано 120 больных с ДН в возрасте от 25 до 60 лет. Из них 60 пациентов

составляли представители женского пола (50%), 60 - мужского (50%). В исследование были включены пациенты с ДН 1-4 стадии. Стадии ДН устанавливались по классификации ДН (NCVI 2014). Всем больным, включенным в исследование, были проведены общеклинические и лабораторно-инструментальные исследования. У них проводили общий, а также биохимический анализ крови, включающий в себя исследования уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, цистатина С, липидного спектра, ИЛ 6, ИЛ 10, ФНО-альфа. Помимо этого, определяли показатели, отражающие ЭД - концентрацию Эн-1, NO, СРБ, ФРЭС. Методом УЗИ исследовали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) плечевой артерии (ПА). Для оценки ЭЗВД ПА проводили тест, вызывающий реактивную гиперемия. ЭНЗВД определяли нитроглицериновой пробой.

В ходе статистического анализа полученных результатов определяли среднюю арифметическую величину (M), их стандартную ошибку (m) и средний размах варьирования (min-max) для характеристики групп однородных единиц. Использовался непараметрический метод оценки разницы между показателями - U-критерий Манна-Уитни. Потенциальные факторы, такие как возраст и пол, были введены в сравнительный анализ двух групп. Различия между параметрами в исследуемых группах расценивались как значимые при $p < 0,05$.

Количественная характеристика зависимости изучаемых признаков была представлена на базе вычисления показателей силы связи между ними (коэффициенты корреляции) и определения зависимости одного признака от изменения другого (коэффициента регрессии). Для анализа корреляционной связи между переменными (показателями) использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Интерпретация значений корреляции: 0,2 - очень слабая, 0,2-0,5 - слабая, 0,5-0,7 - средняя, 0,7-0,9 - сильная, 0,9 - очень сильная. Отличия между сопоставляемыми вариационными рядами расценивались как

статистически значимые при уровне $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере - в электронном табличном редакторе Microsoft Excel, а обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований

У 25 животных после моделирования аллоксанового СД проводили исследования крови и лимфы, а также скорость лимфоттока. При моделировании СД весьма значительным изменениям подвергались такие показатели ЭД в крови, как Эн-1, NO и ФВ. Так, через 5 суток исследования наиболее заметные изменения фиксировали в отношении Эн-1, который после моделирования СД увеличивался, превышая нормативные значения на 62,5% ($p < 0,001$). Такая динамика изменений содержания эндотелина-1 сохранялась до конца исследования. Все это привело к тому, что содержание Эн-1 в крови к концу исследования превышало исходный уровень более, чем в 3,2 раза ($p < 0,001$). Такая же динамика изменений наблюдалась при исследовании другого показателя ЭД – ФВ. Исследование ФВ показало, что через 5 суток исследования уровень ФВ в крови незначительно (на 18,0%) возростал. Однако, поддержание такой динамики в течение всего опыта способствовало увеличению уровня ФВ в крови до 158,4% от исходного значения ($p < 0,001$). Следует отметить, что на этом фоне содержание NO в крови, наоборот постепенно уменьшалось, и к концу исследования - до 63,8% ($p < 0,001$).

Изучение показателей цитокинового статуса в крови после моделирования сахарного диабета моделировании также выявило выраженные изменения. Отмечалось значительное возрастание уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Так спустя 5 суток после моделирования в крови возрастали уровни ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-

6 соответственно на 20,5%, на 25,5% и 13,6%, ($p < 0,05-0,001$) и данная тенденция сохранялась в последующие сроки исследования. На 30 сутки после моделирования уровня ФНО- α , ИЛ 4 и ИЛ 6 превышали исходные значения уже в 3,2 раза ($p < 0,001$), в 2,4 раза ($p < 0,001$) и в 2,5 раза ($p < 0,001$), соответственно. В течение последующих сроков исследования содержание ФНО- α и ИЛ 6 продолжали возрастать, и на 60 и 90 сутки было больше чем исходные уровни соответственно более, чем в 4,5 раза и в 3,5 раза ($p < 0,001$). Изменения содержания ИЛ 4 в динамике наблюдения были несколько иными: начиная с 30 суток исследования уровень ИЛ 4 в отличие от ФНО- α и ИЛ 6 начинал, наоборот, снижаться и через 60 суток был меньше, чем в исходном состоянии почти на 97,8% ($p < 0,001$), однако, на 90 сутки увеличился на 36,2% ($p < 0,001$) в сравнении и уровнем от соответствующего исходного показателя.

При моделировании СД показатели ЭД в лимфе также подвергались значительным изменениям. В течение 5 суток после введения 5% водного раствора аллоксана содержание эндотелина, по сравнению с исходными показателем возрастало на 35,4% ($p < 0,01$). Такую же динамику наблюдали в уровне ФВ. Показатели ПОЛ наиболее значительным изменениям подвергались через 5 суток исследования. Заметные изменения цитокинов фиксировали, начиная с 5-х суток исследования: уровни ФНО- α и ИЛ 4 по сравнению с соответствующими показателями в исходном состоянии увеличивались на 23,5% и на 25,5%, а к концу исследования, это было более, чем в 5,5 раза, в 3,2 раза соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты исследования показали, что моделирование СД приводило к значительным изменениям показателей ЭД, а также ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови.

При сравнении показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфе выяснилось, что моделирование СД у кроликов приводит к

однонаправленным изменениям изученных показателей в крови и лимфе. Об этом наглядно свидетельствует также графическое изображение сдвигов изученных показателей в крови и лимфе, представленных на рисунке 1.

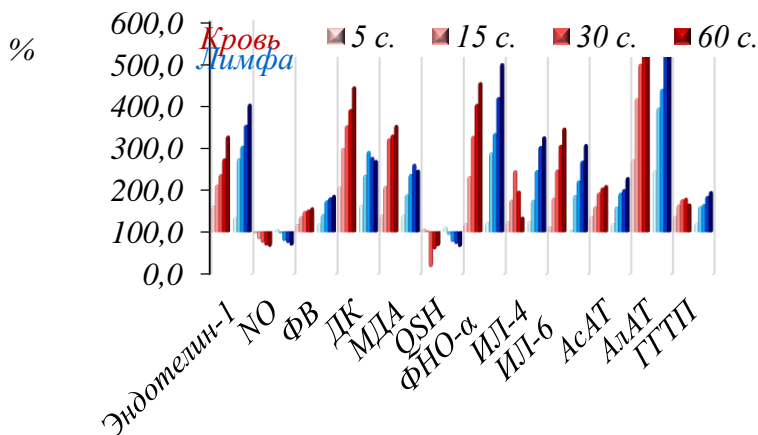


Рисунок 1. Сравнительная динамика показателей ЭД а также ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфе при моделировании экспериментального СД

На протяжении всего периода исследования динамика показателей эндотелиальной дисфункции в крови и лимфе была одинаковой. Начиная с 5-х суток исследования уровень Эд-1 заметно превышал исходный показатель в крови (на 62,5%) и в лимфе (на 35,0%), сохраняя такую динамику до конца исследования ($p < 0,01-0,001$). Такая же динамика наблюдалась при исследовании содержания фактор Виллебранда (ФВ) как в крови, так и в лимфе. Через 5 суток после введение 5%-го водного раствора аллоксана содержание ФВ в обеих жидких средах по сравнению с соответствующими исходными показателями заметно возрастало на 20,1% и на 18,4% ($p < 0,05$) соответственно. К концу исследования этот показатели превышал соответствующие исходные на 58,4% и 88,0% ($p < 0,001$) соответственно в крови и лимфе. Однако, динамика NO

отличалась от динамики Эд-1 и ФВ. После моделирования СД уровень NO, в течение 30 суток исследования существенным изменениям не подвергался, а затем начал уменьшаться, и в течение 90 суток достиг 63,8% (в крови) и до 66,6% (в лимфе) от соответствующего исходного значения ($p < 0,001$). Значительным изменениям подвергались также показатели цитокинового статуса как в крови, так и в лимфе. При сравнении полученных данных выяснилось, что моделирование СД у кроликов приводило к однонаправленным изменениям. Так, в обеих жидких средах возрастала концентрация не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов, причем начиная с 5 суток исследования. На этом этапе исследований также проводилось сравнительное изучение показателей свертываемости и липидного состава в крови и лимфе при моделировании аллоксанового СД. При сравнении изученных отдельных показателей свертываемости крови и лимфы, а также показателей липидного состава в крови и лимфе также наблюдались в основном однонаправленные изменения, отличия касались в основном степени выраженности сдвигов. На рисунке 2 отображена сравнительная динамика показателей свертываемости и липидного состава крови и лимфы при моделировании СД.

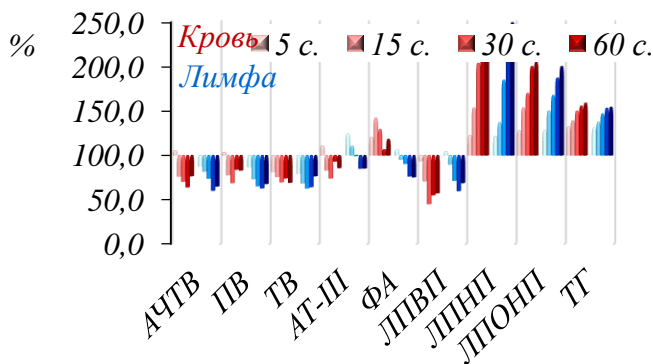


Рисунок 2. Сравнительная динамика показателей свертываемости и липидного состава в крови и лимфе при моделировании аллоксанового СД

Направление сдвигов АЧТВ в крови и лимфе не отличалось, в обеих средах этот показатель заметным изменениям подвергался через 15 суток исследования и в течение 60 суток укорачивался максимально, составляя в крови 76,1%, а в лимфе 81,6% соответствующего исходного значения ($p < 0,05$). В обеих жидких средах концентрация атерогенных липидов в течение всего наблюдения неуклонно нарастала на фоне уменьшения концентрации ЛПВП ($p < 0,001$). Результаты исследования дренажной функции лимфатической системы на организменном и органном уровнях представлены на рисунке 3.

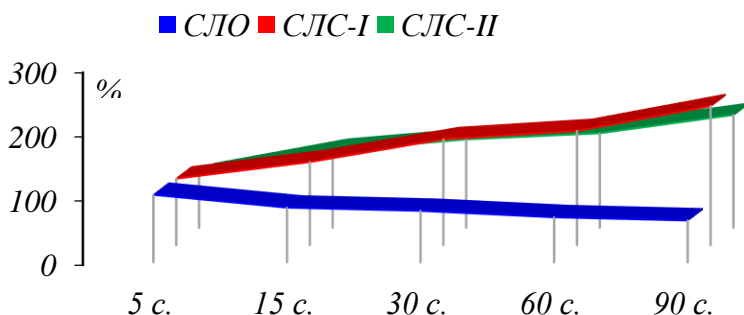


Рисунок 3. Показатели дренажной функции лимфатической системы на организменном и на органном уровнях при моделировании СД ($M \pm m$; $n=21$)

Подытоживая вышеизложенное обсуждение данных собственных исследований в этой серии экспериментов можно заключить, что моделирование СД у кроликов приводит, в основном к односторонним изменениям изученных показателей, как в крови, так и в лимфе нарушаются не только поступление кислорода и питательных веществ в ткани и органы, но и выведение токсичных метаболитов, остатки разрушенных клеток и крупномолекулярных частиц из межклеточного пространства и из микроокружений сосудов. Сосудистые нарушения, как уже выше отметили, являются основной причиной

летальности при СД, в патогенезе которых за последнее время важную роль отводят ЭД. На следующем этапе исследований у 25 животных на фоне экспериментального СД моделировали инфаркт миокарда. У данной группы животных кроме изученных показателей крови и лимфы, а также лимфатического дренажа тканей исследовали также состояние лимфатического дренажа сердца в те же временные периоды, что и в предыдущих сериях исследования. На рисунке 4 представлена сравнительная динамика изменений, выявленных при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД в крови и лимфе. Как видно из этого рисунка, обнаруженные сдвиги в крови и лимфе носят также однонаправленный характер. Так, уровни Эн-1 и ФВ превосходили соответствующие исходные показатели, уже через 5 суток исследования и по мере увеличения срока исследования, сохраняли такую динамику изменений. При этом динамика изменений NO отличалась, заметное снижение уровня NO в крови отмечалось через 15 суток исследования, а уровень NO в лимфе – через 30 суток исследования ($p < 0,001$) и эта динамика сохранялась до конца исследования.

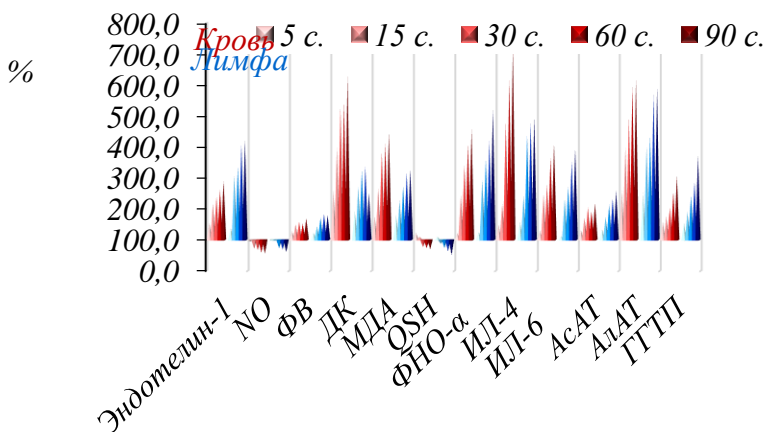


Рисунок 4. Сравнительная динамика изменения показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфе при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД

Весьма выраженным изменениям подвергался также цитокиновый состав крови и лимфы. При этом в обеих жидких средах возрастали уровни не только про-, но и противовоспалительных цитокинов, таких, как ФНО- α , ИЛ 4 и ИЛ 6. Выявленные изменения к концу исследования, достигали своих максимальных значений, превышая соответствующие исходные значения в крови более, чем в 4,5 раза, 7,2 раза и 4,1 раза, а в лимфе более, чем в 5,2 раза, 5,0 раза и 3,9 раза, соответственно ($p < 0,001$).

На рисунке 5 иллюстрированы сравнительные изображения динамики изменений изученных показателей свертываемости и липидного обмена в крови и лимфе при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД. Как видно из представленного рисунка, выявленные сдвиги в крови и лимфе изученных показателей у данной группы животных в основном носили однонаправленный характер, имеющиеся отличия выявленных сдвигов касались, в основном, степени сдвигов. Максимальное сокращение активное частичное тромбиновое время (АЧТВ) как в крови, так и в лимфе фиксировали через 30 суток исследования, однако, в крови до 56,5%, а в лимфе до 70,3% от соответствующей нормы ($p < 0,01-0,001$). В дальнейшем в обеих жидкостях наблюдалась обратная волна сдвигов – в крови указанный показатель увеличивался до 64,9%, а в лимфе – до 76,3% от соответствующего исходного показателя ($p < 0,01$). При сравнении других показателей свертываемости в крови и лимфе прослеживалась та же картина.

Схожим изменениям подвергались также показатели липидного обмена. Так, по мере увеличения срока исследования, в обеих жидких средах (кровь и лимфа) возрастало содержание атерогенных липидов, таких как липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) на фоне снижения содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Однако, указанные изменения были наиболее выраженными в крови, чем в лимфе. Например, к концу исследования, содержание ЛПНП в крови

превышало исходный уровень более, чем в 2,8 раза, а в лимфе более, чем в 2,4 раза ($p < 0,001$), уровень ЛПОИП, превышал норму более, чем в 2,1 раза, а в лимфе более, чем в 2,0 раза ($p < 0,001$). Содержание ЛПВП в динамике наблюдения постепенно снижалось и до конца исследования было меньше в крови до 45,0%, а в лимфе до 57,3% от соответствующего исходного значения ($p < 0,001$).

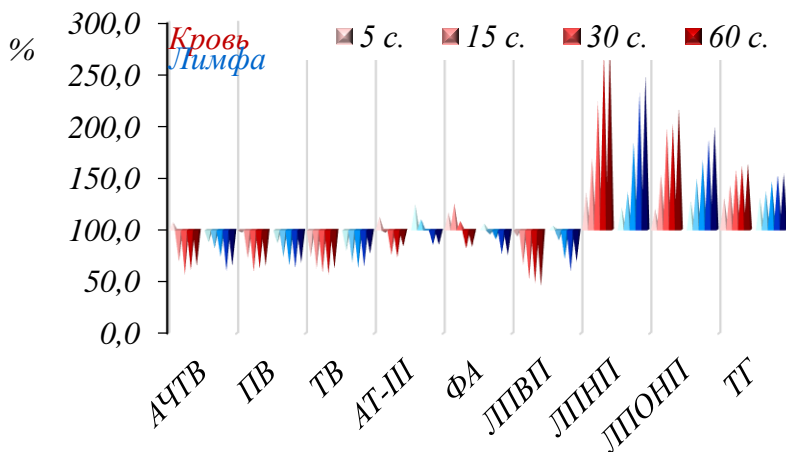


Рисунок 5. Сравнительная динамика изменения показателей свертываемости и липидного обмена в крови и в лимфе при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД

Таким образом, результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД показатели свертываемости и липидного обмена в крови и лимфе подвергались однонаправленным изменениям.

Результаты исследования дренажной функции лимфатической системы на организменном и органном уровнях (сердца), представлены на рис 6. Из рисунка видно, что моделирование инфаркта миокарда на фоне СД отрицательно сказывалось на

дренажной функции лимфатической системы, как на организменном, так и на регионарном уровне.

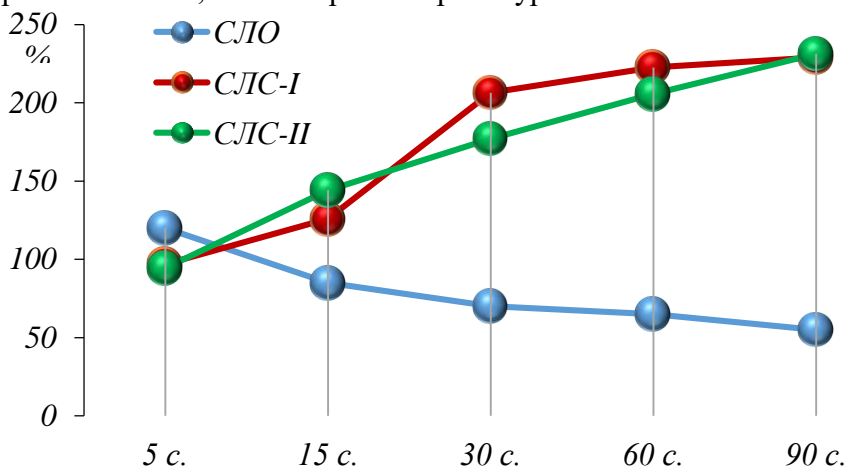


Рисунок 6 Изменения показателей дренажной функции лимфатической системы на организменном и на органном уровнях при моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД

Угнетение дренажной функции лимфатической системы в сердце наблюдали до конца исследования. На данном этапе исследования время выведения лимфотропного красителя на первом этапе значительно превышало исходный уровень.

При моделировании односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД также выявлялись весьма весьма выраженные сдвиги изученных показателей ЭД (Эн-1, NO, ФВ) в крови и лимфе. На рисунке 7 представлена сравнительная динамика изменений, выявленных при моделировании односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД в крови и лимфе. Как видно из данного рисунка сдвиги показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени, наблюдавшиеся в крови и лимфы имеют однонаправленный характер.

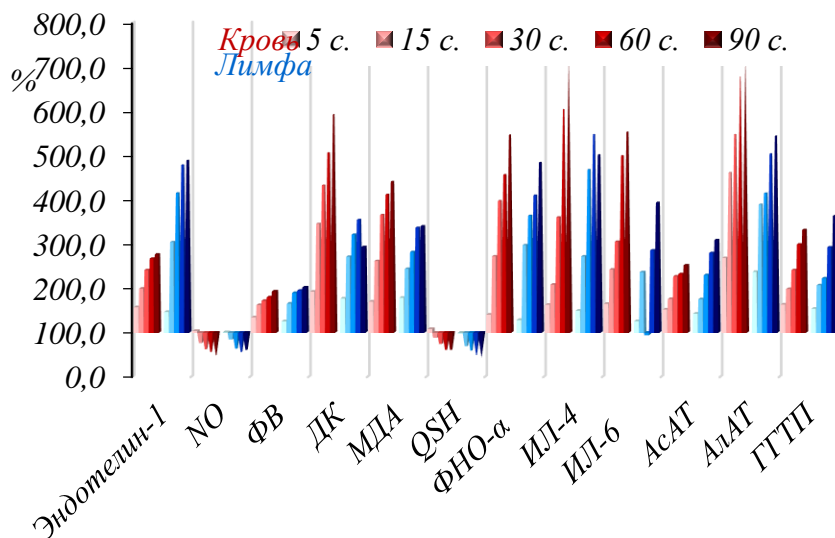


Рисунок 7. Сравнительная динамика изменений показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфе при моделировании односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД

Так, уровни эндотелина-1 и ФВ как в крови, так и в лимфе нарастали уже через 5 суток исследования, превышая соответствующие исходные и контрольные показатели, с максимальными сдвигами к 90 суткам исследования. Максимальное уменьшение уровня NO как в крови, так и в лимфе регистрировалось к 90 суткам исследования (меньше исходного в крови на 52,4%, в лимфе на 38,2 % $p < 0,001$).

Таким образом, результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что моделирование односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД способствует однонаправленным изменениям как в крови, так и в лимфе, с некоторыми различиями в степени выраженности отдельных показателей. На рисунке 8 показана сравнительная динамика изменений изученных показателей свертываемости

и липидного обмена в крови и лимфе после моделирования односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД. Об однонаправленности выявленных сдвигов свидетельствовало определение в течение всего наблюдения значения АЧТВ, тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), антитромбин (АТ) и маркеров внутрисосудистого свертывания как в крови, так и в лимфе. Значительные сдвиги в основном наблюдались начиная с 15 суток исследования с усугублением нарушений к 60-90 суткам опыта.

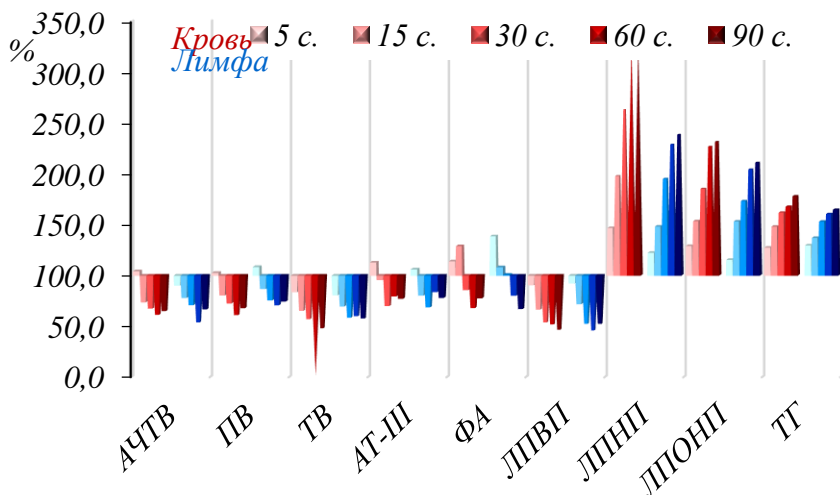


Рисунок 8. Сравнительная динамика изменений показателей свертываемости и липидного обмена в крови и лимфе, при моделировании односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД

Подобные изменения отмечались и со стороны показателей липидного обмена. По мере нарастания срока исследования и в крови, и в лимфе нарастало содержание атерогенных липидов - ЛПНП, ЛПОНП и ТГ на фоне снижения содержания ЛПВП. Указанные изменения в

сравнительном аспекте по уровню большинства показателей были более выраженными в лимфе, чем в крови.

У следующей группы животных (n=25) моделировали одностороннюю окклюзию почечной артерии на фоне экспериментального СД. Исследования изученных показателей в крови и лимфе, проводили в те же временные периоды, что и в предыдущих сериях исследования.

Сравнительная динамика выявленных изменений в крови и лимфе после моделирования односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в крови и лимфе представлена на рисунке 9.

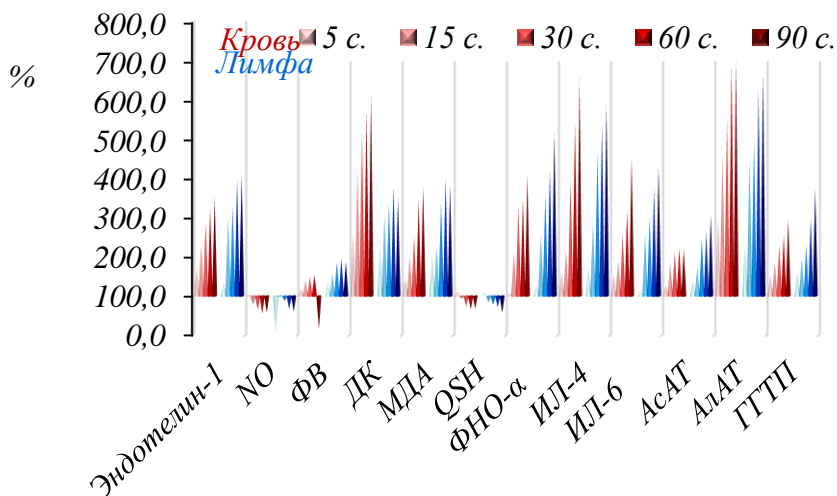


Рисунок 9. Сравнительная динамика изменений показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфе при моделировании односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД

Как видно из рисунка, сдвиги показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови и лимфы имели однонаправленный характер с

определёнными различиями в соответствующие сроки исследования.

Уровни Эн-1 и ФВ, как в крови, так и в лимфе превосходили соответствующие исходные показатели, причем в лимфе больше по сравнению с кровью во все сроки исследования. Сравнительный анализ изменений процессов ПОЛ и уровня антиоксидантной активности показал, что характер изменений в обеих жидких средах также был однонаправленным.

Аналогичным изменениям подвергался также цитокиновый состав крови и лимфы. Выявленные изменения цитокинового состава в крови и лимфе также имеют различия в степени выраженности уровня ФНО-альфа, ИЛ 4 и ИЛ 6 также имели однонаправленный характер сдвигов в обеих гуморальных средах организма.

При этом постепенное нарастание содержания цитокинов по мере увеличения срока исследования достигало своих максимальных значений к концу исследования, причем больше в крови по сравнению с лимфой. Таким образом, результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что моделирование односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД способствует однонаправленным изменениям показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса как в крови, так и в лимфе с определенной разницей в уровне отдельных показателей.

Также была проведена сравнительная характеристика изменений изученных показателей системы гемостаза и липидного обмена в крови и лимфе в этой группе экспериментальных исследований. Сравнительный анализ показал, что характер изменений показателей свертываемости крови и лимфе был однонаправленным.

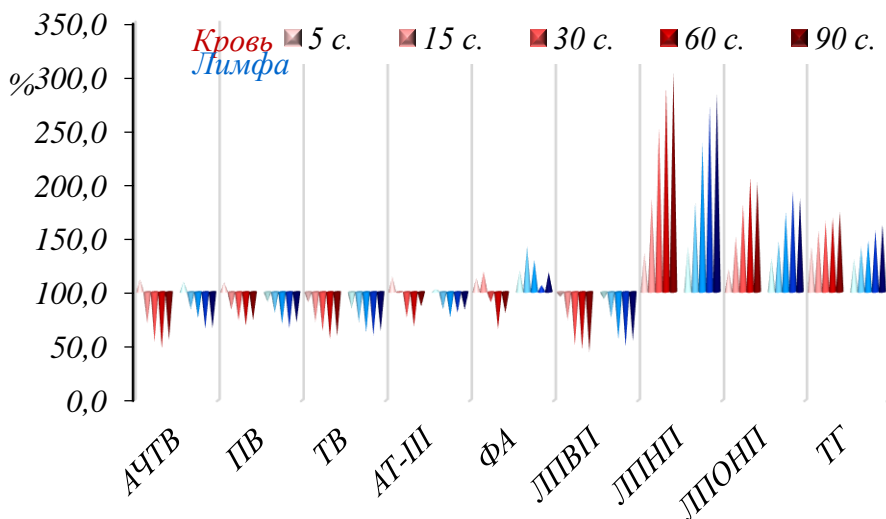


Рисунок 10. Сравнительная динамика изменений свертываемости и липидного обмена в крови и лимфе при моделировании односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД

Как видно из рис.10, существенные сдвиги в сторону повышения свертываемости по сравнению с соответствующими исходными величинами, отмечались начиная с 30 суток исследования как в крови, так и в лимфе и сохранялись до конца опыта (уменьшение АЧТВ, ПВ, ТВ). Подобный характер сдвигов в липидном обмене также наблюдали как в крови, так и в лимфе. Наиболее выраженное нарастание уровня атерогенных липидов, таких как ЛПНП, ЛПОНП и ТГ на фоне снижения содержания ЛПВП по мере увеличения срока исследования наблюдали в обеих жидких средах.

Таким образом, результаты сравнительного анализа полученных данных показали, что при моделировании односторонней окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД показатели свертываемости и

липидного обмена в крови и лимфе подвергались однонаправленным изменениям.

Суммируя результаты исследований по изучению показателей ЭД в патогенетической взаимосвязи с нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, состава липидов и системы САФ в кровеносном и лимфатическом звеньях при моделировании сосудистых осложнений на фоне экспериментального СД можно сказать, что при всех сосудистых осложнениях СД выявляются нарушения однонаправленного характера как в крови, так и в лимфе с параллельным угнетением лимфатического дренажа тканей.

Наиболее выраженные изменения по степени выраженности отмечаются при моделировании инфаркта миокарда, далее при моделировании односторонней окклюзии почечной артерии и, наконец, при моделировании односторонней окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД.

На следующем этапе экспериментальных исследований у 25 кроликов после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД проводили лечение с помощью глицирама. Кровь и лимфу для биохимических анализов, а также состояние дренажной функции лимфатической системы определяли в те же временные периоды, что и в предыдущих сериях исследований.

На рис. 10 показаны данные по изучению показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови в условиях применения глицирама. У данной группы животных уровни Эп-1 и NO существенно снижались не только по сравнению с соответствующими исходными значениями, но и по сравнению с данными показателей соответствующей контрольной группы без применения глицирама. Пик сдвигов Эп-1 в крови по сравнению с

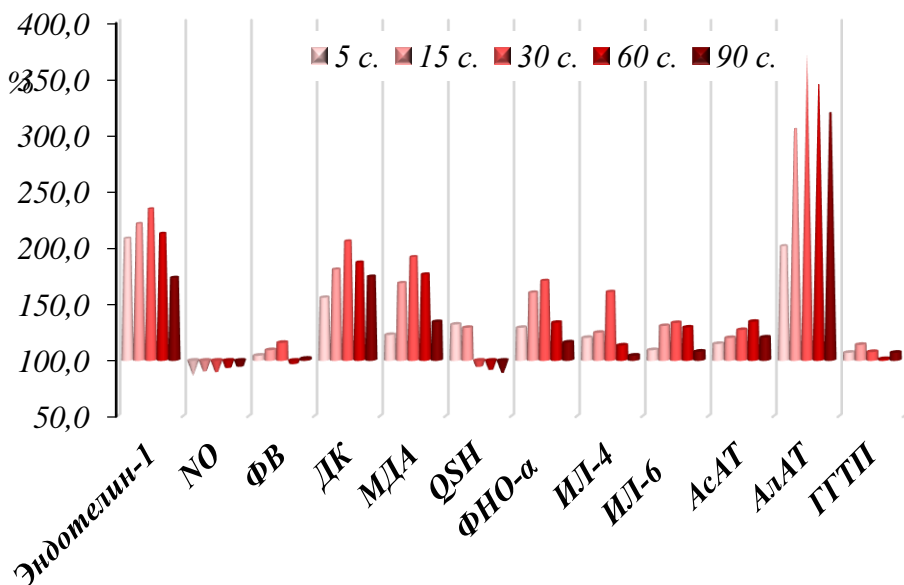


Рисунок 11. Динамика изменения показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в крови у животных после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в условиях применения глицерама

исходным значениям наблюдался через 30 суток исследования (больше в 2,4 раза по сравнению с исходной величины), а по сравнению с соответствующими контрольными показателями было меньше вдвое к концу исследования ($p < 0,05$). При этом содержание NO в крови на 15 сутки исследования было меньше, чем исходные величины всего на 15%. В сравнении с группой без применения глицерама уровень NO в крови, начиная с 15 суток, был уже больше и, такая динамика изменений сохранялась в течение всего опыта уровень ФВ также по сравнению с группой без лечения был меньше уже начиная с 5 суток и на 60 сутки его содержание в крови было меньше на 36%.

Сравнительно выраженное предотвращение резких изменений также отмечалось в процессах ПОЛ после применения глицирама. Диеновые коньюгаты (ДК) и малондиальдегид (МА) в крови максимально превышали исходные уровни на 30 сутки (в среднем в 2 раза), но по сравнению с группой без применения глицирама во все сроки исследования было меньше на 18%. Содержание всех изученных про- и противовоспалительных цитокинов в крови по сравнению с соответствующими исходными показателями были максимально повышенными на 30 сутки. Максимальное увеличение содержания ФНО- α , ИЛ 4 и ИЛ 6 в крови по сравнению с исходными данными в этот срок было больше в среднем на 70%, 61% и 34% соответственно, и в сравнении с группой без применения глицирама было меньше в среднем на 34%, 50% и 49% соответственно. Таким образом, результаты исследований показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и в крови у животных после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в условиях применения глицирама показали, что применение глицирама приводило к выраженной коррекции нарушений, отмечавшихся после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД.

На рис. 11 показаны изменения показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в лимфе под влиянием глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД. Уровни Эн-1, NO и ФВ также как и в крови значительно снижались в сравнении с исходными данными и, соответственно, после применения глицирама. Более выраженные изменения отмечались в снижении уровня NO и ФВ начиная уже с 5 суток после применения глицирама, уровень же эндотелина-1 значительно снижался, начиная с 60 суток (в среднем на 33%).

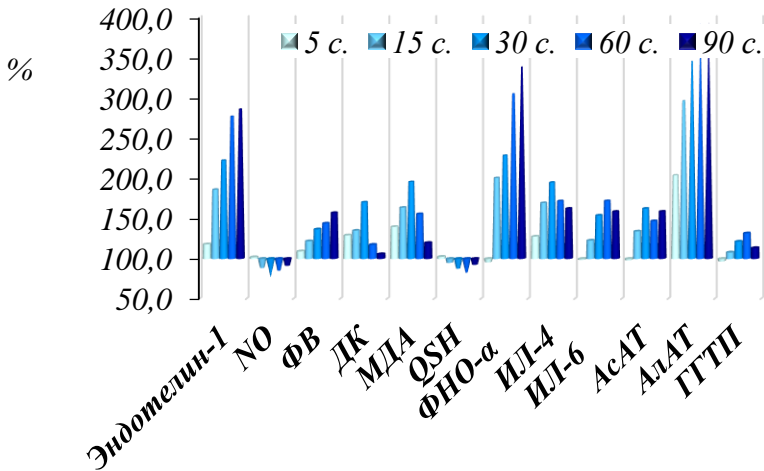


Рисунок 12. Динамика изменения показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени в лимфе у животных после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в условиях применения глицирама ($M \pm m$; $n=25$)

Содержание всех изученных про и противовоспалительных цитокинов в лимфе значительно меньше нарастали по сравнению с соответствующими исходными показателями и были меньше, чем в группе без применения глицирама. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствовали о коррегирующем влиянии глицирама на выраженные нарушения в уровне показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового статуса и ферментной активности печени у животных после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД не только в крови, но и в лимфе.

Сравнительная динамика изменений, отмеченных показателей показала, что после применения глицирама в условиях моделированной на фоне экспериментального СД окклюзии почечной артерии как в крови, так и в лимфе отмечалось выраженное коррегирующее влияние глицирама,

имелись лишь некоторые цифровые различия в степени влияния относительно отдельных показателей.

На рис. 13 и 14 показаны, соответственно, изменения показателей свертываемости и липидного обмена в крови и лимфы под влиянием глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД.

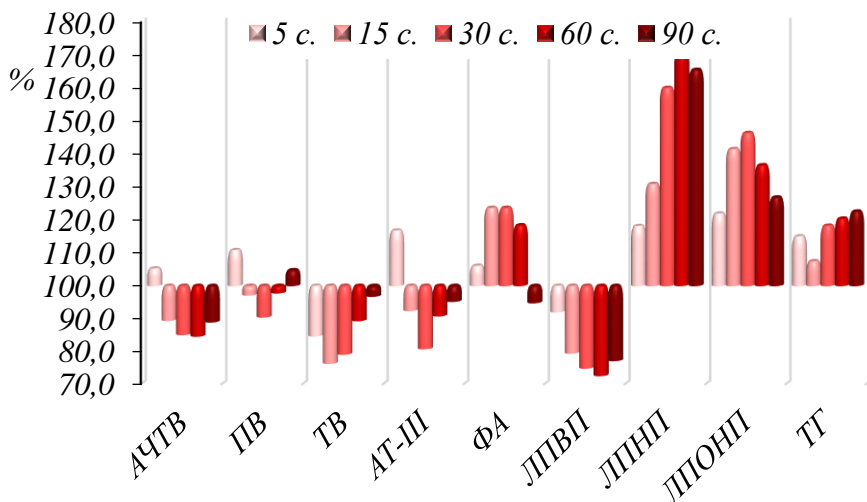


Рисунок 13. Изменения показателей свертываемости и липидного обмена в крови под влиянием глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД.

Как видно из рисунков, применение глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД у подопытных животных предотвращало резкие изменения свертываемости крови и лимфы. При этом АЧТВ в крови на 15 сутки исследования было меньше чем исходные данные в среднем на 76%, но по сравнению с данными в группе без лечения было продолжительнее в среднем на 20%, в лимфе же значение АЧТВ во все сроки исследования было меньше по сравнению с

данными интактных животных в среднем на 11% -19%, а по сравнению с данными в группе без применения глицирама неуклонно нарастало (начиная с 15 суток- в среднем на 30%, на 30 сутки – в среднем на 36% и на 60 сутки – в среднем на 66%, а к концу опыта - в среднем на 69%).

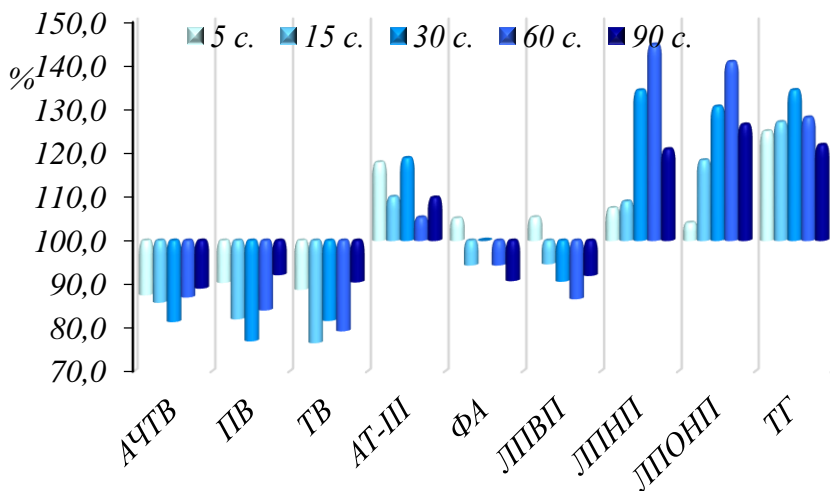


Рисунок 14. Динамика показателей свертываемости и липидного состава в лимфе после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в условиях применения глицирама ($M \pm m$; $n=25$)

Весьма заметные изменения в содержании ЛПНП, ЛПОНП в крови в сравнении со значениями соответствующих показателей в группе без лечения фиксировали начиная с 15 суток исследования. В последующие сроки эта тенденция еще более нарастала и на 60 сутки содержание ЛПНП, ЛПОНП было больше значения интактных животных в среднем на 71% и 37% соответственно и меньше чем в группе без лечения на 38% и 42%. Изучение показателей липидного обмена в лимфе также показали, что использование глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне

экспериментального СД улучшало картину липидного спектра лимфы как по сравнению с данными группы животных без применения глицирама. Уровень ЛПНП и ЛПОНП значительно снижался начиная с 30 суток исследования, что прослеживалось до конца исследования. Через 60 и 90 суток после применения глицирама фиксировали максимальное снижение по сравнению с данными в группе без использования глицирама (в среднем на 32% и 45% для ЛПНП и на 24% и 29% для ЛПОНП).

Параллельное прослеживание скорости лимфоотока (СЛО) из дренированного грудного протока после применения глицирама показало значительное ускорение СЛО, причем эти изменения превышали значения интактных животных, начиная с 30 суток исследования (рис 15).

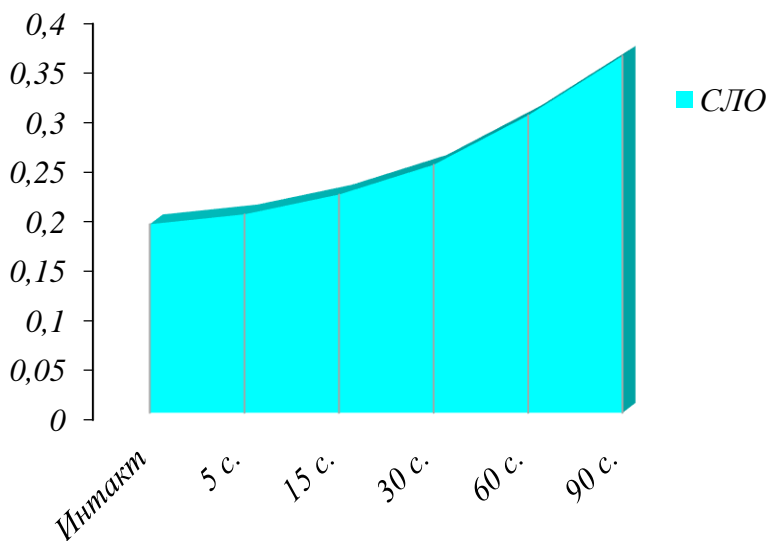


Рисунок 15. Динамика СЛО после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД в условиях применения глицирама ($M \pm m$)

Таким образом, результаты исследований в данной группе

показали, что применение глицирама после моделирования окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД оказывало корригирующее влияние. Выраженное стимулирующее влияние на СЛЮ свидетельствовало о лимфотропном действии глицирама и его положительном влиянии на динамику течения острой окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД.

Полученные данные явились обоснованием для апробации применения глицирама в комплексном лечении пациентов с нарушениями почечной функции, протекающей на фоне СД.

Результаты клинических исследований

На данном этапе исследований проводился анализ показателей, отражающих функцию эндотелия сосудов в зависимости от стадии диабетической нефропатии, отражающих функцию эндотелия в крови при диабетической нефропатии и изменение системной ответной реакции на воспаление.

В ходе исследования с целью оценки функционального состояния эндотелия сосудов определяли уровень ЭН-1, NO, ФРЭС в крови, концентрацию маркеров воспаления, цитокинов ИЛ 4, ИЛ 6, ФНО- α . Полученные результаты сравнивали между группами (табл. 1).

При определении концентрации ЭН-1 в крови I группы установлено, что его уровень высокий - $1,13 \pm 0,08$ фмоль/мл уже с 1-й стадии ДН. Для 2-й и 3-й стадий концентрация ЭН-1 была очень высокой - $2,16 \pm 0,292$ фмоль/мл и $3,11 \pm 0,288$ фмоль/мл соответственно. На 4-й стадии средний уровень ЭН-1 составил $4,25 \pm 0,412$ фмоль/мл, а в 4-й группе вообще не было случаев его концентрации менее, чем 1,5 фмоль/мл

Концентрация ЭН-1 была статистически значимо выше на 2-м и 3-м этапах по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$). В 4-й группе максимальный показатель составил 7,12 фмоль/мл и выявлено статистически значимая разница по сравнению с другими группами ($p < 0,001$).

Таблица 1

Функциональные биомаркеры эндотелия в крови при ДН

Показатели	ДН (n=120)			
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
Эндотелин-1 фмоль/мл	1,13±0,085 (0,49-1,62)	2,16±0,292 (0,55-4,25) p ₁ <0,05	3,11±0,288 (1,2-5,10) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,25±0,412 (1,5-7,12) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
НО, мкмоль/мл	24,8±2,37 (9,7-42,5) (20,7-22,4)	24,8±0,73 (20,7-39,5) p ₁ >0,05	18,6±0,84 (11,5-24,1) p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	14,0±0,94 (8,3-21,8) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
ФРЭС Пг/мл	158,1±5,63 (115,0-193,6) (167,0-193,6)	176,2±8,54 (126,3-227,0) p ₁ >0,0	241,8±2,97 (214,4-265,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	285,0±4,16 (219,0-309,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ИЛ-10 Пг/мл	7,4±0,42 (3,5- 13,2)	8,6±0,58 (4,2- 15,9) p ₁ >0,05	21,2±1,57 (6,8-35,7) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	25,8±1,69 (11,2-42,5) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05
ИЛ-6 Пг/мл	1,4±0,09 (,78-2,21)	2,1±0,20 (,76- 5,40) p ₁ <0,05	5,5±0,49 (1,86-10,90) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,0±0,72 (1,88-17,90) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05
ФНОαПг/мл	3,9±0,23 (1,3-5,9)	3,1±0,31 (1,4-7,6) p ₁ <0,05	25,5±1,93 (7,6-42,1) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	32,0±1,58 (15,6-46,1) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
СРБ, мг/л	11,1±0,78 *# (4,2-17,9)	16,6±1,23*# (9,4-35,3) p ₁ <0,001	22,0±1,58 *# (11,8-45,2) p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	27,9±2,44*# (11,7-63,2) p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05

Результаты сравнительного анализа, проведенного по группам, отражены на рисунке 16

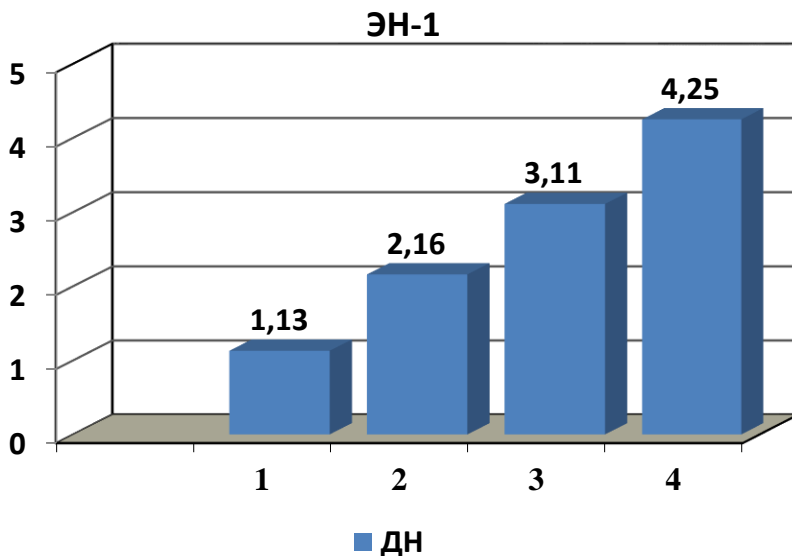


Рисунок 16. Сравнение концентрации ЭН-1 в крови на разных стадиях ДН

При исследовании уровня NO в крови обследованных больных уровень NO в 1-й группе определялся как $24,8 \pm 2,37$ мкмоль/л. Концентрация NO во 2-й группе статистически не отличалась по сравнению с 1-й группой ($p > 0,05$). Достоверное снижение концентрации NO наблюдалось, начиная с 3-й группы, и находилось на уровне $18,6 \pm 0,84$ мкмоль/л. Концентрация NO у всех больных этой группы была меньше нормы и отличалась от 1-й и 2-й групп статистической достоверностью, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$ соответственно.

В 4-й группе уровень NO снизился почти в 1,5 раза от нормы и составил $14,0 \pm 0,94$ мкмоль/л (таблица 1).

Как видно из полученных результатов, показатели, отражающие функциональное состояние эндотелия, изменились

по сравнению с более ранними стадиями течения ДН (рис. 17).

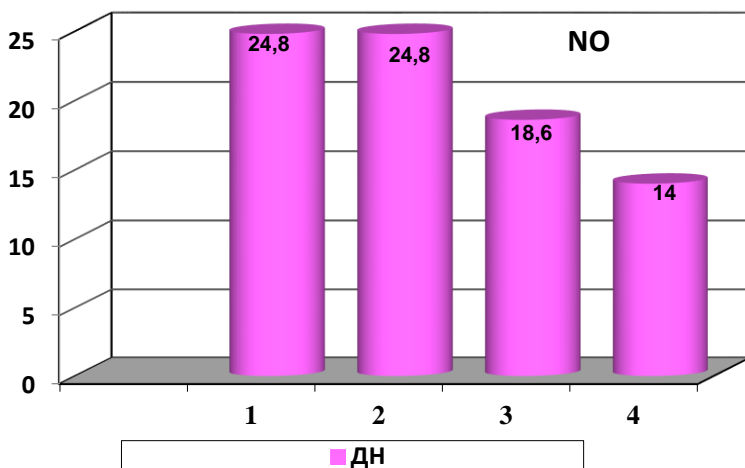


Рисунок 17. Сравнение концентрации NO в крови на разных стадиях ДН

В зависимости от стадии ДН во всех 4 группах также изучали один из пролиферативных индикаторов эндотелия -ФРЭС. Отмечено, что уровень данного показателя повышался, начиная с 1-й стадии ДН. При 1-й стадии ДН его концентрация была высокой и составляла $158,1 \pm 5,63$ пг/мл. Во 2-й группе этот показатель статистически не отличался по сравнению с 1-й группой ($p > 0,05$). Увеличение этого показателя отмечено в каждой группе в зависимости от стадии ДН. Более высокий показатель – $285,0 \pm 4,16$ пг/мл характерен для 4-й группы (таб. 1).

При ДН на 1-й стадии снижение реакции эндотелия в среднем составляло $11,40 \pm 0,34\%$. При этом у 12 пациентов ЭЗВД была менее 10. По мере прогрессирования ДН, то есть по мере снижения функций почек, отмечалось также снижение ЭЗВД ниже 10%. (таблица 2). Так, на 2-й стадии ЭЗВД в среднем составляла $9,91 \pm 0,15\%$, в 3-й $8,32 \pm 0,11\%$, в 4-ой же $7,68 \pm 0,15\%$.

Таблица 2
Уровень ЭЗВД при ДН

ДН (n=120)				
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
ЭЗВД %	11,40±0,34 (9,2–14,0)	9,91±0,15 (8,2–11,4) p ₁ <0,001	8,32±0,11 (7,2–9,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,68±0,15 (6,0–9,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Замечание: P₁, P₂, P₃ – статистически достоверная разница по сравнению показателя 1,2 и 3-й групп соответственно

Несмотря на то, что во 2-ой группе встречались случаи, когда ЭЗВД была выше 10%, в 3-й и 4-ой группах у всех пациентов ЭЗВД была <10% (рисунок 18). Так, во 2-ой в 56,67%, в 3-й и 4-ой же в 100% случаях встречалось нарушение ЭЗВД.

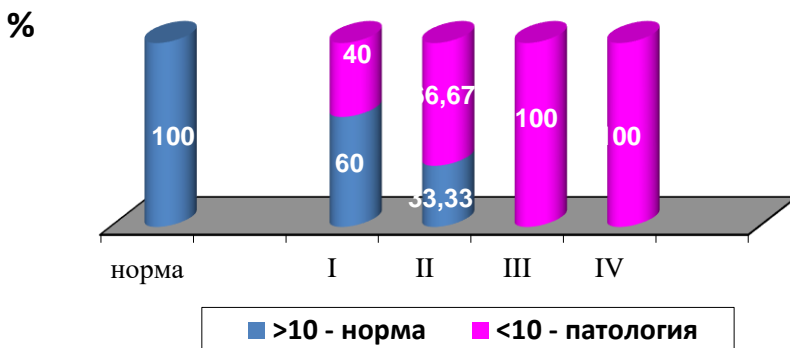


Рисунок 18. Частота изменения ЭЗВД на различных стадиях ДН

В 1-ой группе ЭЗВД, в среднем составляя 12,59±0,09%, а во 2-й группе, соответственно, 11,96±0,16%, означала нормальную реакцию (таблица 3). При ДН, начиная с 3-й стадии, ЭЗВД была ниже 10% у 19 пациентов, в 4-й группе же отмечалось значительное снижение этого показателя у 29 пациентов. Таким образом

несмотря на то, что в 3-й группе максимальная ЭНЗВД была 11,4%, ее среднее значение составляло $10,03 \pm 0,11\%$. В 4-ой же группе было у одного пациента с ЭНЗВД выше 10% и среднее значение составляло $8,86 \pm 0,10\%$.

Таблица 3
ЭНЗВД в зависимости от стадии ДН

	ДН (n=120)			
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
ЭНЗВД	12,59±0,09 (11,8–13,4)	11,96±0,16 (10,9–14,1) $p_1 < 0,05$	10,03±0,11 (9,3–11,4) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	8,86±0,10 (7,9–10,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Замечание: P_1 , P_2 , P_3 – статистически достоверная разница по сравнению показателя 1,2 и 3-й групп соответственно

На 1-ой и 2-ой стадиях ДН у всех пациентов ЭНЗВД была более 10%. Однако, в последующих 3-й и 4-ой стадиях частота нарушений резко возросла. Так, если на 3-й стадии ДН в 3-й группе у 11 пациентов (36,67%) ЭНЗВД составляла >10%, то в 4-ой группе у 29 пациента (100%), ЭНЗВД составляла <10% (рисунок 19).

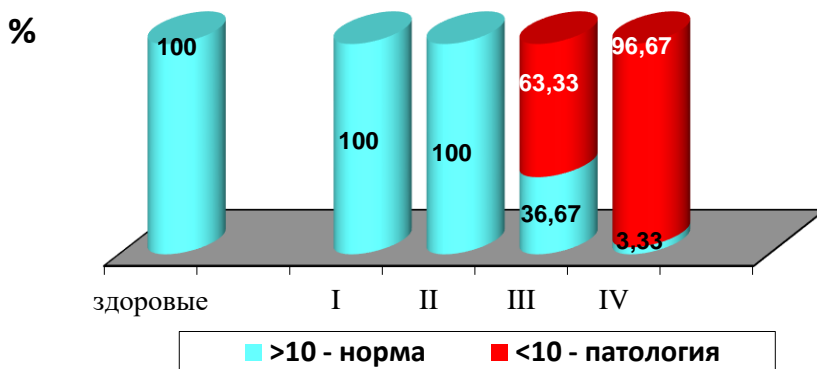


Рисунок 19. Частота изменения ЭНЗВД на различных стадиях ДН

Для оценки зависимости вазодилатации и липидного определялось степень дислипотеинемии. По мере прогрессирования ДН, отмечалось статистически достоверное различие уровня общего холестерина (ОХС) между группами и, этот показатель был значительно выше средних значений (таблица 4).

Таблица 4
Показатели липидного спектра в зависимости от стадии ДН

Показатели	ДН n=120			
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
ОХС, мг/дл	246,7±3,55 (195,0-284,0)	260,5±4,83 (200,0-301,0) p ₁ <0,05	288,6±6,91 (221,0-398,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	358,2±14,74 (221,0-641,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ТГ, мг/дл	140,8±5,96 (60,0-173,0) (60,0-170,0)	163,7±5,60 (78,0-196,0) p ₁ <0,05	162,5±6,29 (90,0-201,0) p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	197,4±9,19 (100,0-315,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
ЛПВП, мг/дл	52,0±2,61 (28,0-77,0) (28,0-77,0)	39,4±1,02 (21,0-52,0) p ₁ <0,001	37,1±1,38 (24,0-50,0) p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	33,3±1,04 (24,0-43,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
ЛПНП, мг/дл	81,8±3,15 (46,0-107,0)	111,3±6,05 (64,0-193,0) p ₁ <0,001	139,2±5,79 (74,0-199,0) p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	153,3±7,08 (82,0-229,0) p ₁ <0,001 p ₂ <0,005 p ₃ >0,05
КА	4,09±0,26 (1,9-7,9)	5,77±0,26 (4,1-11,6) p ₁ <0,001	7,1±0,34 (4,0-10,9) p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	10,16±0,70 (5,6-25,7) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

P₁, P₂, P₃ – статистически достоверная разница по сравнению показателя в 1, 2 и 3-й группах, соответственно.

Во 2-ой группе концентрация ОХС в среднем составляла $260,5 \pm 4,83$ мг/дл и отличалась статистической достоверностью от 1-ой группы ($p < 0,05$). Несмотря на то, что этот показатель в 3-й и 4-ой группах статистически достоверно отличался, на 4-ой стадии концентрация его значительно повысилась и составила $221,0 - 641,0$ мг/дл. В отличие от этого повышение уровня концентрации ТГ отмечалось на всех стадиях ДН, лишь в 4-ой группе полученный результат в среднем составлял $197,4 \pm 9,19$ мг/дл, тем самым статистически достоверно отличаясь от других групп (таблица 4).

На всех стадиях ДН уровни ЛПВП и ЛПНП подвергались изменениям. Известно, что снижение концентрации ЛПВП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

В 1-ой группе средний показатель концентрации ЛПВП был в пределах нормы. Несмотря на это, в этой группе минимальное значение ЛПВП составлял $28,0$ мг/дл. Однако, на последующих стадиях ДН наблюдалось значительное снижение этого показателя. Так, во 2-ой группе его концентрация составляла $39,4 \pm 1,02$ мг/дл, в 3-ей группе $37,1 \pm 1,38$ мг/дл, в 4-ой же $33,3 \pm 1,04$ мг/дл.

Во 2-4 группах, соответствуя стадиям ДН, отмечалось повышение концентрации ЛПНП. В это время между 1-ой и 2-ой группами выявлялась статистически значимая разница. Так, в 1-ой группе этот показатель составлял $81,8 \pm 3,15$ мг/дл, во 2-ой $111,3 \pm 6,05$ мг/дл.

Коэффициент атерогенности (КА) является интегральным показателем и позволяет заранее с высокой точностью определить риск развития атеросклероза. Однако, во 2-ой и 4-й группах между группами отмечалась статистически значимая разница показателя КА (таблица 4). Таким образом, во 2-ой группе этот показатель составлял $5,77 \pm 0,26$, в 4-ой группе же $10,16 \pm 0,70$.

Влияние препарата Глицирам на функциональное состояние эндотелия и почек на различных стадиях ДН.

В ходе исследования каждая группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппу А составляли пациенты, получавшие препарат глицирам наряду с классическим лечением, подгруппу Б - пациенты, получавшие лечение по протоколу лечения ДН. В

исследовании изучалось влияние препарата глицирам на функцию эндотелия и почек. На фоне лечения в динамике в течение 3 месяцев наблюдали ренопротекторный эффект.

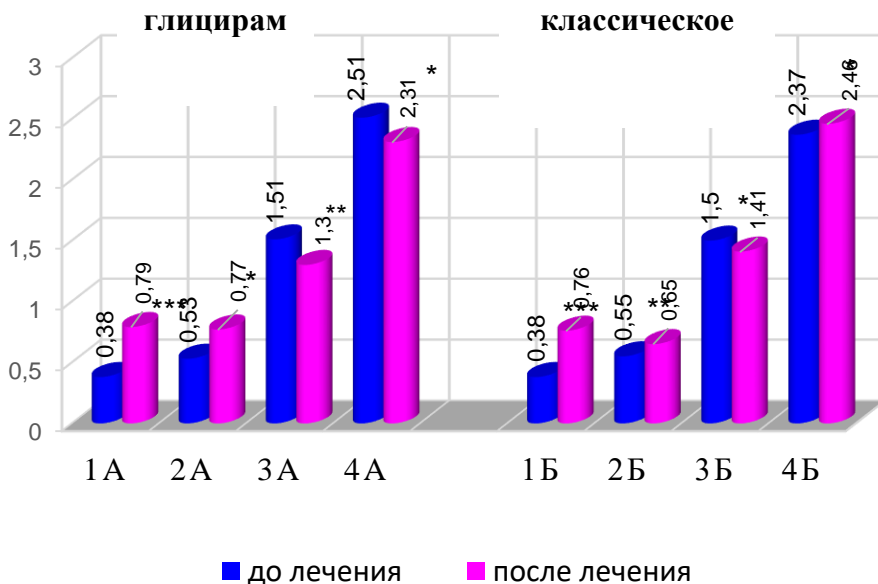
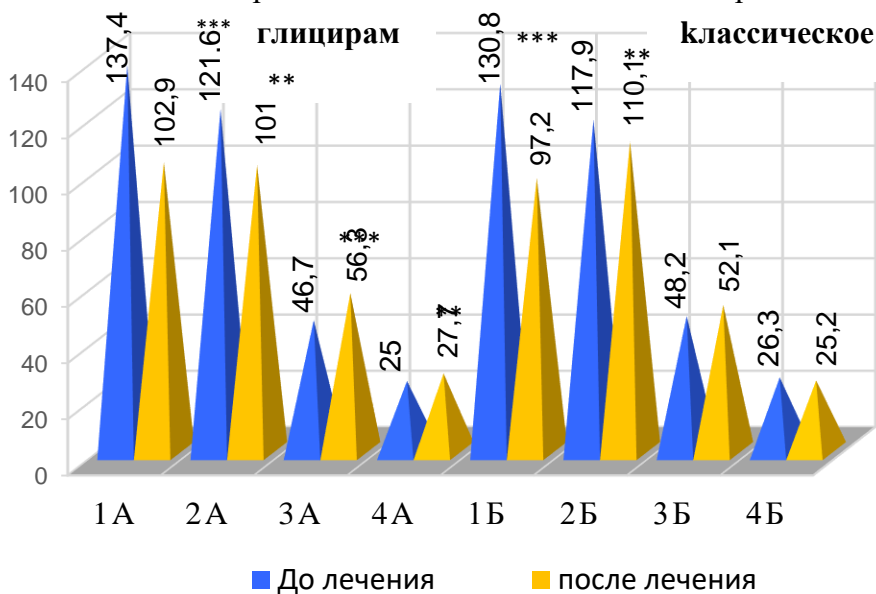


Рисунок 20. Уровень креатинина в крови через 3 месяца после лечения в зависимости от стадии ДН

В зависимости от уровня креатинина в крови скорость клубочковой фильтрации (СКФ) также претерпела статистически значимое изменение в подгруппах (рис. 21). Так, в подгруппе 1А она снизилась на 4,5 мл/мин/1,73м², во 2А - на 19,8 мл/мин/1,73м², в 3А - на 9,6 мл/мин/1,73м², в 4А - снижение было до 2,7 мл/мин./1,73 м². Эти изменения были оценены как статистически достоверные.

Однако, в подгруппе Б статистически достоверное улучшение было отмечено только на 1-й и 2-й стадиях ДН. Несмотря на комплексное лечение, на 3-ей и 4-й стадиях ДН изменений СКФ практически не было (рис.21). Хотя ее уровень снизился до 3,9

мл/мин/м² в подгруппе 3Б и до 1,0 мл/мин/м² в подгруппе 4Б, эти изменения не были определены как статистически достоверные.



* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Рисунок 21. Динамика СКФ на фоне комплексного лечения

Помимо функции почек, через 3 месяца после лечения анализировали состояние липидного спектра в крови - концентрацию ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, КА.

Через 3 мес. лечения средний уровень ОХС снизился на 35,9% в подгруппе 1А, на 38,8% в подгруппе 2А, на 34,6% в подгруппе 3А и на 38,4% в подгруппе 4А. Несмотря на снижение уровня ОХС, у 2 больных в подгруппе 3А и у 4 больных в подгруппе 4А, полученный результат оставался выше нормы (рис.22)

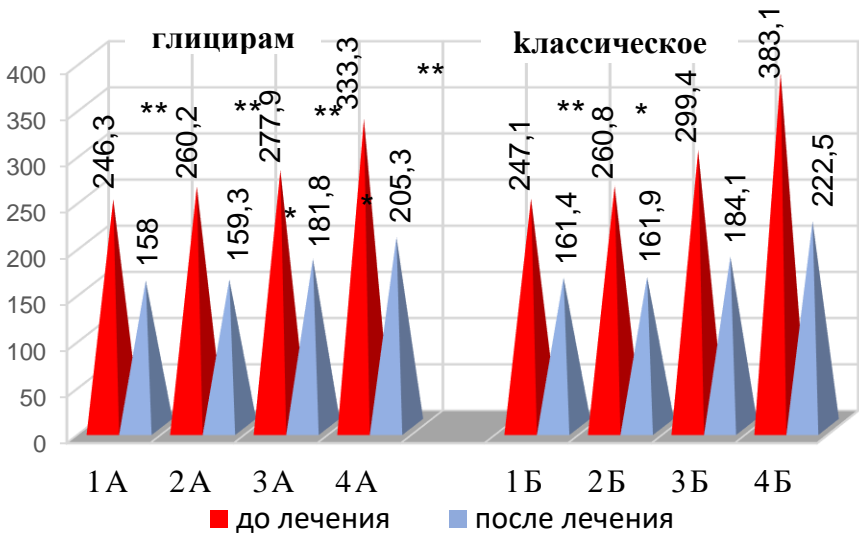


Рисунок 22. Изменения концентрации ОХС в крови на фоне лечения глицирамом у больных ДН

В результате лечения через 3 месяца было отмечено снижение концентрации ТГ в крови на 26,5% в подгруппе 1А, 28,6% в подгруппе 2А, 27,8% в подгруппе 3А и 28,2% в подгруппе 4А (рис.23). Тем не менее, уровень ТГ снова был на высоком уровне у 2 пациентов в подгруппе 3А и у 9 пациентов в подгруппе 4А. В подгруппе 4А, наоборот, повышение концентрации ТГ наблюдалось лишь у 1 больного.

При ДН через 3 мес. после лечения уровень ТГ снизился на 25,9% в подгруппе 1Б, на 22,8% во 2Б, на 28,8% в 3Б и на 28,3% в 4Б. Хотя у этих больных наблюдалось снижение средней величины концентрации ТГ, этот показатель был выше нормы у 2 пациентов в подгруппе 3Б и у 5 пациентов в подгруппе 4Б.

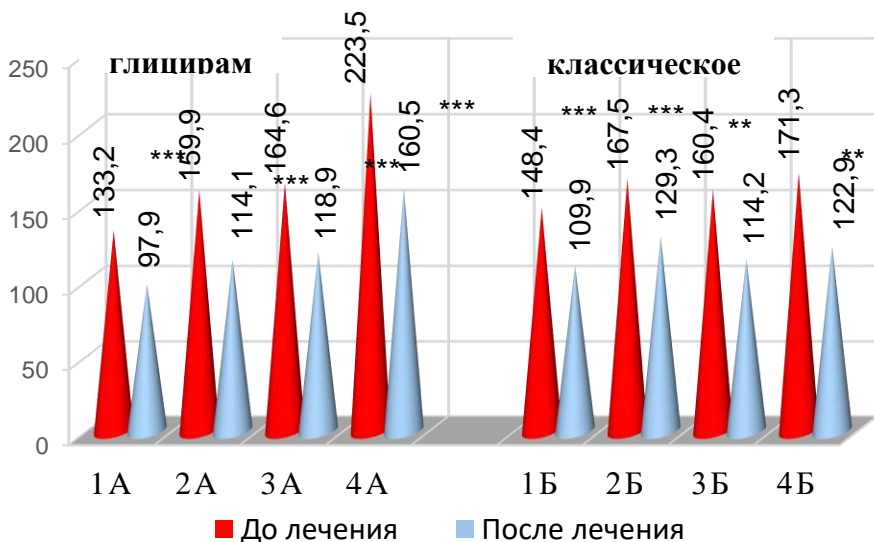


Рисунок 23. Изменения уровня ТГ в крови на фоне лечения глицирамом у пациентов с ДН

В подгруппе Б ОХС снизился на 34,7%, 37,2%, 38,5%, 41,9% в группах 1-4 соответственно и статистически достоверно отличался от уровня до лечения ($p < 0,001$);). В подгруппе 3Б у 4 пациентов был высокий уровень ОХС. В подгруппе 4Б концентрация ОХС не снизилась до целевого уровня и составила в среднем $222,5 \pm 12,62$ мг/дл. В этой подгруппе только в 25% случаев концентрация ОХС снизилась до нормы.

Как уже отмечалось выше, концентрация маркера эндотелиальной дисфункции NO повышалась во всех группах, начиная с 1-ой стадии ДН до лечения (рис.24). Проведенное комплексное лечение улучшило функциональное состояние почек и одновременно положительно сказалось на функции эндотелия.

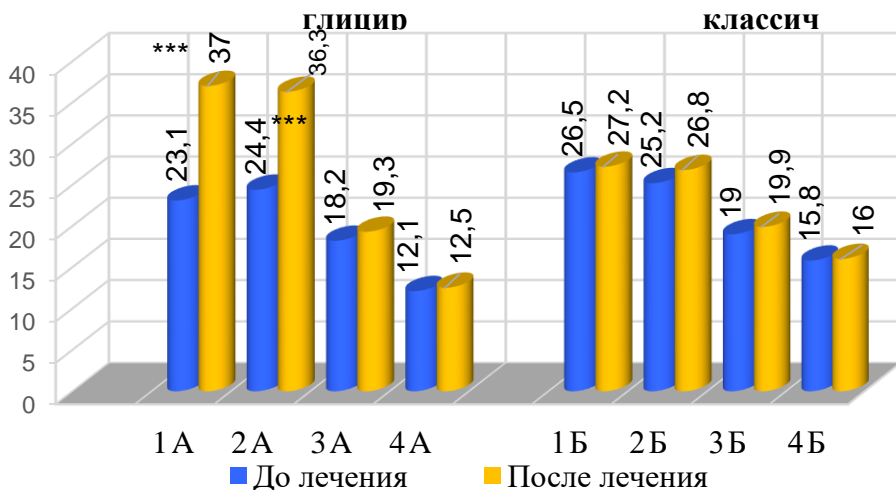


Рисунок 24. Изменения концентрации NO в крови на фоне лечения при ДН

Через 3 мес. после комплексного лечения у всех больных определяли степень изменения ЭЗВД. В это время результаты лечения в обеих подгруппах зависели от стадии ДН.

При проведении пробы с реактивной гиперемией у всех больных после лечения в подгруппе 1А наблюдался нормальный показатель ЭЗВД. Нормализация вазодилатационного ответа отмечена у 4 из 9 пациентов со сниженной ЭЗВД в подгруппе 2А через 3 мес. после комплексного лечения. На 3-й стадии ДН положительная динамика наблюдалась у 3 больных в подгруппе 3А через 3 месяца лечения, но в подгруппе 4А улучшения не отмечалось. Так, после лечения на 1-3-й стадиях ДН наблюдалось увеличение степени ЭЗВД. В подгруппе 1А она составила в среднем 12,01%, во 2А - 11,0%. В подгруппе 4А лечение не влияло на функцию эндотелия. Таким образом, ЭЗВД в этой подгруппе составил 7,7% (рис.25).

Как видно из рисунка, в результате комплексного лечения, вазодилатационная реакция сосудов на 1 и 2 стадиях в обеих

подгруппах достигла нормального уровня, но в подгруппе Б в 3-4 группах получить достоверный результат по стадиям не удалось.

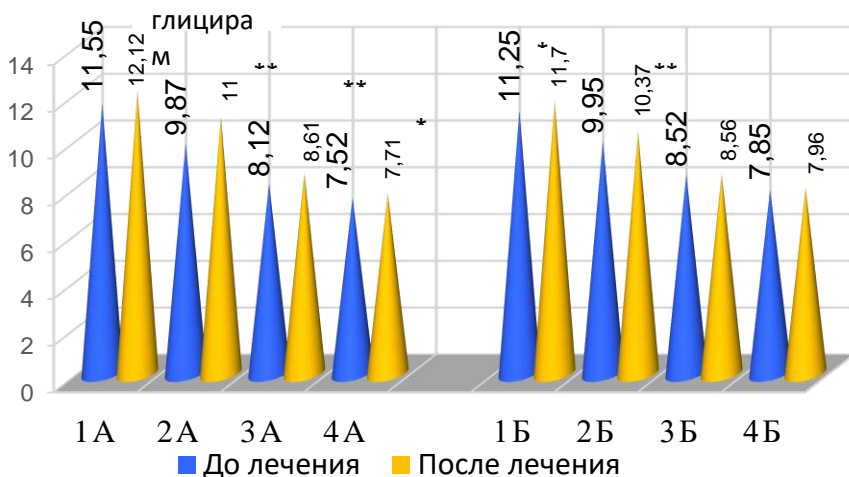


Рисунок 25. Динамика ЭЗВД в зависимости от стадии ДН на фоне проводимого комплексного лечения с глицерамом

Таким образом, комплексное лечение глицерамом в течение 3 месяцев привело к положительным изменениям реакции вазодилатации эндотелия сосудов у больных наряду с улучшением функционального состояния почек. Эффективность проводимого лечения в обеих подгруппах была различной в зависимости от стадии ДН.

В то же время при изучении влияния комплексного лечения на частоту возникновения ЭЗВД по стадиям ДН в обеих подгруппах было выявлено, что до лечения ЭЗВД не была нарушена на 1 и 2 стадиях ДН в обеих подгруппах. Удовлетворительный уровень ЭЗВД сохранялся в этих группах даже после лечения. На фоне лечения при 3-й стадии ДН в обеих подгруппах отмечено повышение ЭЗВД по сравнению с исходным уровнем. Хотя у всех 5 пациентов с нарушением ЭЗВД в подгруппе 3А на фоне лечения наблюдалось улучшение, в подгруппе 4А этого не произошло.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном СД имеется патогенетическая взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов как в кровеносном, так и лимфатическом звеньях гуморального транспорта [1, 3, 5, 10, 13].
2. Изменения в лимфатическом звене однонаправленны со сдвигами в кровеносном звене с некоторой разницей в степени выраженности изменений отдельных показателей эндотелиальной дисфункции, ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов [7, 18, 23, 25].
3. При моделировании инфаркта миокарда на фоне экспериментального СД отмечается усугубление показателей ЭД, ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава как в крови, так и в лимфе. Параллельно отмечается усугубление лимфатического дренажа как на организменном, так и органном уровне [6, 9, 12].
4. Моделирование как окклюзии артерии нижней конечности на фоне экспериментального СД, так и окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД также сопровождается усугублением нарушений эндотелиальной функции во взаимосвязи с нарушениями в процессах ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов как в кровеносном, так и лимфатическом звеньях гуморального транспорта [2, 7, 8, 11].
5. Нарушение лимфатического дренажа тканей, наблюдающееся при моделировании различных сосудистых осложнений СД (инфаркт миокарда, окклюзия бедренной артерии и окклюзия почечной артерии) является важным патогенетическим звеном, усугубляющим эндотелиальную дисфункцию в кровеносном звене [2, 4, 11, 15].

6. Наибольшее нарушение эндотелиальной функции в патогенетической взаимосвязи с изменениями показателей ПОЛ, цитокинового профиля, активности печеночных ферментов, системы САФ и липидного состава в крови и лимфе по степени тяжести наблюдается после моделирования инфаркта миокарда, далее окклюзии почечной артерии и, наконец, окклюзии бедренной артерии на фоне экспериментального СД [1, 6, 22, 25].
7. Применение глицирама, обладающего лимфотропным действием при окклюзии почечной артерии на фоне экспериментального СД, предотвращает резкие нарушения показателей эндотелиальной функции, ПОЛ, цитокинового статуса, функциональной активности печени, системы САФ и состава липидов в кровеносном и лимфатическом звеньях [9, 28, 13].
8. У пациентов с ДН степень нарушений показателей эндотелиальной функции в крови зависит от стадии ДН. Наиболее значительные изменения прослеживаются при 3-4-й стадии, о чем свидетельствует значительное повышение концентрации Эн-1, ФРЭС с параллельным снижением NO [9, 16, 17, 24].
9. При ДН сниженная реакция вазодилатации выявлена у 72% при изучении ЭЗВД, а при ЭНЗВД - у 40% пациентов. Кроме того, при этом изменения липидного спектра, свидетельствующие об ускорении атерогенеза имеют взаимосвязь с изменениями ЭЗВД, что не было характерно для ЭНЗВД [17, 26, 28].
10. Применение глицирама в комплексном лечении ДН улучшает ЭЗВД и зависит от стадии заболевания. Эффективность данной терапии также проявляется в положительном влиянии на функциональное состояние почек у пациентов с ДН в 1-3 стадиях [5, 13, 15, 18, 27].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В независимости от стадии ДН, оценка ЭД является важным и для этой цели обязательным является определение концентрации показателей ЭД (ЭН-1, ФРЭС, NO), а также проведение ультразвукового исследования плечевой артерии методом реактивной гиперемии.
2. В клинике этой патологии следует учитывать, что сосудистые нарушения развиваются не только в кровеносном, но и в лимфатическом звеньях.
3. Нефропротективная терапия на ранних стадиях ДН позволяет нормализовать вазоактивные показатели сосудистого эндотелия.
4. Включение глицирама, обладающего лимфогонным действием в комплекс общеизвестной нефропротективной терапии пациентов с ДН предотвращает резкую эндотелиальную дисфункцию и повышает эффективность их лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патогенетическое значение нарушения свертываемости крови и лимфы при экспериментальном сахарном диабете / Аллергология и иммунология, Сингапур, 2015, №3 том 16, стр.298 (соавт.: М.Х. Алиев, С.Д.Алиев, У.Д.Агамалиева, Ш.М. Гусейнова, С.И.Гаджиева, А.Ш.Гасымова).
2. К вопросу о патогенезе и патогенетическом лечении диабетической нефропатии // Азербайджанский Медицинский журнал, 2016, №2, стр.156-160.
3. Eksperimental şəkərli diabet zamanı oksidativ stress və immun tənzimləmənin pozulması/ Allergologiya,immunologiya və immunoreabilitasiya üzrə V Azərbaycan milli kongressi, Bakı, 2016, səh. 46 (həmmüəlliflər: Əliyev S.C., Əliyev M.X., Qasimova A.Ş., Əliyev E.M., Əliyev S.H., Şahverdiyev H.G.)
4. Дислипидемия и нарушения лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетической нефропатии // Азербайджанский Медицинский журнал, 2016, №4, стр. 90-94 (соавт.: Н.А.Джафарова, С.Д.Алиев, М.Х. Алиев, Э.М. Алиев)
5. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе ангиопатии при сахарном диабете // “Sağlamlıq” jurnalı, 2016, №4, стр. 22-30.
6. Diabetik mikroangiopatiyaların patogenezinə oksidativ stress və toxumaların limfadrenajının pozulması //“Sağlamlıq”jurnalı, 2016, №5, səh. 142-147 (həmmüəlliflər: Qasimova A.S., Əliyev E.M., Əliyev O.S., Cəfərova N.Ə., Şahverdiyev H.G., Ağamaliyeva Ü.C., Vədəlova A.T.)
7. К вопросу о патогенетической терапии диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) второго типа // “Sağlamlıq” jurnalı, 2017, №1, стр. 82-86
8. Активация внутрисосудистого свертывания крови и лимфы в патогенезе кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете / Təbabətin aktual problemləri elmi –praktik konfrasin materialları, Bakı, 2017, səh. 98.
9. Влияние сулодексида на липидный состав и свертываемость лимфы при экспериментальном сахарном диабете /

- Аллергология и иммунология, Москва, XXIV Всемирный конгресс по клинической медицине и иммунореабилитации, 2017, №4, том 18, стр. 242 (соавт.: М.Х. Алиев, С.И.Алиев, Ш.М.Гусейнова, В.Н.Гасимова,Л.Х.Сафаралиева).
10. Сулодексид в комплексной терапии больных диабетической нефропатией / Ə.Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyi münasibəti ilə ATU-da keçirilən elmi-praktik konfransın materialları, Bakı, 2017, səh. 275-276. (həmmüəlliflər: Muradova C.P., Azizov V.A.)
 11. Эндотелиальная дисфункция и лимфатический дренаж сердца при сахарном диабете // Азербайджанский Медицинский журнал, 2017, №, 61-65
 12. Eksperimental şəkərli diabet zamanı lipid mübadiləsinin və limfanın damardaxili laxtalanmasının pozulması / Azərbaycan Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Təbabətin aktual problemləri adlı konfrans, Bakı, 2018, səh. 169 (həmmüəlliflər: M.X.Əliyev, S.H.Əliyev, Ş.M.Hüseynova, C.T.Əliyeva, L.X.Səfərəliyeva).
 13. Diabetik angiopatiyaların patogenezinə immun reaktivliyin və toxumaların limfadrenajının pozulmasının əhəmiyyəti // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2019, №2, səh. 74-79 (həmmül: Əliyev M.X., Əliyev O.S., Əliyev E.M., Ağamalıyeva Ü.C., Şahverdiyev H.G., Bədəlova A.T., Niftəliyeva S.F.)
 14. Состояние биохимических почечных показателей и уровня протеинурии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией / VI Евразийский конгресс кардиологов, Москва, 2018, стр. 21 (соавт.: В.А.Азизов, Ш.С.Ибрагимова, В.С.Мамедова).
 15. Diabetik angiopatiyaların patogenezinə limfa dövranı pozulmasının damardaxili mexanizmlərinin rolu // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2019, №3, səh. 77-82 (həmmül: Əliyev M.X., Əliyev S.C., Əliyev E.M., Əliyev O.S., Ağamalıyeva Ü.C., Şahverdiyev H.G., Niftəliyeva, S.F. Bədəlova A.T.).
 16. Tikanlı odotu(Phlomis pungens Willd.) ekstraktının antidiabetik və limfotrop təsiriniin öyrənilməsi // Azərbaycan əczacılıq və

- farmakoterapiya jurnalı, 2019, №1, səh. 33-36 (həmmüəlliflər Bədəlova A.T., Niftəliyeva S.F., Ağamalıyeva Ü.C., Şahverdiyev H.G.)
17. Lipidlərin peroksidləşməsinin və limfanın damardaxili laxtalanmasının fəallaşması diabetik mikroangiopatiyaların patogenetik mexanizmi kimi // Ə.T.Ağayevin 75 illiyinə həsr olunmuş konfransın materialları, 2019, səh. 90-93 (həmmüəlliflər: Əliyev S.C., Hüseynova Ş.M., Əhmədzadə Ü.İ., Əliyeva C.T., Bədəlova A.T., Cəfərova N.Ə., Səfərlıyeva L.X., Qasımova V.N.)
 18. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетической микроангиопатий // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2020, №1 том 64, стр. 91-98 (соавт.: М.Х. Алиев, У.Д.Агамалиева, Ш.М. Гусейнова, У.И.Ахмедзаде, Г.Г.Шахвердиев).
 19. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа сердца в патогенезе кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета // Казанский медицинский журнал, 2020, №1 том 101, стр. 47-53 (соавт.: М.Х. Алиев, У.Д.Агамалиева, Г.Г.Шахвердиев, Д.Т.Алиева, С.И.Гаджиева)
 20. Fibrinolytic lymphostimulation in treatment of diabetic angiopathies // Вестник хирургии Казахстана, Алматы, 2020, №3(64), стр. 22-28 (соавт.: Aliyev S.D., Aliyev M.Kh., Huseynova Sh.M., Ahmedzade U.I.).
 21. Şəkərli diabt zamanı endotelial disfunksiyanın qan və limfanın damardaxili laxtalanmasında və toxumaların limfadrenajının pozulmasında rolu/ Professor Tamerlan Əliyevin 100 illiyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri-2021” mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik kongressin materialları, 2021, səh. 322 (həmmüəlliflər: Ü.C.Ağamalıyeva, M.A.Pənahi, G.M.Sultanova, Ü.İ.Əhmədzadə).
 22. Böyrəklərin xronik xəstəliyində müxtəlif mərhələlərində damar endotelinin funksiyasının qeyri-invaziv metoda qiymətləndirilməsi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2022, №1, 71-75

- (həmmüəlliflər: İsmayılova Ş.Q., Məmmədova V.S., Ələkbərova A.K., Məmmədli S.M., Musayeva T.M.).
23. Взаимосвязь между показателями липидного обмена и эндотелиальной дисфункции на начальных стадиях хронической болезни почек // Медицинские новости Беларусь, 2022, №3 (330) март, стр. 73-76 (соавт.: Ш.Г.Исмайлова, Т.М.Мусаева, А.С.Рагимова, К.Ф.Маммедъярова, С.М.Маммедли).
 24. The role of lipid metabolism in the development of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy // World of medicine and biology Ukraine, 2023, №1(83), p. 126-130 (соавт.: Sh.G.Ismaylova).
 25. Correlation of vascular endothelial function and inflammatory factors with renal function in patients with diabetic nephropathy // World of medicine and biology Ukraine, 2023, №3(85), p.129-133 (соавт.: Sh.G.Ismaylova, İbrahimova Sh.S., Huseynova N.I.)
 26. Evaluation of endothelial function in diabetic nephropathy / (məruzə) International Paris Congress on Applied sciences, 2023, april 1-3, p. 176 (соавт.: Sh.G.Ismaylova, A.K.Alakbarova, A.S.Rahimova, S.M.Mammadli, N.I.Huseynova)
 27. Effect of the glycyram on the functional state of the endothelium and kidney in diabetic nephropaty /(məruzə) 6-th International Conference on medical and health sciences Mush,Turkey, 2023,march 04-06, p. 4 (соавт. Sh.G.Ismaylova, N.I.Huseynova, S.Muradova, T.M.Aliyeva).
 28. Diabet nefropatiyası zamanı endotelin disfunksiyası / Zərifə Əliyevanın 90 illiyinə həsr olunmuş konfransın materialları, Bakı, 2023, səh.79 (həmmüəlliflər: Ş.Q.İsmayılova, G.Ş.Şirəliyeva, F.Ə.İbadova).
 29. Diabet nefropatiyası xəstələrində FGF-23-ün endotelin disfunksiyasının inkişafında rolu / Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” Beynəlxalq elmi-praktiki kongressin materialları, 2023, səh. 197 (həmmüəlliflər:Ş.Q.İsmayılova).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АФК	активная форма кислорода
АТ	анти тромбин
АЧТВ	активное частичное тромбиновое время
ВКМА-1	внутриклеточные молекулы адгезии-1
ДН	диабетическая нефропатия
ДК	диеновый конъюгат
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-6	интерлейкин-6
КА	коэффициент атерогенности
КПГ	конечные продукты гликирования
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МА	малональдегид
МАС-1	молекулы адгезии сосудов-1
ОХС	общий холестерин
ПА	плечевая артерия
ПВ	протромбиновое время
ПОЛ	перекисное окисление липидов
САФ	свертывание / антисвертывание / фибринолиз
СД1	сахарный диабет 1
СД2	сахарный диабет 2
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СЛО	скорость лимфоотока
СРБ	с-реактивный белок
ТВ	тромбиновое время
ТГ	триглицериды
ФНО- α	фактор некроза опухоли- α
ФВ	фактор Виллебранда
ФРЭС	фактор роста эндотелия сосудов
ХБП	хроническая болезнь почек
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	эндотелийзависимая вазодилатация
ЭКК	эндотелиальные клетки клубочков
ЭН	эндотелий

ЭНЗВД	эндотелийнезависимая вазодилатация
ЭТ-1	эндотелин-1
Яф-кб	ядерный фактор-кб
NO	nitricoxide
NOS	endothelial Nitroxide Synthase

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2024__ года в « ___ » часов на заседании Разового Диссертационного совета ВЕД 2.27/1, действующего на базе Азербайджанского медицинского университета

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. А. Гасымзаде, 14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Электронные версии диссертации и автореферата размещены на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета (www.amu.edu.az)

Автореферат разослан по соответствующим адресам « ___ » _____ 2024 года.

Подписано в печать: 27.03.2024
Формат бумаги: 60 x 84 ¹/₁₆
Объем: 77612 символов
Тираж: 100