

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

НАСИБА АСКЕР кызы ДЖАФАРОВА

**НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И
СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ И ЛИМФЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ, ИХ КОРРЕКЦИЯ**

3243.01 – «патологическая физиология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку-2018

Диссертационная работа выполнена на кафедре патологической физиологии Азербайджанского Медицинского Университета

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки,
доктор наук по медицине, профессор

С.Д. Алиев

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине, профессор

Ф.Г. Исламзаде

доктор наук по медицине, профессор

А.А. Кадырова

Ведущая организация: Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева (кафедра лабораторного дела и Центральная Научно-Исследовательская Лаборатория).

Защита диссертации состоится “___” _____ 2018 г. в «___» часов на заседании Диссертационного совета FD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ-1078, г.Баку, ул. Самеда Вургунa, 163 (кафедра патологической физиологии, II этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан “___” _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета FD 03.013 д.н.п.м., профессор

М.К. Аллахвердиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет медленно текущая, хроническая заболелания, однако опасны его осложнения, такие, как инфаркт миокарда, инсульт, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия и т.д., в основе патогенеза большинства из них лежат макро- и микроангиопатии. Одна из грозных проявлений микроангиопатий является диабетическая нефропатия. Широкая распространенность сахарного диабета во всем мире, особенно в промышленно развитых странах, и непрерывный рост заболеваемости сахарным диабетом с одновременным увеличением продолжительности жизни больных предполагает и рост диабетического поражения почек. Последнее развивается, прежде всего, при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена [Мельчинская Е.Н., 2011; Дедов И. И., 2013; Демидова Т. Ю., Трахтенберг Ю. А., 2014; Тюренков И. Н. с соавт., 2015; Sarwar N. et al., 2010].

По различным данным, поражение почек формируется у 50-80% больных СД, а у 20-30% развивается почечная недостаточность [Шес-такова М. В., 2012]. ДН является одной из основных причин инвалидизации и смертности пациентов при так называемом «диабете молодых» [Donnelly R. et al. 2005]. Больные СД занимают ведущее место среди пациентов с терминальной уремией, а в некоторых развитых странах такие больные составляют больше половины всех диализных больных, часть из которых поступает в центры трансплантации почки для хирургического лечения [Шестакова М. В., Шамаева Е. Н., 2005]. В связи с этим одной из важнейших задач диабетологии является диагностика и лечение ДН на ранних стадиях, когда еще возможно эффективное сдерживание развития патологического процесса в почках, при применении адекватных профилактических и лечебных мероприятий [Мухин Н.А., 2011; Дедов И.И., 2012; Feld L.G., 2004; Novind P., 2003].

По современным представлениям, ведущую роль в формировании диабетической нефропатии играет, по меньшей мере, одновременно действующих два патогенетического фактора - метаболического (гипергликемия и гиперлипидемия) и гемодинамического (воздействие системной и внутриклубочковой гипертензии). Гипергликемия выступает как основной инициирующий метаболический фактор в развитии диабетического повреждения почек. Гиперлипидемия - это другой метаболический фактор, роль которого в прогрессировании

ДН стала обсуждаться лишь в последнее время. Так, стало известно, что вместе с ростом числа больных с классическими проявлениями ДН (диффузный или узелковый гломерулосклероз) у больных СД, все чаще выявляется почечная патология с преимущественным поражением интерстиция и канальцев почек, в патогенезе которых важную роль отводят гипер- и дислипидемию с последующим нарушением гемостаза. Все это дает основания полагать, что дислипидемия является не только фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, как это раньше думали, она оказывает также и нефротоксическое действие [Алмазова И.И., 2007; Лукьянчиков В.С., Зверева И.В., 2009; Fuster V., 2004].

Патогенное действие гипер- и дислипидемии усугубляется ещё и с тем, что возрастает перекисное окисление липидов с развитием оксидативного стресса, который сопровождается эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и другими патологическими событиями [Кондратьева Е. И. с соавт., 2011; Кузник Б. И. и др., 2012]. При этом больше внимания уделяют роли эндотелиальной дисфункции, с последующим нарушением гемостаза, в развитии органной патологии, приводящей к гемодинамическим нарушениям в почке и, как следствие, к нарушению в структуре тубулоинтерстиции [Бышевский А.Ш. и др., 2003; Ибрагимова О.Ю. и др., 2007]. В то же время, известно, что лимфатическая системы являясь основным дренажным аппаратом интерстиции играет важную роль в очищении межклеточных пространств от крупномолекулярных частиц, фрагментов разрушенных клеток и токсичных метаболитов (Левин Ю.М., 1982; Куприянов В.В. и др., 1983; Мамедов Я.Д., 1985; Панченков Р.Т. и др., 1986; Алиев С.Д., 1993; Алиев М.Х., 2005). Если учесть, что при сахарном диабете нарушаются все виды метаболизма, и в основе многих осложнений СД, в частности ДН лежит накопление токсичных продуктов нарушенного метаболизма на уровне клеток и тканей, то становится очевидным, какое значение имеет лимфатическая система в патогенезе СД. Однако до настоящего времени роль лимфатической системы в патогенезе СД изучены недостаточны, а в патогенезе диабетической нефропатии не изучена вообще.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось изучение состояния липидного обмена, свертываемости крови и лимфы, а также лимфатического дренажа тканей, их роли в патогенезе диабетической нефропатии при экспериментальном СД, разработка адекватных методов коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели липидного обмена и системы САФ крови и лимфы, а также дренажной функции лимфатической системы тканей в сравнительном аспекте, при моделировании СД;
2. Изучить показатели липидного обмена, системы САФ крови и лимфы, а также дренажной функции лимфатической системы тканей в сравнительном аспекте, при моделировании СД, на фоне односторонней нефрэктомии;
3. Выяснить роль нарушения липидного обмена, системы САФ крови и лимфы, а также дренажной функции лимфатической системы тканей в патогенезе диабетической нефропатии у животных, как при моделировании СД, так и созданной на этом фоне односторонней нефрэктомии.
4. Определить состояние липидного обмена и системы САФ крови и лимфы, а также дренажной функции лимфатической системы тканей в сравнительном аспекте, при лечении аторвастатином и сулодексидом, как отдельно, так и совместно, у животных с моделью СД;
5. Определить состояние липидного обмена и системы САФ крови и лимфы, а также дренажной функции лимфатической системы тканей в сравнительном аспекте, при лечении аторвастатином и сулодексидом, совместно, у животных с односторонней нефрэктомией, созданной на фоне экспериментального СД;

Научная новизна. Впервые изучены состояние липидного обмена и свертываемости крови и лимфы, а также лимфодренажной функции тканей, в сравнительном аспекте, как при моделировании СД, так и созданной на этом фоне односторонней нефрэктомии. Установлено, что моделирование СД у кроликов приводит к весьма выраженному увеличению свертывающего потенциала, как в крови, так и в лимфе, на фоне весьма выраженной дислипидемии и угнетения дренажной функции лимфатической системы тканей, в частности почек. Сравнительный анализ полученных данных выявил, что внутрисосудистая активация свертываемости крови и лимфы на фоне дислипидемии, а также угнетение лимфатического дренажа тканей, в том числе почек имеют важное патогенетическое значение в развитии диабетической нефропатии.

Впервые обнаружено лимфотропное свойство аторвастатина и сулодексида. Выявлено, что применение этих препаратов в лечении экспериментальной СД не только нормализует липидный состав, но и

предотвращает внутрисосудистую активацию свертываемости, как в крови, так и в лимфе, стимулируя лимфатический дренаж тканей, в частности почек. Следует заметить, что при экспериментальной терапии аллоксанового СД наиболее рациональный терапевтический эффект был фиксирован при совместном применении аторвастатина и сулодексида.

Практическая значимость работы. Полученные, в результате проведенных комплекс исследований состояния липидного обмена и свертываемости крови и лимфы, а также лимфатического дренажа тканей, факты расширяют наши представления о роли лимфатической системы в патогенезе диабетической нефропатии у больных СД. В результате сравнительного анализа полученных данных выявлен, что внутрисосудистая активация свертываемости крови и лимфы, играя существенную роль в нарушении лимфатического дренажа почек, имеет важное практическое значение в плане предупреждения диабетической нефропатии. Включение же аторвастатина и сулодексида в терапии как экспериментального СД, так и моделированного на этом фоне односторонней нэфректомии предупреждало не только внутрисосудистое свертывание крови и лимфы, усиливало лимфатический дренаж почек, но и благоприятно действовало на липидный состав, как в крови, так и лимфы. Для получения наиболее рационального терапевтического эффекта показано совместное применение аторвастатина и сулодексида.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Моделирование СД у кроликов способствует активацию внутрисосудистого свертывания и повышению атерогенных липидов не только в крови, но и в лимфе с последующим угнетением лимфатического дренажа тканей, в частности почек.
2. Моделирование СД у кроликов на фоне односторонней нефрэктомии усугубляет выявленные нарушения свертываемости и липидного состава крови и лимфы при экспериментальном СД.
3. Применение аторвастатина и сулодексида предупреждает внутрисосудистую активацию свертываемости и нарушению липидного состава крови и лимфы, на фоне весьма выраженной стимуляции лимфатического дренажа тканей при экспериментальном СД и созданной на этом фоне односторонней нефрэктомии.
4. Наилучший терапевтический эффект наблюдается при совместном применении аторвастатина и сулодексида, которое предупреждает внутри-сосудистую активацию свертываемости и нарушению липид-

ного состава крови и лимфы, на фоне весьма выраженной стимуляции лимфатического дренажа тканей при экспериментальном СД и созданной на этом фоне односторонней нефрэктомии.

Апробация диссертационной работы. Отдельные фрагменты диссертации доложены на юбилейной конференции, посвященной 70 летию Б.Ашурова (Баку, 2013), на XXVI, XXII и XXIII Международных конгрессах, по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Лондон, 2013; Сингапур, 2015; НьюЙорк, 2017), на научной конференции, посвященной 95-летию юбилею создания кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, 2014), на V Национальной Конференции Азербайджана по Аллергологии, Иммунологии и Иммунореабилитации (Баку, 2016), на итоговой научной конференции АМУ «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 2014), на 3-ем Международном Медицинском Конгрессе студентов и молодых врачей (Баку, 2016), на научно-практической конференции, посвященной 120 летию со дня рождения А.Алиева (Баку, 2017), а также на межкафедральной конференции (Баку, 2018) и на семинаре апробационного совета (Баку, 2018), организованного при диссертационном совете FD 03.013 Азербайджанского Медицинского Университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ. Из них 5 журнальные статьи.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 165 страницах компьютерного текста, включая 25 таблицы и 12 рисунков. Список литературы содержит 229 работ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на 139 кроликах породы «Шиншилла», обоего пола, весом 2,5-3,0 кг. Все оперативные вмешательства осуществлялись под наркозом. В качестве наркотических средств использовались растворы калипсола (8мг/кг) и димедрола (0,15 мл/кг 1%-го раствора), которые вводились внутривенно. Сводные данные экспериментов представлены в таблице.

Моделирование СД у кроликов. Для моделирование СД у 126 кроликам внутривенно вводили 5% вод-ный раствор аллоксана

(Mol Weight: 244. 13), в дозе 100 мг/кг, при этом накануне в течение ночи (корм убирали за 24 час) животные не получали пищи при свободном доступе к воде (И.В. Матвеева, 1992). Все подопытные кролики, у которых моделировали СД с аллоксаном, разделили также на 6 групп, по 21 кроликов каждой. Проводили

Таблица

Основные этапы и объём экспериментов

№	Серии экспериментов	Объём эксп.
1	Отработка методов исследования: наркоза, дренирования грудного лимфатического протока, забор крови и лимфы для анализов, моделирование сахарного диабета и односторонней нефрэктомии, определение показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также дренажной функции тканей подопытных животных	6
2	Определение изученных показателей в крови и лимфе, а также состояние лимфатического дренажа тканей при подготовительных мероприятиях у животных. (контроль-I)	7
3	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при моделировании сахарного диабета у кроликов. (контроль-II)	21
4	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при моделировании односторонней нефрэктомии на фоне экспериментального сахарного диабета. (контроль-III)	21
5	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при лечении экспериментального сахарного диабета аторвастатином у кроликов.	21
6	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при лечении экспериментального сахарного диабета сулодексидом у кроликов.	21
7.	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при совместном применении аторвастатина и сулодексидом в лечении экспериментального сахарного диабета у кроликов.	21

8.	Исследования показателей САФ и липидного обмена в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж тканей при совместном применении аторвастатина и сулодексиды в лечении экспериментального сахарного диабета у кроликов с моделью односторонней нефрэктомии.	21
И Т О Г О:		139

регулярный динамический контроль за развитием сахарного диабета, определяли уровень глюкозы крови натощак при помощи глюкометра (Sensolite Nova, Budapest-Hungary) на 5, 15, 30, 60 и 90 сутки после введения 5%-го водного раствора аллоксана моногидрата.

Способ удаление одной из почек у кроликов. В стерильных условиях, под общим наркозом после разреза поясничной области рассекали кожу, подкожную клетчатку, фасции и мышцы. Обнажали почки и с помощью пальцем выводили ее в рану. Сперва перевязывали мочеточник двумя лигатурами, между которыми его пересекали. Далее выделяли почечные сосуды (артерия и вена), которые так же, как и мочеточник перевязывали и пересекали между двумя лигатурами. Затем, когда вся почечная ножка пересечена, почку удаляли.

Способы получения крови и лимфы для анализов. Для анализов кровь брали из полости сердца, а лимфу из дренированного грудного протока по методу А.А. Корниенко с соавт. [1977], в модификации опыта лишали пищи и воду. Забор анализов крови и лимфы проводили по методу А.А. Корниенко с соавт. (1977), в модификации М.Х.Алиева и В.К. Мамедова [1991].

Определение скорости лимфооттока из грудного протока. СЛЮ из грудного протока определяли по объему лимфы, оттекающей из дренированного грудного протока в единицу времени. Учитывая, что в сутки из почек выделяется примерно 1,5л лимфы, равное суточному объему мочи (Sisganoff, 1940), дренажную функцию лимфатической системы почек оценивали на основе определения скорости оттока лимфы из дренированного грудного протока.

Определение свертываемости крови и лимфы. Для оценки состояния свертываемости крови и лимфы исследовали следующие показатели; каолиновое время, кефалиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фактор Виллебранда, активность антитромбина-III, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность и растворимые комплексы фибрин-мономеров. Изученные показатели САФ крови и

лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре «Хумаκлот-Дуо» (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы «Хумон» (Германия) и «Коагулотест» Россия.

Определение липидного состава крови и лимфы. Для оценки состояния липидного обмена в крови и лимфе определяли содержания общего холестерина, липопротеин высокой плотности, липопротеин низкой плотности, липопротеин очень низкой плотности и триглицеридов на биохимическом анализаторе –BioScreen MS-2000 (Германия).

Исученные препараты. Для исследования использовали ранее известные в клинической практике аторвастатин и сулодексид. Свежеприготовленной на дистиллированной воде суспензии аторвастатина с помощью полиэтиленового зонда вводили в желудок в дозе 10 мг/кг (в течение 14 суток), а лечение сулодексидом начинали с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата, в течение 15-20 дней. Затем, в течение 30-40 дней, терапию продолжали, назначая по 1 капсуле 2 раза в день.

Все цифровые данные, полученные в ходе экспериментов подверглись **статистической обработке** с учетом современных требований. Групповые показатели были расположены в вариационный ряд. Для каждой группы определялось среднее арифметическое значение (M), его стандартная ошибка (m). Для сравнения и определения достоверности различий количественных значений в группах и подгруппах использовался непараметрический критерий Уилкоксона (Манна-Уитни). Все вычисления проводились с помощью электронной таблицы EXCEL и результаты обобщались в таблицах и диаграммах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования у 21 кроликов первой контрольной группы показали, что моделирование аллоксанового СД приводит к активации внутрисосудистого свертывания как крови, так и лимфы на фоне весьма выраженного нарушения липидного обмена. Начиная с 5 суток исследования в обеих средах (кровь, лимфа) появляются признаки гиперкоагуляции (сокращаются ТВ, возрастает уровень ФВ, КцФ, появляются маркеры внутрисосудистой активации свертывания –РФМК и ПДФ и т.д.). Выявленные

гиперкоагуляционные сдвиги в крови и лимфе по мере увеличения срока исследования усугубляются и через 15 и 30 суток исследования достигают максимальных значений. Именно в эти периоды исследования, когда активация внутрисосудистого свертывания достигает максимальных значений фиксировались заметное угнетение (до 75,0% от исходного) СЛО из грудного протока. Надо заметить, что такая взаимосвязь между изменениями показателей свертываемости крови и лимфы, а также лимфодренажной функцией сохранялась до конца исследования. Исследования состояния липидного обмена показали, что моделирование СД приводит к значительным изменениям липидного состава не только крови, но и лимфы. При этом наиболее выраженные изменения подверглось содержание Х.ЛПНП (через 30 суток исследования превышало нормы более, чем в 2,38 раза в крови, а через 60 суток исследования - более, чем в 2,2 раза в лимфе) и Х.ЛПОНП (через 15 суток исследования превышало нормы на 68,2% в крови, а через 60 суток - на 87,2% в лимфе) как в крови, так и в лимфе ($p < 0,001$). Уровень ОХ и ТГ также увеличились, однако менее выражено. Максимальный уровень повышения содержания ОХ фиксировали через 90 суток исследования как в крови (превышал исходной величины на 27,6%), так и в лимфе (превышало исходный уровень на 12,1%).

Подытоживая вышеизложенное можно прийти к мнению, что при моделировании аллоксанового сахарного создается благоприятное условие для возникновения сосудистых осложнений не только кровеносной системе, но и лимфоносной системе. Свидельством тому является тот факт, что моделирование аллоксанового СД приводит к весьма выраженным нарушениям липидного обмена, которые отрицательно отражался на липидном составе, как в крови, так и в лимфе. В обеих средах повышался уровень атерогенных липидов на фоне весьма выраженного уменьшения антиатерогенных липидов, которые создают благоприятное условие не только для атеросклеротических изменений, но и для внутрисосудистой активации свертывание. Последнее подтверждается результатами наших исследований свидетельствующих о том, что при моделировании аллоксанового СД активизируются внутрисосудистое свертывание не только крови, но лимфы. Появление такого рода нарушений в лимфатической системе дает возможность предполагать, что при сахарном диабете создается условия не

только для нарушения микрогемодиализации, но и для нарушения лимфомикроциркуляции. Такое предположение закрепляется результатами наших исследований, показавших, что при моделировании аллоксанового сахарного диабета заметно снижается СЛЮ из грудного протока. При этом нарушение дренажной функции тканей усугубляется по мере увеличения срока исследования.

У 21 кроликов II контрольной группы на фоне экспериментального СД моделировали односторонней нефрэктомии. Результаты исследования показали, что моделирование односторонней нефрэктомии на фоне экспериментального СД усугубляло выявленные сдвиги показателей свертываемости и липидного обмена, как в крови, так и в лимфе. Так, маркеры внутрисосудистого свертывания крови и лимфы появились уже через 5 суток исследования. Увеличились содержание ОХ и ТГ. По мере увеличения срока исследования выявленные сдвиги в свертываемости, а также липидного состава крови и лимфы на фоне угнетения СЛЮ из грудного протока усугубляются. В крови и лимфе заметно снижается содержание Х.ЛПВП, которое сопровождается со снижением содержания Х.ЛПНП и Х.ЛПОНП.

Таким образом, результаты исследования показали, что при моделировании аллоксанового СД приводит к повышению свертывающей способности не только крови, но и лимфы. По мере увеличения срока исследования с усугублением выявленных сдвигов свертываемости в крови и лимфе, угнетается и лимфатический дренаж тканей, в частности почек ($p < 0,001$). При этом в крови и лимфе появляются признаки нарушения липидного обмена, что отражается на липидном составе как в крови, так и в лимфе. Моделирование односторонней нефрэктомии на фоне экспериментального СД значительно осложняло течение экспериментального СД. Начиная с 5 суток исследования появились признаки внутрисосудистого свертывания не только крови, но лимфы. По мере увеличения срока исследования в обоих жидких средах увеличивались содержание таких атерогенных липидов, как Х.ЛПНП и Х.ЛПОНП на фоне снижения Х.ЛПВП.

Введение аторвастатина. Результаты исследования показали, что введение аторвастатина способствует умеренно выраженным гипокоагуляционным сдвигам не только в крови, но и в лимфе на фоне незначительного усиления СЛЮ из грудного про-

тока. Гипокоагуляционный эффект аторвастатина наиболее ярко проявляется при сравнении этих данных с соответствующими контрольными показателями. При этом наиболее выраженный гипокоагуляционный эффект, как и при сравнении этих показателей с исходными значениями, наблюдается в основном через 15 и 30 суток исследования, как в крови, так и в лимфе. Следует отметить, что на фоне всех этих изменений умеренно выраженный готовность к внутрисосудистому свертыванию сохраняется в течение всего периода следования, наиболее выражено в крови. Об этом свидетельствует определение в крови и лимфе, в течение всего периода исследования маркеров активации внутрисосудистого свертывания, таких как РФМК, ПДФ и ФВ.

Таким образом сравнительный анализ выявленных изменений показателей САФ крови и лимфы выявили, что между изменениями в крови и лимфе существует взаимосвязь. Даже наиболее выраженные гипокоагуляционные (через 15 и 30 суток исследования) и гиперкоагуляционные сдвиги (через 90 суток исследования) в крови и лимфе возникли одни и те же периоды исследования. Гипокоагуляционные сдвиги в крови и лимфе через 15 суток исследования сопровождались с усилением (до 131,6% от исходного уровня) СЛО из грудного протока ($p < 0,01$). Последние свидетельствует о том, что даже незначительные гипокоагуляционные сдвиги в крови и лимфе при применении аторвастатина благоприятно действует на лимфатический дренаж тканей. При применении аторвастатина наиболее выраженным изменениям подвергались показатели липидного обмена как в крови, так и в лимфе. Заметные изменения фиксировали начиная с 5 суток исследования. Так, уменьшалось содержание ОХ и ТГ на фоне увеличения содержания Х.ЛПВП. По мере увеличения срока исследования, особенно через 30 суток исследования Х.ЛПВП увеличивалось, превышая контрольный уровень более, чем в 2,3 раза, а в лимфе всего на 60,9% ($p < 0,001$). После этого содержание Х.ЛПВП постепенно снижается до 122,8% (через 90 суток исследования) от контрольного значения ($p < 0,01$). Заметное снижение уровня Х.ЛПВП наблюдается самого начала (через 5 суток следования снижается до 83,3% от контрольного уровня) исследования ($p < 0,05$). Такая динамика сохраняется до конца исследования – содержание Х.ЛПВП снижается до 50,0% от контрольного показателя ($p < 0,001$). Тогда, как, начиная с 15 суток исследования по мере

увеличение срока исследования содержание Х.ЛПНП по сравнению с исходным уровнем возрастает – максимально через 30 суток исследования, превышая нормы на 36,5% ($p < 0,01$). Несколько иная динамика прослеживалась при исследовании содержания Х.ЛПОНП. Оно заметно снижалось (74,3% от контрольного уровня) через 15 суток исследования ($p < 0,01$), а затем постепенно возрастало и к концу исследования достигало до 85,0% от соответствующего контрольного показателя ($p < 0,05$).

Введение сулодексида. Результаты исследования показали, что применение сулодексида в лечении экспериментального СД способствовало к снижению свертывающего потенциала как в крови, так и в лимфе. При этом весьма выражено усиливалась и СЛО из грудного протока. Однако явно выраженные гипокоагуляционные сдвиги в обеих средах фиксировали через 15,30 и 60 суток исследования, а затем все показатели системы САФ крови лимфы стремились к соответствующим исходным значениям. При этом исключением составлял ПВ лимфы, которое через 90 суток следования превышало исходный показатель на 42,8% ($p < 0,001$). Наиболее выраженные гипокоагуляционные сдвиги в крови по отношению к соответствующим контрольным показателям фиксировали те же временные периоды исследования, как и при сравнении данных с исходными показателями. Однако, такие сдвиги в лимфе фиксированы наиболее выражено только через 60 суток исследования. При сравнении этих данных с данными, полученными при исследовании лимфодренажной функции тканей. Установлено, усиление лимфодренажной функции тканей в основном тогда, когда в крови и лимфе появляются явно выраженные гипокоагуляционные сдвиги и не определяются маркеры внутрисосудистой активации. Исследования липидного состава крови и лимфы показали, что сулодексид незначительно влияет и на липидный обмен. При этом заметные изменения содержания ОХ появился в крови раньше (через 15 суток исследования), чем в лимфе (через 30 суток исследования). А содержание Х.ЛПВП по сравнению с соответствующими исходными значениями незначительно уменьшалось, однако по сравнению с соответствующими контрольными показателями наоборот возрастали на фоне уменьшения содержания таких липидов, как Х.ЛПНП и Х.ЛПОНП как в крови, так и в лимфе. Аналогичному изменению подвергалось также содержание ТГ в крови и лимфе.

Совместное применение аторвастатина и сулодексида в лечении экспериментального СД. Результаты исследования показали, что результаты настоящего исследования показали, что совместное применение аторвастатина и сулодексида при лечении экспериментального СД снижает гемостатический потенциал довольно подолжительное время – в течение 60 суток исследования. О чем свидетельствует отсутствие маркеров внутрисосудистой активации свертывания (РФМК и ПДФ) крови в течение 60 суток, тогда, как у животных контрольной группы указанные маркеры определялись в крови в течение всего опыта. А в лимфе активация внутрисосудистого свертывания лимфы не фиксировались даже до конца исследования. Все это положительно сказывалось на СЛО из грудного протока. Так, в начале (через 5 и 15 сутки следования СЛО из грудного протока превышала исходный уровень на 83,3% и на 38,9%, соответственно) эксперимента наиболее отчетливо оно прослеживается при сравнении полученных данных с исходными ($p < 0,001$), а в последующих исследованиях (через 60 и 90 сутки исследования) СЛО из грудного протока превышала контрольный показатель на 33,35% и на 60,1%, соответственно ($p < 0,001$). Совместное применение аторвастатина и сулодексида благоприятно действовало и на липидный обмен. Содержание атерогенных липидов как в крови, так и в лимфе значительно снижались на фоне повышения Х.ЛПВП. Так, содержания ОХ в обеих средах снижались в лимфе до пределах нормы, а в крови даже ниже нормы, однако по сравнению с соответствующими контрольными показателями содержания ОХ как в крови, так и в лимфе снижалось ниже контрольного, наиболее выражено в крови. Содержание Х.ЛПВП также уменьшалось как в крови, так и в лимфе, однако по сравнению с исходным показателем в лимфе до нормы, а в крови ещё больше – даже ниже нормы. Однонаправленность происходящих сдвигов в содержании Х.ЛПВП прослеживается и при сравнении этих данных с соответствующими контрольными показателями, т.е. в обеих средах содержание Х.ЛПВП было больше контрольного значения, наиболее выражено в лимфе. Содержания атерогенных липидов в крови и лимфе также однонаправлено менялись. После проведенной лечения содержание Х.ЛПВП и Х.ЛПОНП в обеих средах также снижались, наиболее выражено в лимфе. В крови наиболее выражено прослеживалось это при сравнении

этих данных с соответствующими контрольными показателями ($p < 0,01-0,001$).

Совместное применение аторвастатина и сулодексида в лечении односторонней нефрэктомии, моделированного на фоне экспериментального СД. Результаты исследования показали, что совместное применение изученных препаратов благоприятно действовало как на показатели САФ, так и на липидный обмен, о чем свидетельствует уменьшение содержания атерогенных липидов на фоне повышения Х.ЛПВП в крови и лимфе. Все это сопровождалось с продолжительным усилением СЛО из грудного протока, свидетельствующего улучшение лимадренажной функции, в частности почек.

Подытоживая вышеизложенное можно заключить, что для получения наиболее рационального лечебного эффекта целесообразно включить в комплекс лечебно- профилактических мероприятий диабетической нефропатии совместное применение аторвастатина и сулодексида.

В Ы В О Д Ы :

1. Моделирование сахарного диабета приводило весьма выраженным гиперкоагуляционным сдвигам не только в крови, но и в лимфе, которые сопровождались нарушением лимфатического дренажа тканей. А моделирование на фоне экспериментального сахарного диабета односторонней нефрэктомии усугубляло выявленные сдвиги, возрастали содержания маркеров (РФМК, ПДФ и ФВ) нарушения как микрогемо-, так и микролимфоциркуляции с весьма выраженным угнетением СЛО из грудного протока ($p < 0,001$).

2. Установлено, что моделирование односторонней нефрэктомии усугубляло и выявленные при экспериментальном сахарном диабете сдвиги липидного состава как в крови, так и в лимфе. При этом заметно возрастали содержание таких атерогенных липидов, как ОХ.ЛПНП и ОХ.ЛПОНП с незначительным снижением содержание ОХ.ЛПВП в крови и лимфе. Наиболее выраженные сдвиги липидного состава выявили в крови.

3. Сравнительный анализ полученных данных выявило, что при сахарном диабете, в результате нарушения свертываемости и липидного состава крови и лимфы, создается благоприятное условия для нарушения как микрогемодициркуляции, так и для микролимфоцирку-

ляции, которые могут играть важную роль не только для развития, но и для усугубления течения ДН.

4. Применение аторвастатина весьма эффективно устранило нарушения липидного состава не только крови, но и лимфы как при моделировании сахарного диабета, так и при моделировании на этом фоне односторонней нефрэктомии. При этом выявили умеренное снижение свертывающего потенциала в крови и лимфе на фоне незначительного улучшения лимфатического дренажа тканей.

5. Применение сулодексида наоборот весьма выражено действовало на свертываемость крови и лимфы, вызывая гипокоагуляционным изменением на фоне весьма выраженного увеличения СЛО из грудного протока ($p < 0,001$) как при моделировании сахарного диабета, так и при моделировании на этом фоне односторонней нефрэктомии. При этом незначительно улучшались показатели липидного обмена, кратковременно снижались содержание в крови и лимфе атерогенных ОХ.ЛПНП и ОХ.ЛПОНП.

6. Наиболее эффективное снижение коагуляционного потенциала крови и лимфы, а также содержание атерогенных ЛП на фоне повышение ЛПВП выявили при совместном применении аторвастатина и сулодексида. При этом долгое время в крови и лимфе не появились маркеры (РФМК, ПДФ и ФВ) нарушения не только микрогемодикуляции, но и микролимфоциркуляции. Последнее сопровождалось с продолжительным улучшением лимфатического дренажа тканей, о чем свидетельствует весьма заметное увеличение СЛО из грудного протока ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При сахарном диабете нарушается не только микрогемодикуляция, но и микролимфоциркуляция с последующим угнетением лимфатического дренажа тканей. Последнее способствуя накоплению токсичных продуктов нарушенного метаболизма в интерстиции, в частности в тубулоинтерстиции создает благоприятное условие для повреждения почек. Все это диктует о необходимости учета лимфа-

тического звено микроциркуляции при построении лечебно-профилактических мероприятий ДН.

2. Для получение наиболее рационального терапевтического эффекта при проведении лечебно-профилактических мероприятий ДН целесообразно использовать аторвастатина и сулодексида, совместное применение которых довольно продолжительно улучшает не только микрогемодициркуляции, но микролимфо-циркуляции с последующим улучшением лимфатического дренажа тканей, в частности почек.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Состояние лимфатического дренажа тканей при экспериментальном сахарном диабете. (Лондон, 2013).// Аллергология и иммунология (индексируется в РИНЦ), 2013, т. 14, №1, с.57. (Həmmüəlliflər: Алиев М.Х., Алиев С.Д., Самедова С.А., Мамедзаде А.Я., Алиева А.Д., Гаджиева С.И., Гафарова Х.Э.)
2. Alloksan diabeti zamanı toxumaların limfadrenajının pozulmasında damardaxili mexanizmlərin rolu./prof. B.M.Aşirovun 70 illiyinə həsr edilmiş elmi kofransın materialları. 2013, s.325. (Həmmüəlliflər: Əliyev S.C., Əliyev M.X., Hüseynova Ş.M., Cəfərova N.Ə., Pənahi M.A., Əliyev S.H., Səmədova S.A., Yasıyeva S.İ., Cəfərova N.Ə.)
3. Şəkərli diabet zamanı qlisiramın ürəyin limfadrenajına təsir. ATU-nun yekun konfransının materialları “Təbabənin aktual problemləri”, Bakı, 2014, s.210-211. (Həmmüəlliflər: Əliyev M.X., Əliyev S.C., Hüseynova Ş.M., Quliyeva Ə.Ə., Nəsiyeva S.İ.)
4. Нарушения липидного обмена и свертываемости лимфы в патогенезе диабетической нефропатии./ Сборник международной научной конференции, посвященной 95-летию юбилею создания кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета. Баку, 2014 , с.132-136. (Соавторы: Алиев С.Д., Алиев М.Х., Ибрагимова Ж.Ш.)
5. Патогенетические механизмы диабетической нефропатии: современные принципы профилактики и лечение// Sağlamlıq (Elmi-praktik jurnal), 2015, №2, с.7-14 (Həmmüəlliflər: Алиев С.Д., Алиев М.Х., Джафарова Н.А.)
6. Патогенетическое значение нарушение лимфатического дренажа тканей при экспериментальном сахарном диабете. (Сингапур, 2015) //Аллергология и иммунология, 2015, т.16, №3, с.278-279. (Соавторы: Алиев М.Х., Гулиева А.А., Алиева А.Д., Алиев О.С., Шахвердиев Г.Г., Ибрагимова Ж. Ш., Бадалова А.Т.)
7. Дислипидемия и нарушения лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетической нефропатии.// Азербайджанский Медицинский

журнал, 2016, №4, с. 90-94. (Соавторы: Алиев С.Д., Алиев М.Х., Мамедзаде А.Я., Алиев Э.М.)

8.Diabetik mikroangiopatiyaların patogenezində oksidativ stress və toxumaların limfadrenajının pozulması// Sağlamlıq, 2016, №5, s.142-147. (Həmmüəlliflər: Qasımova A.Ş., Əliyev M.X., Əliyev E.M., Məmmədzaadə A.Y., Əliyev O.S., Cəfərova N.Ə., Şahverdiyev H.G., Ağamalıyeva Ü.C., Bədəlova A.T.)

9.Diabetik angiopatiyaların patogenezində autoimmun mexanizmlərin və toxumaların limfadrenajının pozulmasının rolu/Allerqologiya, İmmuno-logiya və immunoreabilitasiya üzrə V Azərbaycan Milli Konqressinin materialları, Bakı, 2016, s.121-122. (Həmmüəlliflər: Məmmədov Y.C., Əliyev M.X., Qasımova A.Ş., Əliyev E.M., Quliyeva Ə.Ə., Bədəlova A.T.)

10.The pathogenesis of diabetic nephropathy the role of blood and lymph in intravascular coagulation./3-International Medical Congress for student and Joung doctors? Baku (Azerbaijan), 2016, p.46. (Co-author: Novruzlu Q.N., Aliyev M.Kh.)

11.Гемо- и лимфокоагуляционный компонент нарушения лимфатического дренажа тканей при сахарном диабете// Вестник хирургии Казахстана, 2016, №4, с.17-20. (Соавторы: Джафарова Н.А., Алиев С.Д., Алиев М.Х., Гасимова А.Ш., Алиев О.С., Алиев Э.М., Мамедзаде А.Я., Агамалиева У.Д.)

12.Свертываемость лимфы и нарушения лимфатического дренажа тканей в патогенезе экспериментального сахарного диабета. (Нью Йорк, 2017)//Аллергология и иммунология, 2016, т.17, №4, с.289-290. (Соавторы: Алиев С.Д., Алиев М.Х., Джафарова Н.А., Алиев Э.М., Панахи М.А., Алиева А.Д., Гаджиева С.И., Шахвердиев Г.Г., Ибрагимова Ж.Ш.)

13. Alloksan diabeti zamanı toxumaların limfadrenajının pozulmasında damardaxili mexanizmlərin rolu./ATU-nun Yekun Elmi Konfransının materialları. Bakı, 2017, s.118. (Həmmüəlliflər: Əliyev S.C., Əliyev M.X., Cəfərova N.Ə., Pənahi M.A., Hüseynova Ş.M.)

14. Коагуляционный гемостаз и нарушения лимфатического дренажа тканей в патогенезе сахарного диабета./Материалы научно-практической конференции, посвященной 120 летию со дня рождения А.Алиева. Баку, 2017, с. 492-493. (Соавторы: Алиев С.Д., Алиев М.Х., Джафарова Н.А., Панахи М.А., Ахмедзаде У.И., Шахвердиев Г.Г.)

15.Лимфотропное действие аторвастатина при экспериментальном сахарном диабете// Sağlamlıq, 2017, №1, s.157-162.

16.Оксидативный стресс в патогенезе нарушений микролимфоциркуляции при сахарном диабете// Вестник хирургии Казахстана, 2017, №1,

с.13-17. (Соавторы: Гасимова А.Ш., Алиев М.Х., Алиев С.Д., Джафарова Н.А., Алиев Э.М., Мамедзаде А.Я., Алиев О.С., Шахвердиев Г.Г.)

17.Влияние аторвастатина на липидный состав и свертываемость крови и лимфы при экспериментальном сахарном диабете. (Дубай, 2018)// Аллергология и иммунология, 2017, том18, №4, с.242. (Соавторы: Алиев С.Д., Алиев Э.М., Панахи М.А., Ахмедзаде У.И., Гаджиева С.И., Шахвердиев Г.Г.)

NƏSİBƏ ƏSGƏR qızı CƏFƏROVA

DIABETİK NEFROPATİYANIN PATOGENEZİNDƏ QAN VƏ LİMFANIN LAXTALANMASI VƏ LİPID MÜBADİLƏSİNİN POZULMASI, ONLARIN KORREKSİYASI

X Ü L A S Ə

Tədqiqat işinin əsas məqsədi eksperimental ŞD zamanı qan və limfanın damardaxili laxtalanmasının və lipid mübadiləsinin pozulmasının diabetik nefropatiyanın inkişafında rolunu öyrənməkdən, habelə adekvat korreksiya üsullarının işlənilib hazırlanmasından ibarət olmuşdur. Eksperimentlər narkoz altında 139 baş dovşan üzərində aparılmışdır. Nəzarət qrupuna daxil olan 21 dovşan üzərində alloksan ŞD modeli yaradılmış, 21-də isə eksperimental ŞD fonunda birtərəfli nefrektomiya modeli yaradılmışdır. Təcrübə qruplarına daxil olan və alloksan ŞD modeli yaradılmış 84 dovşanın müalicəsində atorvastatin və sulodeksid əvvəlcə ayrı-ayrılıqda, sonra isə birlikdə istifadə edilmişdir. I-nəzarət qrupuna daxil olan 21 dovşanda aparılan tədqiqatların nəticəsi göstərmişdir ki, alloksan ŞD zamanı qan və limfanın damardaxili laxtalanmasının fəallaşması lipid mübadiləsində baş verən dəyişikliklərlə müşayiət olunur. Sonuncu təkcə qanda deyil limfada da aterogen lipidlərin qatılığının artması ilə özünü büruzə verir. Tədqiqat müddəti uzandıqca qanda və limfada aşkar edilmiş bu cür dəyişikliklər daha da dərinləşmiş və toxumaların limfadrenaj funksiyası pozulmuşdur. Eksperimental ŞD fonunda birtərəfli nefrektomiyanın modelləşdirilməsi isə həm damardaxili laxtalanmanın qanda və limfada, həm də lipid mübadiləsinin və toxumaların limfadrenajının daha da dərinləşməsinə səbəb olmuşdur. Eksperimental ŞD-nin atorvastatin və sulodeksidlə ayrı ayrılıqda müalicəsi qanda və limfada aşkar edilmiş pozulmaların ayrı-ayrı mexanizmlərinə əlverişli təsir göstərsə də tam aradan qaldıra bilməmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, bu dərman maddələrinin birgə təkcə eksperimental ŞD zamanı deyil, həm də bu fonda modelləşdirilmiş birtərəfli nefrektomiya zamanı qanda və limfada öyrənilən göstəricilərə əlverişli təsir göstərmişdir. Belə ki, bu zaman təkcə damardaxili laxtalanmanın qarşısı alınmamış, həm də lipid mübadiləsində baş verən dəyişikliklər aradn qalxmış və böyrəklərin limfadrenaj funksiyası davamlı olaraq yaxşılaşmışdır ($p < 0,01-0,001$).

NASIBA ASKER JAFAROVA

DISORDERS OF INTRAVASCULAR COAGULABILITY OF BLOOD AND LYMPH, LIPID METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY, THEIR CORRECTION

SUMMARY

The purpose of investigation was studying the role of lipid metabolism and disorders of the intravascular coagulability of blood and lymph in the pathogenesis of diabetic nephropathy in the experimental alloxane diabetes, as well as preparation of the methods of their adequate correction. Experiments were performed on 139 rabbits under anesthesia. A model of alloxane diabetes was reproduced on 21 rabbits included in the I-control group, and unilateral nephrectomy was reproduced in other 21 rabbits with experimental diabetes mellitus. Atorvastatin and sulodexide were firstly used separately and then together in the treatment of 84 rabbits with diabetic nephropathy. The results of studies in I-control group showed that blood and lymph clotting during alloxane diabetes accompanied by changes in lipid metabolism. The latter is manifested by an increase in the concentration of atherogenic lipids not only in the blood, also in the lymph. As the research period lengthens, these changes in the blood and lymph were detected and the lymph drainage of the tissues was interrupted. Modeling of unilateral nephrectomy during the experimental diabetes mellitus resulted in both intravascular coagulation of blood and lymph, also disturbance of lipid metabolism, further deepening of disorders in lymph drainage function. Treatment of experimental diabetes with atorvastatin and sulodexide in separate could not completely eliminate all mechanisms of disturbances detected in the blood and lymph. It has been established that the complex use of these drugs has positive effects not only in the treatment of experimental diabetes mellitus, but also in the treatment of unilateral nephrectomy modeled in the background of diabetes mellitus. In this case, not only intravascular coagulation was prevented, but also changes in lipid metabolism and renal lymph drainage function improved continuously ($p < 0,01-0,001$).

Список сокращений

ГЛП	- грудной лимфатический проток
ДГП	- дренированный грудной проток
КВ	- каолиновое время
КГ	- контрольная группа
КфВ	- кефалиновое время
КцФ	- концентрация фибриногена
ЛПВП	- липопротеинов высокой плотности
ЛПНП	- липопротеинов низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеинов очень низкой плотности
ПДФ	- продукты деградации фибриногена
ПВ	- протромбиновое время
РФМК	- растворимые фибрин мономерные комплексы
САФ	- свертывание, антисвертывание и фибринолиз
СД	- сахарный диабет
СЛО	- скорость лимфооттока
ФА	- фибринолитическая активность

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASININ
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ**

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

NƏSİBƏ ƏSGƏR qızı CƏFƏROVA

**DİABETİK NEFROPATİYANIN PATOGENEZİNDƏ QAN VƏ
LİMFANIN LAXTALANMASI VƏ LİPİD MÜBADİLƏSİNİN
POZULMASI, ONLARIN KÖRREKSİYASI**

3243. 01 –“Patoloji fiziologiya”

tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya işinin

A V T O R E F E R A T I

Bakı - 2018

