

МИНИСТЕРСТВО ЗДРОВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

СААДАТ ФАХРАДДИН КЫЗЫ НИФТАЛИЕВА
НАРУШЕНИЯ ЛИМФОДРЕНАЖА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

3243.01 – «Патологическая физиология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2016

Диссертационная работа выполнена на кафедре патологической физиологии Азербайджанского Медицинского Университета

Научный руководитель:

чл. корр. НАНА, з.д.н., профессор

Я.Д. Мамедов

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине, профессор

Ф.Г. Исламзаде

доктор наук по медицине

Ф.И. Алыев

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

Защита диссертации состоится “26___” ___05___2016 г. в «___» часов на заседании Диссертационного совета FD 03.013 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ-1078, г.Баку, ул. Марданов Гардашлары, 100 (кафедра патологической физиологии, II этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан “___” _____ 2016 г.

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

М.К. Аллахвердиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на значительные успехи в области диабетологии, достигнутые за последние 20 лет, проблема СД продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой современной медицины практически во всех странах мира. Прогнозируется, что к 2025 г. СД будет страдать 7% населения мира [Балаболкин М.И. с соавт., 2005; Дроздова Е.А., 2005; Дедов И.И., Шестакова М.В., 2011]. Постоянно увеличивающаяся распространенность и заболеваемость СД позволила экспертам ВОЗ признать наличие эпидемии сахарного диабета неинфекционного характера [Цыганова Е.В., 2000; Зенков Н.К., 2001; Шестакова М.В., 2001]. Ежегодно диабет становится причиной смерти примерно 3,8 млн. человек, и большинство из них умирает от его осложнений, в основе которых лежат микро- и макроангиопатии [Ефимов А.С., 1989; Касаткина Э.П., 1996; Балаболкин М.И., Клебанова В.М., 2001; Дедов И.И. с соавт., 2001; Аметов А.С., 2011; Marfella R. et al., 2009].

Сложный патогенез сахарного диабета, большое число тяжелых осложнений, трудности лечения делают проблему терапии и детального исследования патогенеза СД одна из основных задач современной медицины.

В настоящее время установлено, что при СД страдают все виды обмена веществ: вследствие нарушения проникновения глюкозы в клетку развивается стойкая гипергликемия, резко снижается синтез белка, замедляется тканевое дыхание, нарушается продукция АТФ, повышается образование кетоновых тел и триглицеридов в печени, в результате генерации большого количества свободных радикалов образуются и накапливаются высокотоксичные липоперекисные соединения [Бондарь И.А., 2000; Балаболкин М.И., Клебанова В.М., 2001; Боровков Н.Н.с соавт., 2009; Биличенко С.В., 2010; Занозина О. В. 2010; Simpson K. et al., 1997; Sokol R, Treem W., 2001], способствуя эндотелиальной дисфункции и внутрисосудистому свертыванию крови [Аmineва Н. В. и др., 2002; Занозина О. В. с соавт., 2007; Тюренков И.Н. с соавт., 2009]. Многие исследователи обращают внимание на частое поражение гепатобилиарной системы у больных СД с развитием жирового гепатоза [Бабак О.Я., 2008; Бабак О.Я., 2011; Богомоллов П.О., Павлова Т.В., 2011; James OFW. , 2001; Ioannou G. et al., 2006]. Механизмы, ответственные за накопление и удержание избыточного количества внутрпеченочного жира, еще не совсем

ясны. Очевидно, причина состоит в дисбалансе между внутрипеченочной продукцией триглицеридов, получаемых преимущественно из плазменных жирных кислот, поставляемых в печень, и удалением внутрипеченочных триглицеридов в составе ЛПОНП [Бабак О.Я., Колесникова Е.В., 2011]. Последнее тесно связано с функциональным состоянием лимфатической системы, выполняющей важную транспортную функцию в организме вообще, а в частности в печени. В то же время ранее проведенными исследованиями на кафедре патологической физиологии АМУ установлено, что в условиях патологии нередко нарушается дренажная функция лимфатической системы, вследствие внутрисосудистой активации свертывания крови и лимфы с последующей закупоркой лимфатических капилляров фибриновыми массами, крупномолекулярными метаболитами, агрегатами форменных элементов и остатками разрушенных клеток [Мамедов Я.Д., 1989; Алиев С.Д. с соавт., 1993; Алиев М.Х., 2005]. Последнее таит в себе опасность накопления в межклеточном пространстве токсичных продуктов метаболизма, усугубляя течение основной патологии [Левин Ю.М., 1986; Абылайулы Ж., Сабирова Р.К., 1998; Бородин Ю.И., Песин Я.М., 2005; Песин Я.М. с соавт., 2008; Выренков Ю.Е. с соавт., 2013; Földi M., 1996]. Однако до настоящего времени ферментный состав и свертываемость крови и лимфы, а также состояние лимфатического дренажа печени при сахарном диабете в сравнительном аспекте не исследованы.

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилось изучение активности печеночных ферментов, свертываемости крови и лимфы, а также лимфатического дренажа печени, их роль в возникновении печеночных нарушений при экспериментальном СД, разработка адекватных методов коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить активности печеночных ферментов, показателей САФ крови и лимфы, а также СЛО из грудного протока в сравнительном аспекте, при моделировании СД, различными способами;
2. Выявить активности печеночных ферментов, показателей САФ крови и лимфы, а также СЛО из грудного протока в сравнительном аспекте при моделировании аллоксанового СД;
3. Исследовать активности печеночных ферментов, показателей САФ крови и лимфы, а также СЛО из грудного протока в сравнительном аспекте на фоне традиционной сахароснижающей терапии у кроликов с моделью аллоксанового СД;

4. Определить активности печеночных ферментов, показателей САФ крови и лимфы, а также СЛО из грудного протока в сравнительном аспекте при включении в комплекс сахароснижающей терапии экспериментального СД раствора клексана и отвара цикория из флоры Азербайджана, как отдельно, так и совместно.

Научная новизна. Впервые изучены состояния свертываемости и ферментного состава крови и лимфы, а также СЛО из грудного протока, в сравнительном аспекте, при моделировании СД различными способами. Установлено, что независимо от способов, моделирование СД у кроликов приводит к увеличению свертывающего потенциала как в крови, так и в лимфе на фоне весьма выраженной активации печеночных ферментов и угнетении лимфатического дренажа печени. Сравнительный анализ полученных данных выявило, что внутрисосудистая активация свертываемости крови и лимфы, а также угнетение лимфатического дренажа печени имеют патогенетическое значение в нарушении функционального состояния печени при экспериментальном СД. Последнее в наших исследованиях проявлялось в виде увеличения активности печеночных ферментов таких, как АлАТ, АсАТ, ГГТП и ЛДГ

Впервые обнаружено лимфотропное свойство отвара цикория из флоры Азербайджана и клексана. Выявлено, что применение отвара цикория и клексана в комплексе сахароснижающей терапии аллоксанового СД не только предотвращает внутрисосудистую активацию свертываемости и стимулирует лимфатический дренаж печени, но и приводит к заметному снижению активности печеночных ферментов, как в крови, так и в лимфе. Следует заметить, что для получения рационального терапевтического эффекта целесообразно совместное применение отвара цикория из флоры Азербайджана с клексаном, в комплексе сахароснижающей терапии аллоксанового СД.

Практическая значимость работы. Полученные в результате проведенных комплекс исследований состояние активности печеночных ферментов и свертываемости крови и лимфы, а также лимфатического дренажа печени факты расширяют наши представления о роли лимфатической системы в патогенезе печеночных осложнений у больных СД. В результате сравнительного анализа полученных данных выявлено, что внутрисосудистая

активация свертываемости крови и лимфы, играя важную роль в нарушении лимфатического дренажа печени, имеет важное практическое значение в плане предупреждения печеночных осложнений СД. Включение же в комплекс сахароснижающей терапии отвара цикория из флоры Азербайджана и клексана предупреждало не только внутрисосудистое свертывание крови и лимфы и усиливало лимфатический дренаж печени, но и благоприятно действовало на активность печеночных ферментов и общее состояние подопытных животных. Для получения наиболее рационального терапевтического эффекта показано совместное применение отвара цикория и клексана в комплексе с сахароснижающей терапии экспериментального СД.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Независимо от способа, при моделировании СД активируется внутрисосудистое свертывание крови и лимфы с последующим угнетением лимфатического дренажа печени, сопровождающимся активацией печеночных ферментов.

2. Применение традиционной сахароснижающей терапии у кроликов с моделью СД не предупреждало активацию печеночных ферментов и внутрисосудистого свертывания крови и лимфы, а также угнетение лимфатического дренажа печени. В течение всего периода исследования сохранялась опасность к тромбообразованию как в крови, так и в лимфе, на фоне активации печеночных ферментов и угнетении лимфатического дренажа тканей.

3. Включение в комплекс традиционной сахароснижающей терапии лимфотропного отвара цикория из флоры Азербайджана и клексана предупреждало внутрисосудистую активацию свертывания не только крови, но и лимфы на фоне лимфостимуляции печени и уменьшении активности печеночных ферментов.

4. Наилучший терапевтический эффект наблюдается при совместном включении в комплекс традиционной сахароснижающей терапии лимфотропного отвара цикория из флоры Азербайджана и клексана, которые способствовали довольно продолжительному снижению свертывающего потенциала крови и лимфы, а также активности печеночных ферментов и усилению лимфатического дренажа печени.

Апробация диссертационной работы. Отдельные фрагменты диссертации доложены на юбилейной конференции, посвященной 115 летию А.Алиева (Баку, 2012), на XXVII, XXVIII и XXI

Международных конгрессах, по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (НьюЙорк, 2012; Лондон, 2013; Сингапур, 2015), на юбилейной конференции, посвященной 70 летию Б. Ашурова (Баку, 2013), на научной конференции, посвященной 95-летию юбилею создания кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета (Баку, 2014), а также на межкафедральной конференции (Баку, 2016) и на семинаре апробационного совета (Баку, 2016), организованного при диссертационном совете FD 03.013 Азербайджанского Медицинского Университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ. Из них 7 журнальные статьи.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 155 страницах компьютерного текста, включая 24 таблицы и 11 рисунков. Список литературы содержит 233 работ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на 155 кроликах породы «Шиншилла», обоих полов, весом 2,5-3,0 кг. Оперативные вмешательства осуществлялись под наркозом. В качестве наркозных средств использовались растворы калипсола (8мг/кг) и димедрола (0,15 мл/кг 1%-го раствора), которые вводились внутривенно. Сводные данные экспериментов представлены в таблице.

Моделирования СД у кроликов, различными способами. У 141 кроликов моделировали сахарный диабет, различными способами [Полторак В. В. с соавт., 1991]. Из них у 23 кроликов модель СД воспроизводили стрептозотоцином, у 23 кроликов – дитизином, а у остальных 115 кроликов - аллоксаном. Все подопытные кролики, у которых моделировали СД с аллоксаном, разделили также на 5 подгрупп, по 23 кроликов в каждой.

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],

Основные этапы и объём экспериментов

№	Серии экспериментов	Объём эксп.
1	Отработка методов исследования: наркоз, дренирования грудного лимфатического протока, забор крови и лимфы для анализов, моделирование СД различными способами, определение показателей САФ и активности печен-очных ферментов, а также дренажной функции печени и общего состояния подопытных животных	5
2	Определение изученных показателей в крови и лимфе, а также состояние лимфатического дренажа печени у интактных животных (контроль-I)	9
3	Исследования активности печеночных ферментов в крови и лимфе, а также лимфатический дренаж печени у кроликов при моделировании СД различными (введением стрептозотоцина, дитизона и аллоксана) способами. (контроль-II)	26
4	Исследования активности печеночных ферментов и показателей свертываемости в крови и лимфе, а также лимфатического дренажа печени у кроликов, с моделью аллоксанового СД. (контроль-III)	23
5	Исследования активности печеночных ферментов и показателей свертываемости в крови и лимфе, а также лимфатического дренажа печени при традиционном лечении кроликов с моделью аллоксанового СД.	23
6	Исследования активности печеночных ферментов и показателей свертываемости в крови и лимфе, а также лимфатического дренажа печени при включении в схему лечения клексана у кроликов с моделью СД.	23
7.	Исследования активности печеночных ферментов и показателей свертываемости в крови и лимфе, а также лимфатического дренажа печени при включении в схему лечения отвара цикория у кроликов с моделью СД.	23
8.	Исследования активности печеночных ферментов и показателей свертываемости в крови и лимфе, а также лимфатического дренажа печени при включении в схему лечения совместного применение клексана и отвара цикория у кроликов с моделью аллоксанового СД.	23
	И Т О Г О:	155

в модификации М.Х.Алиева и В.К. Мамедова [1991]. Перед началом эксперимента все животные (как контрольные, так и опытные), за 10-18 часов лишали пищи и воды. Исследования проводили в исходном состоянии и через 15, 30, 60, 90 и 120-е сут. после введения стрептозотоцина, дитизона и аллоксана.

Определение скорости лимфооттока из грудного протока. СЛО из грудного протока определяли по объему лимфы, оттекающей из дренированного грудного протока в единицу времени. Учитывая, что лимфа, полученная из дренированного грудного протока 70-80% состоит из печеночной лимфы, дренажную функцию лимфатической системы печени 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, активность антитромбина-III, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность и растворимые комплексы фибрин-мономеров. Изученные показатели САФ крови и лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре «Хумаклот-Дуо» (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы «Хумон» (Германия) и «Коагулотест» Россия.

Определение печеночных ферментов в крови и лимфе. Из печеночных ферментов в сыворотке крови и лимфы определяли аланин-аминотрансферазу, аспартат-аминотрансферазу, гамма-глутамилтранспептидазы и лактатдегидрогеназу. Активность изученных ферментов определяли на биохимическом анализаторе – BioScreen MS-2000 (Германия).

Изученные препараты. Для исследования использовали как ранее известный в клиниках препарат-клексан, так и отвар цикория из флоры Азербайджана. Клексан вводили подкожно в дозе 30 мг/кг (в течение 10 суток), а отвар цикория вводили в желудок (1 раз в день, в дозе 5мл/кг в течение 2 недель), с помощью зонда введенного в пищевод кролика.

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

У 69 кроликов II контрольной группы моделировали СД различными (стрептозотоцин, дитизон, аллоксан) способами. Результаты исследования показали, что независимо от способа, при моделировании сахарного диабета в крови и лимфе усиливается внутрисосудистое свертывание, по мере увеличения срока исследования активность печеночных ферментов возрастает на фоне угнетения лимфатического дренажа печени. Несмотря на то, что активность некоторых ферментов в крови и лимфе, начиная с 1 месяца исследования, незначительно уменьшались, при этом динамики лимфатического дренажа печени, а также внутрисосудистого свертывания крови и лимфы до конца исследования не подвергались к существенным изменениям. Сравнительный анализ полученных данных показал, что для проведения настоящего исследования наиболее приемлемым методом моделирование СД является модель индуцированный аллоксаном. Так, моделирование СД с введением аллоксана приводило к весьма заметному изменению свертываемости не только крови, но и лимфы на фоне угнетении СЛО из грудного протока. Сопоставление данных выявило тесную взаимосвязь между изменениями свертываемости крови и лимфы с одной стороны, а с лимфатическим дренажем печени с другой. Однонаправленность происходящих гиперкоагуляционных сдвигов в крови и лимфе можно заметить, начиная с ранних периодов исследования – через 15 суток исследования, наиболее выраженное в крови. Однако по мере увеличения срока исследования, выявленные гиперкоагуляционные сдвиги в обеих жидких средах усугубляются. Гиперкоагуляционные изменения показателей свертываемости крови (КфВ, АЧТВ, ПВ и ТВ максимально снижались, составляя 68,5%, 75,9%, 61,5% и 61,9%, соответствующих нормальных величин) достигали своих максимальных значений на 30 сутки исследования, а в лимфе (показатели КВ, КфВ, АЧТВ и АТ-III максимально снижались, составляя

64,6%, 68,7%, 66,8% и 82,5%, соответствующих нормальных величин) - через 2 месяца исследования. После чего все изученные показатели свертываемости лимфы стремились к соответствующим исходным значениям. Исследования активности печеночных ферментов также показали, что независимо от способа моделирования СД не только в крови, но и в лимфе активизируются печеночные ферменты такие, как АсАТ, АлАТ, ЛДГ и ГГТП.

У 23 кроликов III контрольной группы после моделирование аллоксанового СД на фоне проведение традиционной сахароснижающей терапии исследовали состояние лимфатического дренажа печени, а также свертываемости и ферментного состава крови и лимфы, в сравнительном аспекте. Результаты исследования показали, что проведение сахароснижающей терапии не способствовало нормализации показателей ферментного состава, свертываемости крови и лимфы, а также лимфатического дренажа печени. Хотя, в начале исследования обнаружены заметные гипокоагуляционные изменения, как в крови, так и в лимфе. В дальнейшем в обеих жидких средах по мере увеличения срока исследования появились явные признаки гиперкоагуляции, через 30 суток в крови, через 2 месяца исследования в лимфе. После достижения пика гиперкоагуляционных сдвигов у всех изученных показателей свертываемости крови и лимфы обнаружили обратную волну сдвигов. В результате этого изученные показатели свертываемости лимфы в основном нормализовались. Исключение составляли ТВ (превышало исходный уровень на 24,4%) и КВ (возрастала до 83,8% от исходного). А, в крови в результате обратных сдвигов поразителей свертываемости лимфы также, как и в крови стремились к соответствующему исходному показателю. При этом некоторые показатели свертываемости крови (АЧТВ, ТВ, АТ- III) нормализовались, а показатели КВ, КфВ и ПВ до конца исследования так и не доходили до соответствующего исходного уровня – составляли 76,8%, 87,6% и 84,8% от нормы ($p < 0,05$).

Благоприятное влияние сахароснижающей терапии на ферментную систему крови и лимфы наиболее выражено наблюдается при сравнении этих данных с данными полученными у кроликов с моделью аллоксанового СД без лечения (контроль-II). То есть, через 15 суток исследования у животных II контрольной группы в крови активность всех изученных ферментов значительно возрастала, а у контрольной группы животных только

активность АсАТ, АлАТ и ГГТП возрастали, превышая соответствующие исходные показатели всего на 20,9%, 67,8% и на 23,9% ($p < 0,05-0,001$).

Подытоживая анализ полученных данных вышеуказанных серии опытов можно заключить, что при сахарном диабете (моделированных различным способом) нарушается не только свертываемость крови и лимфы, но и возрастает активности печеночных ферментов на фоне угнетении лимфатического дренажа печени. По мере увеличения срока исследования выявленные сдвиги в свертываемости крови и лимфы, а также активность печеночных ферментов на фоне угнетении СЛО из грудного протока усугубляются. Проведение сахароснижающей терапии благоприятно действует на изученные показатели, как в крови, так и в лимфе. Однако через некоторое время выявленные сдвиги у контрольных (контроль-III) животных возобновляются, свертывающий потенциал в обеих жидких средах снова повышается, заметно угнетается лимфатический дренаж печени, на фоне повышении активности печеночных ферментов, со всеми вытекающими отсюда последствиями. Все это диктует о необходимости разработки адекватных методов коррекции выявленных нарушений в крови и лимфе, а также в лимфатическом дренаже печени.

Введение клексана. Результаты исследования показали, что введение клексана способствует весьма заметному усилению лимфатического дренажа печени. Об этом свидетельствует заметное увеличение СЛО из грудного протока, которая через 15 суток исследования превышала исходный уровень на 77,2%, а через 30 суток исследования она заметно снижалась до 131,9% от исходного ($p < 0,01$). В дальнейшем этот показатель продолжал снижаться, через 90 суток исследования даже снижался ниже нормы, составляя 68,2% исходного ($p < 0,001$). Таким образом, результаты исследования показали, что включение в комплекс сахароснижающей терапии клексана способствует усилению оттока лимфы из грудного протока. Однако, через месяц исследования СЛО из грудного протока начинает падать, через 90 суток исследования снижается ниже нормы. При этом показатели свертываемости крови и лимфы изменились сопряженно. Применение клексана способствовало к заметным гипокоагуляционным изменениям начиная с 15 суток исследования, как в крови, так и в

лимфе (наиболее выраженные в крови). В дальнейшем в обеих жидких средах гипокоагуляционные сдвиги постепенно спадают, показатели свертываемости стремятся к соответствующим исходным величинам. Нормализация изученных показателей свертываемости крови и лимфы наблюдались в основном в течение 4 месяцев. Наиболее «увереннее» это произошло в лимфе, а в крови некоторые показатели (ТВ и АТ- III были больше соответствующего исходного показателя на 13,6% и на 21,5%) сохраняли умеренно выраженные гипокоагуляционные сдвиги, некоторые показатели (КВ, АЧТВ и ФА) снижались до нормы, а некоторые показатели (КфВ и ПВ) снижались даже ниже нормы, соответственно на 19,0% и 11,5% ($p < 0,05$). Включение в сахароснижающую терапию клексана благоприятно действовало на ферментный состав крови и печеночной лимфы. Так, через 15 суток исследования в лимфе как и в крови заметно возрастали активность печеночных ферментов таких, как АсАТ, АлАТ, ЛДГ и ГГТП превышая соответствующие исходные величины на 23,2%, на 36,7%, на 26,3% и на 17,3% на фоне весьма выраженном усилении лимфатического дренажа печени. Этим и отличались от сдвигов у группы животных, у которых после моделирование аллоксанового СД сахароснижающая терапия проводилась без применения клексана ($p < 0,05-0,001$). Такая динамика изученных ферментов сохранялась в течение всего опыта. Так, к концу исследования АсАТ и АлАТ значительно возрастали, превышая соответствующие исходные данные в лимфе более, чем в 2,3 и в 4,1 раза, а активности ЛДГ и ГГТП также возрастали, однако сравнительно меньше – превышали нормы на 37,4% и на 75,5%, соответственно ($p < 0,001$). Наиболее выраженные изменения активности печеночных ферментов в крови фиксировали у АлАТ (к концу исследование она увеличивалась более, чем 3,6 раза), а в лимфе у АлАТ (она увеличивалась более, чем в 4,0 раза).

Введение отвара цикория из флоры Азербайджана. Результаты исследования показали, что включение в комплекс сахароснижающей терапии отвара цикория из флоры Азербайджана у кроликов с моделью аллоксанового СД способствует улучшению лимфатического дренажа печени. Это выражалось в наших исследованиях заметным усилением через 15 суток исследования оттока лимфы из ДГП, превышая нормы на 35,0%) ($p < 0,001$). Такая динамика СЛО из грудного протока сохранялась в течение

месяца исследования, превышая нормы на 45,0% ($p < 0,001$). Сравнение полученных данных выявило, что между сдвигами показателей свертываемости крови и лимфы существует взаимосвязь. То есть с самого начала исследования в обеих жидких средах (кровь, лимфа) фиксировались гипокоагуляционные сдвиги. Хотя имело место и отдельные различия – через 15 суток исследования АЧТВ в крови возрастала на 28,8%, а в лимфе не подвергалась к существенным изменениям – была в пределах исходного уровня или наоборот ПВ в крови не подвергалось к существенным изменениям - было в пределах нормы, а в лимфе возрастала, превышая норму на 21,5%. В дальнейшем в обеих жидких средах все показатели свертываемости стремились к соответствующим исходным уровням. Сравнение этих данных с динамикой СЛО из грудного протока показали, что появление в крови и лимфе гипокоагуляционных сдвигов сопровождается усилением лимфатического дренажа печени, уменьшением гипокоагуляционных сдвигов по мере увеличения срока исследования, уменьшением СЛО из грудного протока. Отвар цикория также благоприятно действовало на ферментный состав крови и лимфы. В отличие от контрольных данных заметное повышение активности изученных ферментов наблюдается, в основном начиная через 15 суток исследования. При этом активность АлАТ превышала нормы более, чем в 4,9 раза, АсАТ – более, чем в 2,2 раза, ГГТП – на 52,7% ($p < 0,01 - 0,001$). Суммируя представленные выше данные можно прийти к заключению, что применение отвара цикория благоприятно действует не только на свертываемость, заметно уменьшая готовность к тромбообразованию в крови и лимфе, а также усиливая лимфатический дренаж печени благоприятно влияет на активность печеночных ферментов. Если учесть, что отвар цикория из флоры Азербайджана помимо гепатопротекторного эффекта обладает и умеренно выраженным сахароснижающим эффектом, то становится ясным весьма заметное улучшение общего состояния подопытных кроликов, получавших в комплекс сахароснижающей терапии отвара цикория из флоры Азербайджана.

Совместное введение клексана и отвара цикория из флоры Азербайджана. Результаты исследования показали, что введение клексана с отваром цикория способствует весьма выраженному улучшению лимфатического дренажа печени. О чем свидетельствует

заметное увеличение (начиная с 15 суток исследования) СЛО из грудного протока, превышая исходный уровень на 66,7% ($p < 0,001$). Такая динамика сохранялась и в последующем периоде исследования, СЛО из грудного протока ещё больше увеличилась, превышая исходный показатель на 95,2% ($p < 0,001$), а затем она постепенно уменьшалась (в течение трех месяцев) до нормы. Наиболее выраженные гипокоагуляционные сдвиги в обеих жидких средах (кровь и лимфа) также фиксированы в раннем (через 15 суток) периоде исследования. Однако начиная с 30 суток исследования в обеих средах (кровь, лимфа) наблюдалось обратная волна сдвигов. Все изученные показатели стремились к соответствующей исходной величине. Такая динамика сдвигов сохранялась в течение всего наблюдения, до нормализации изученных показателей не только в крови, но и в лимфе. Хотя, были и исключения, показатели ПВ и ФА лимфы несмотря на то, что также стремились к соответствующей исходной величине - максимально снижались, однако до 126,8% и до 117,4% от соответствующего исходного уровня ($p < 0,05$). Следует добавить, что при включении в комплекс сахароснижающей терапии в течение всего периода исследования ни в крови, ни в лимфе не были выявлены маркеры активации внутрисосудистого свертывания.

Результаты настоящего исследования показали, что включение в комплекс сахароснижающей терапии клекуса с отваром цикория благоприятно действовало на активность печеночных ферментов в крови. Так, через 15 суток исследования в обеих жидких средах (кровь, лимфа) активность АлАТ и АсАТ незначительно возрастает, а активность ЛДГ и ГГТП не подвергались к заметным изменениям. Следует отметить, что динамика других показателей были одинаковы – все изученные показатели как в крови, так и в лимфе заметно возрастали. Исключение составляла ГГТП, активность которой через 2 месяца исследования снова снижалась и достигала исходного уровня. В последующем периоде исследования динамика некоторых показателей (АлАТ и АсАТ) сохранялась – активность указанных ферментов возрастали, превышая нормы на 83,6% и на 61,4%, соответственно ($p < 0,001$). А активность ЛДГ снижалась до нормы, активности ГГТП снова возрастала, превышая норму на 42,8% ($p < 0,01$). В дальнейшем активности ЛДГ и ГГТП как и в крови были в пределах нормы, а активности АлАТ и АсАТ несмотря на то, что

снижались но не до соответствующих исходных уровней – были больше нормы на 27,0% и на 61,4%, соответственно ($p < 0,05-0,01$). Таким образом, результаты наших исследований показали, что включение в комплекс сахароснижающей терапии клексана совместно с отваром цикория из флоры Азербайджана не только благоприятно действует на лимфатический дренаж печени и свертываемость крови и лимфы, но и благоприятно действует на морфофункциональные состояние печени. О чем свидетельствует заметное снижение печеночных ферментов у данной группы животных в крови и лимфе.

Подытоживая вышеизложенное можно заключить, что для получения наиболее рационального лечебного эффекта целесообразно включить в комплекс сахароснижающей терапии противотромботические и гепатопротекторные фитопрепараты лимфотропного действия.

В Ы В О Д Ы :

1. Несмотря на различные способы, моделирование экспериментального сахарного диабета сопровождается повышением свертывающего потенциала не только в крови, но и в лимфе на фоне весьма выраженной активации печеночных ферментов, таких как АлАТ, АсАТ, ЛДГ и ГГТП. По мере увеличения срока наблюдения выявленные сдвиги усугубляются, появляются маркеры внутрисосудистого свертывания – РКМФ и ПДФ, весьма значительно угнетается лимфатический дренаж печени, которое проявилось в наших исследованиях в виде уменьшения СЛЮ из грудного протока до 55,0% от исходного ($p < 0,001$).

2. Проведение традиционной сахароснижающей терапии у кроликов с моделью аллоксанового СД способствовало некоторому улучшению изученных показателей как в крови, так и в лимфе в раннем периоде исследования. Однако, начиная с двух месяцев исследования, в крови и лимфе возобновляются гиперкоагуляционные сдвиги, с появлением маркеров внутрисосудистого свертывания и весьма выраженным повышением активности печеночных ферментов. При этом заметно нарушается и лимфатический дренаж печени - СЛЮ из грудного протока уменьшается до 73,6% от исходного ($p < 0,001$).

3. Сравнительный анализ полученных данных выявила четкую взаимосвязь между свертыванием крови и лимфы с одной стороны, и

лимфатическим дренажом печени с другой. Активация внутрисосудистого свертывания крови и лимфы приводило в наших исследованиях, в конечном счете, к нарушению лимфатического дренажа печени. Все это сопровождалось с нарушением функционального состояния гепатоцитов - весьма выражено повышались активности таких печеночных ферментов как АлАТ, АсАТ, ЛДГ и ГГТП

4. Проведение сахароснижающей терапии в комплексе с настоем цикория из флоры Азербайджана у кроликов с моделью аллоксанового СД способствовало весьма заметному снижению активности изученных печеночных ферментов по сравнению с контрольными показателями. При этом наблюдалось и умеренно выраженное уменьшение свертывающего потенциала крови и лимфы с усилением СЛО из грудного протока. Маркеры внутрисосудистого свертывания – РКМФ и ПДФ, появились в крови и лимфе, начиная с третьего месяца исследования.

5. Включение в комплекс сахароснижающей терапии клексана у кроликов с моделью аллоксанового СД предотвращало внутрисосудистую активацию свертываемости в крови и лимфе на фоне весьма выраженном улучшении лимфатического дренажа печени (СЛО из грудного протока превышала нормы на 77,1%). Однако через три месяца исследования в крови и лимфе фиксированы маркеры внутрисосудистого свертывания и тенденция к ухудшению лимфатического дренажа печени, а также снижения степени выраженности активизации печеночных ферментов по сравнению с контрольными показателями.

6. Совместное применение клексана и настоя цикория из флоры Азербайджана в комплексе с сахароснижающей терапии у кроликов с моделью СД предотвращало внутрисосудистую активацию свертываемости как в крови, так и в лимфе на фоне весьма выраженном улучшении лимфатического дренажа печени – СЛО из грудного протока превышала нормы на 95,1% ($p < 0,001$). В течение всего опыта не появились маркеры внутрисосудистого свертывания (РКМФ и ПДФ) ни в крови, ни в лимфе. При сопоставлении полученных данных выяснилось, что улучшалось и функциональное состояние печени, то есть, как активности печеночных ферментов, как в крови, так и в лимфе у данной опытной группы животных были гораздо меньше, чем у контрольных животных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Активация внутрисосудистого свертывания крови и лимфы с последующим нарушением лимфатического дренажа печени играет важную роль в патогенезе печеночных осложнений при СД

2. Включение в комплекс сахароснижающей терапии клексана или настоя цикория из флоры Азербайджана предотвращает внутрисосудистую активацию свертываемости крови и лимфы с последующей стимуляцией лимфатического дренажа печени. Все это положительно сказывалось на активности печеночных ферментов

3. Для получения рационального терапевтического эффекта целесообразно совместное применение клексана и настоя цикория из флоры Азербайджана в комплексе с сахароснижающей терапией СД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Şəkərli diabet zamanı qan və limfanın laxtalanması və lipidlərin peroksidləşməsinin fəallaşması, onların korreksiyası./Ə.Əliyevin 115 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2012, s.94-95. (Həmmüəlliflər: Məmmədov Y.C., Əliyev M.X., Quliyeva Ə.Ə., Nəcəyeva S.İ., Qafarova Z.Ə.)

2. Ферментный состав крови и лимфы при сахарном диабете// Аллергология и иммунология, Нью Йорк, 2012, т.13, №1, с.133. (Соавторы: Мамедов Я.Д., Алиев М.Х., Алиев С.И., Самедова С.А., Тальшинская М.Б., Гафарова З.Э.)

3. Активность печеночных ферментов в крови и лимфе при экспериментальном сахарном диабете.//Аллергология и иммунология, 2013, т.14, №1, с. 56-57. (Соавторы: Мамедов Я.Д., Алиев М.Х., Алиев С.И., Самедова С.А., Тальшинская М.Б., Ибрагимова Д.Ш.)

4. Eksperimental şəkərli diabet zamanı qan və limfanın damardaxili laxtalanmasının qaraciyər çatışmazlığının inkişafında rolu/ В.М. Ашировун 70 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları. Bakı, 2013, s. 326. (Həmmüəlliflər: Məmmədov Y.C., Əliyev M.X., Nəcəyeva S.İ., Səfərləyeva L.X.)

5. Морфофункциональное состояние печени при сахарном диабете и современные принципы лечебно-профилактических мероприятий//Здоровье. Баку, 2014, №4, с.7-14. (Соавтор: Мамедов Я.Д.)

6. Патогенетические механизмы нарушения лимфатического дренажа печени и свертываемость лимфы при экспериментальном сахарном диабете//Вестник хирургии Казахстана, 2014, 3(39), с.19-23

7. Ферментный состав лимфы и механизмы нарушения лимфатического дренажа печени при аллоксановом диабете// Терапевтический вестник, 2014, № 3(43), с.142-145. (Соавторы: Мамедов Я.Д., Алиев М.Х.)

8. Şəkərli diabet zamanı limfostimulyasiyanın qaraciyər fermentlərinin fəallığına təsiri// Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2014, №3, с40-44. (Həmmüəlliflər: Məmmədov Y.C., Əliyev M.X.)

9. Влияние клексана на свертываемость лимфы и лимфатического дренажа печени при сахарном диабете//Здоровье, 2014, №4, с.123-130.

10. Патогенетическое значение изменений активности печеночных ферментов в лимфе из грудного протока при сахарном диабете/ Сборник Международной научной конференции, посвященной 95-летию кафедры анатомии человека Азербайджанского Медицинского Университета. Баку, 2014 , с.233-237.(Соавторы: Мамедов Я.Д., Алиев М.Х., Агамалиева У.Д., Бадалова А.Т.)

11. Лимфодренажная функция печени при моделировании аллоксанового сахарного диабета в условиях применения отвара цикория./Материалы XXI Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации// Сингапур, 2014, «Аллергология и иммунология», 2015, т.16, №3, с.291. (Соавторы: Мамедов Я.Д., Алиев М. Х., Панахи М.А., Алиева Д.Т., Гасымова В.Н., Сафаралиева Л.Х.)

12. Влияние клексана на ферментный состав лимфы и лимфатического дренажа печени при аллоксановом диабете //Здоровье. Баку, 2015, №1, с. 158-164.

SƏADƏT FƏXRƏDDİN qızı NİFTƏLİYEVA

**ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI QARACİYƏR
ÇATIŞMAZLIĞININ PATOGENEZİNDƏ LİMFADRENAJIN
POZULMALARI, ONLARIN KORREKSİYASI**

X Ü L A S Ə

Tədqiqat işinin əsas məqsədi eksperimental ŞD zamanı qan və limfanın damardaxili laxtalanmasını, qaraciyərin limfadrenajını və fermentlərinin fəallığını, onların qaraciyər pozulmalarının inkişafında rolunu öyrənməkdən, habelə adekvat korreksiya üsullarının işlənib hazırlanmasından ibarət olmuşdur. Eksperimentlər narkoz altında 155 dovşan üzərində aparılmışdır. Bizim tədqiqatlar üçün ŞD modellərindən hansının daha əlverişli olmasını aydınlaşdırmaq üçün 69 dovşan üzərində ŞD modeli streptozotosin, ditizon və alloksan yeritməklə yaradılmışdır. Öldə olunan nəticələrin müqayisəli təhlili göstərdi ki, modelləşdirmə üsulundan asılı olmayaraq eksperimental ŞD zamanı tək-cə qan və limfanın damardaxili laxtalanması deyil, həm də qaraciyər fermentlərinin fəallığı artır və limfadrenaj pozulur ($p < 0,001$). Belə dəyişikliklər alloksanla modelləşdirilmiş ŞD zamanı daha aydın ifadə olunur. Nəzarət qrupuna daxil olan 23 dovşan üzərində ŞD modeli yaradıldıqdan sonra ənənəvi şəkərsalıcı terapiya aparılmışdır. Tədqiqatların nəticəsi göstərmişdir ki, ilk mərhələlərdə (tədqiqatın 15 və 30-cu günləri) qan və limfanın damardaxili laxtalanması və qaraciyər fermentlərinin fəallığı yaxşılaşır, qaraciyərin limfadrenajı sürətlənir. Lakin, belə müalicənin tədqiq edilən göstəricilərə əlverişli təsiri qısamüddətli olmuşdur. Bir qədər vaxt keçdikdən sonra qan və limfanın damardaxili laxtalanması, habelə qaraciyər fermentləri yenidən fəallaşmış, limfadrenaj zəifləmişdir. Lakin müalicə kompleksinə kleksan və Azərbaycan florasına aid olan kəsmi bitkisinin bişməsinin əlavə edilməsi həm qan və limfanın damardaxili laxtalanmasının qarşısını almaqla, həm də qaraciyər fermentlərinin fəallığını zəiflətməklə daha əlverişli təsir göstərmişdir. Bu zaman qaraciyərin limfadrenajı da xeyli yaxşılaşmışdır. Daha rəşional terapevtik effekt kleksan və kəsmi bitkisinin bişməsindən birgə istifadə edilərməsi zamanı müşahidə edilmişdir.

SAADAT FAXRADDIN NIFTALIYEVA

BREACH OF LYMPHODRAINAGE IN THE PATHOGENESIS OF HEPATIC FAILURE, THEIR CORRECTION IN DIABETES

SUMMARY

The aim of this research was to investigate the activity of liver enzymes, coagulability of blood and lymph and lymphatic drainage of the liver and their role in the occurrence of hepatic impairment in experimental diabetes, the development of adequate methods for correction of revealed violations. Experiments were performed on 155 rabbit, under general anesthesia. In order to identify the most rational method of simulation for our diabetes research in 69 rabbits model of DM was reproduced in various ways - the introduction of streptozotocin, alloxan and dithizone. The comparative analysis of obtained data revealed that irrespective of the method, simulation DM leads to the activation not only intravascular coagulation of blood and lymph, but also the hepatic enzymes and inhibition of lymphatic drainage of the liver ($p < 0,001$). All of this clearly traced in the simulation alloxan DM. In 23 rabbits of the control group performed the traditional sugar reducing therapy. The study results showed that during the early periods (15 and 30 hours) research coagulability of parameters and enzyme composition of blood and lymph is improved even amplifies hepatic lymph drainage. However, all of this had short-term character. After some time, intravascular coagulation and liver enzymes in the blood and lymph again activates, lymph and hepatic drainage oppressed. However, the inclusion of Clexane and decoction of chicory from the flora of Azerbaijan prevented the intravascular activation of blood and lymph, noticeably decreased the activity of liver enzymes and increased the lymphatic drainage of the liver. In order to obtain a rational therapeutic effect is indicated to include jointly clexane and decoction of chicory from the flora of Azerbaijan into the complex of traditional hypoglycemic therapy of alloxan DM.

Список сокращений

АлАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспаратаминотрансфераза
АТ-III	- антитромбин–III
АТФ	- аденозин трифосфат
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранение
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ГЛП	- грудной лимфатический проток
ДГП	- дренированный грудной проток
КВ	- каолиновое время
КГ	- контрольная группа
КфВ	- кефалиновое время
КцФ	- концентрация фибриногена
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
ФА	- фибринолитическая активность

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 688. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCA
SƏHİYYƏ

BƏLƏKASININ
RƏLİYYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

SƏADƏT FƏXRƏDDİN QIZI NİFTƏLİYYEVA

**ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI QARACİYYƏR
ÇATIŞMAZLIĞININ PATOGENEZİNDƏ LİMFADRENAJIN
POZULMALARI, ONLARIN KORREKSİYASI**

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 – 2016