

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

ŞƏKƏRLİ DİABET ZAMANI POLİORQAN ÇATIŞMAZLIĞININ PATOGENEZİNDƏ ENDOTELİAL DİSFUNKSİYA VƏ LİMFADRENAJIN POZULMA MEXANİZMLƏRİ, ONLARIN KORREKSİYASI.

İxtisas: 3205.01 - Daxili xəstəliklər
3243.01 - Patoloji fiziologiya

Elm sahəsi: Tibb
İddiaçı: **Aytən Yaqub qızı Məmmədzadə**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsini
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

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

Bakı – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya, I Daxili xəstəliklər kafedralarında və Tədris-Terapevtik klinikasında aparılmışdır.

Elmi məsləhətçi: Tibb elmləri doktoru, professor
Yaqub Ziyəddin oğlu Qurbanov

Elmi məsləhətçi: Əməkdar elm xadimi, tibb
elmləri doktoru, professor
Sabir Cahan oğlu Əliyev

Rəsmi opponentlər: Tibb elmləri doktoru, professor
Tamfira Tamerlan qızı Əliyeva
Tibb elmləri doktoru, professor
Faiq Qədir oğlu İslamzadə
Tibb elmləri doktoru, dosent
Eldar Mürsəl oğlu Hətəmzadə
Tibb elmləri doktoru
Rəşad Fərhad oğlu Şolan

Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən
Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya
Komissiyasının BED 2.27/1 Birdəfəlik Dissertasiya Şurası

Dissertasiya Şurasının sədri: Tibb elmləri doktoru, professor
Vəsadət Əli oğlu Əzizov

Dissertasiya Şurasının
elmi katibi: Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri: Tibb elmləri doktoru, professor
Əlihüseyn Alışan oğlu Hidayətov



İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM
Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMI KATIBI
Tibb elmləri doktoru, professor
Nazim Adli oğlu Pənahov
N.A. Adli 01.04.24
20 11

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Hal-hazırda şəkərli diabet (ŞD) xəstəliyi yaşlı insanlar arasında ölüm faizinə görə ürək-damar və onkoloji xəstəliklərdən sonra üçüncü yeri tutur. Piylənmənin və oturaq həyat tərzini keçirən insanların sayının artması nəticəsində dünyada şəkərli diabet xəstələrinin sayı durmadan artır. Beynəlxalq Diabet Federasiyasının məlumatına görə bütün dünyada böyüklər (20-79 yaş) arasında şəkərli diabet xəstələrinin sayı 537 milyona çatmışdır¹.

Xəstəliyin davamlı artması ilə yanaşı, patologiyanın törətdiyi ciddi fəsadlar nəticəsində əlillik də sürətlə artmışdır. Statistik məlumata görə hər 10-15 ildən bir şəkərli diabet xəstələrinin sayı iki dəfə artmış olur. Bu xəstəliyin sosial əhəmiyyəti ilk növbədə şəkərli diabet xəstələrinin həyat keyfiyyətinin dəyişməsi ilə əlaqədardır. Şəkərli diabetin hansı tipinə tutulmasından asılı olmayaraq, xəstə normal həyat səviyyəsini və həyat keyfiyyətini qorumaq üçün özündə stressə qarşı müqavimət, nizam-intizam, məsuliyyət kimi zəruri keyfiyyətləri inkişaf etdirməlidir. Bundan əlavə, onun öz xəstəliyi haqqında kifayət qədər məlumatı olmalı və ona nəzarət etməyi bacarmalıdır².

Şəkərli diabet xəstəliyinin əsas problemi damar ağırlaşmalarının yaranması və inkişafıdır. Zədələnmiş damarların ölçüsündən asılı olaraq, mikro- və makrovaskulyar dəyişikliklər ayırd edilir. Makroangiopatiyalar lokalizasiyasına və klinik inkişafına görə təsnif edilir.

-
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.

II tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə ürəyin işemik xəstəliyi, aşağı ətraf damarlarının ağır zədələnməsi, beyin damarlarının zədələnməsi əlilliyin və ölümün əsas səbəblərindən biri hesab olunur.

Makroangiopatiyaların 25%-i insultra və periferik damarların zədələnməsinə, 75%-i isə ürəyin işemya xəstəliklərinin inkişaf etməsinə səbəb olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, II tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə makroangiopatiyalarla bərabər mikroangiopatiyaların da müxtəlif formaları inkişaf edir. Bunlara nefropatiya, retinopatiya və s. patologiyalar aiddir². Xəstəliyin əmələ gəlmə müddəti ilə xronik damar ağırlaşmalarının inkişafı arasında düz mütənəsbilik mövcuddur. Bu da xəstəliyin klinik gedişini daha da ağırlaşdırır. II tip şəkərli diabeti olan xəstələrin ¼-də böyrək və göz damarlarının zədələnməsi, yarısında isə diabetik neyropatiya müşahidə olunur. II tip şəkərli diabetin müddəti, qlikemiyanın qeyri-adekvat korreksiyası, daim artan arterial hipertenziya (AH) və dislipidemiya əlamətləri klassik risk amilləri hesab olunur. Makro- və mikroangiopatiyaların yaranması endotelial disfunksiyanın erkən inkişafı ilə əlaqədardır³. Endotelial disfunksiya aterosklerozdan əvvələmələ gəlir və damar ağırlaşmalarının erkən təzahürü olmaqla, mühüm proqnostik marker hesab olunur.

Diabetik nefropatiya (DN) şəkərli diabeti olan xəstələrdə ən çox müşahidə olunan mikrovaskulyar ağırlaşmadır⁴. I tip diabetli xəstələrin təxminən 30%-də, II tip diabetli xəstələrin isə 40%-də müşahidə olunur.

-
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.

Diabetli xəstələrin böyrək mikrodamarlarında baş verən dəyişikliklər yumaqcıqların endotel hüceyrələrinin (YEH) zədələnməsinə, bazal membranın qalınlaşmasına, qlomerulyar mezangial matriksin proliferasiyasına və düyünlü qlomeruloskleroz ilə xarakterizə olunan diabetik nefropatiyaya səbəb ola bilər⁵. Son illərdə aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, xronik böyrək çatışmazlığının terminal mərhələsi 12-52% hallarda diabetlə əlaqədar olur.

Böyrək borucuqları ətrafında olan endotel hüceyrələrin və qlomerulyar endotel hüceyrələrin öyrənilməsi, onların bazal membranın selektivliyində və sidiyin filtrasiyasında böyük rol oynadığını sübut etmişdir⁵. Diabetik xəstələrdə DN inkişaf etdikcə, fenestralı endotel səthin tədricən azalması müşahidə oluna bilər. II tip ŞD olan xəstələrdə qlomerulyar endotel məsamələrin daralması, proteinuriyanın və yumaqcıqların filtrasiya sürətinin (YFS) azalması ilə sıx əlaqədardır.

Hiperqlikemiya və onun aralıq məhsulları prooksidantların artmasına, qlomerulyar endotel hüceyrələrin disfunksiyasına, proteinuriyaya və böyrək fibrozuna səbəb ola bilər⁶. Diabetik nefropatiya zamanı endotelial disfunksiya (ED) yalnız nefrosklerozun inkişaf sürətinə təsir etmir, həm də arteriyalardainkişaf edən struktur-funksional dəyişikliklərə başlanğıc verir. Tədqiqatlar vasitəsilə müəyyən edilmişdir ki, əgər böyrəyin funksiyası pozularsa, angiotenzin-aldosteron sisteminin reseptorlarının (AASR) hiperaktivləşməsinə səbəb olur⁷. Hiper- və dislipidemiya, hipertoniya, anemiya, oksidləşdirici stress və s. risk amilləri

-
5. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J EndocrinolMetab.* 2017;1(2):1–3
 6. Reidy, K., Kang H.M., 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

proapoptozun və damar hipoksiyası proseslərinin işə düşməsinə səbəb olur⁶. ŞD zamanı qlikozilləşmənin son məhsulları (QSM) və oksigenin aktiv formaları (OAF) artdığı üçün ağ qan hüceyrələri fəallaşır və damarların endotel hüceyrələrində nüvə amilinin (NA-κB) transkripsiyası artır^{8,9}.

Tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, hiperqlikemiya zamanı nüvə amili-κB həm də hüceyrədaxili adheziya-1 molekullarının (HDAM-1) sintezini artırır¹⁰.

Deməli, hiperqlikemiya zamanı damarın adheziya molekulu-1 (DAM-1) ilə hüceyrədaxili adheziya molekulu 1 (HDAM-1) bir-biri ilə əlaqəlidir. Statistik məlumatların nəticələrinə görə də böyrəklərin zədələnməsi zamanı qanda dövr edən DAM-1 ilə HDAM-1 arasında birbaşa əlaqənin olduğu qeyd edilir. Böyrək zədələnməsi olmayan xəstələrlə müqayisədə diabetik nefropatiyası olan xəstələrdə bu məhsulların artması bununla izah olunur. Proteinuriyanın müşahidə olunması, böyrək zədələnməsinin əsas göstəricilərindən biri hesab olunur. Proteinuriya zamanı qanda dövr edən DAM-1 artdığı üçün o, böyrəkləri zədələyən risk amilinə çevrilir.

DAM-1 proteinuriya prosesinə cavabdeh olduğu halda, HDAM-1 davamlı və uzunmüddətli mikroalbuminuriya ilə birbaşa əlaqələndirilir aqciqların endotelial hüceyrələri (YEH) arasında müxtəlif istiqamətli əlaqənin olduğu, bununla da T- hüceyrələrinin zədələnmə yerinə miqrasiyasının təmin edildiyi müəyyən edilmişdir⁷. Oksigenin reaktiv formasının (ORF) toplanması və müxtəlif azot oksidi sintazaların fəaliyyətinin modulyasiyasına səbəb

-
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

olan diasilqliserolun sintezi şəkərli diabeti olan xəstələrdə ED-in formalaşmasında aparıcı rol oynayır. Bu, nitrik oksid sintezinin (eNOS) ekspressiyası vasitəsilə NO sintezini dəyişdirir, damar tonusuna, keçiriciliyinə birbaşa təsir edir və nəticədə endotel disfunksiyasının inkişafına səbəb olur¹¹. Diabetik nefropatiyanın patogenezinə angiotenzin II vazokonstriksiyaya, iltihaba, oksidləşdirici stressə, hüceyrə disfunksiyasına, angiogeneze və fibroza səbəb olur. Bununla da ORF-in sintezini artırır və endotel hüceyrələrini birbaşa zədələyir.

Qlikozilləşmənin son məhsulları sərbəst aterosogen amillər hesab olunur. Onlar endotel hüceyrələrin keçiriciliyinin artmasına, qan hüceyrələrinin adheziyasının sürətlənməsinə və əzələ hüceyrələrinin proliferasiyasına səbəb olur. Diabetli xəstələrdə ED-in formalaşması subendotelial nahiyələrdə proteinlərin qlikozilləşməsinin son məhsullarının toplanması və sərbəst radikalların aktivləşməsi ilə əlaqədardır. Bu da öz növbəsində ASLP-ni oksidləşdirən superoksid anionlarının artması ilə müşayiət olunur^{12, 13}.

ASLP endoteldən keçdikcə oksidləşir və daha çox peroksidləşmiş və modifikasiya olunmuş aterosogen ASLP intimadan keçir. Onlar laxtalanma amilləri ilə qarşılıqlı əlaqədə olmaqla, endotelin zədələnmiş nahiyələrində monositlərin çökməsi prosesini sürətləndirərək, trombus əmələ gəlməsinə nəzarət edən molekulların aktivləşməsinə səbəb olur.

ŞD-in yuxarıda göstərilən patogenetik zəncirini nəzərə alaraq, qanda və daxili orqanların hüceyrələrində gedən lipid mübadiləsinin, lipidlərin peroksidli oksidləşməsinin (LPO) və antioksidant sisteminin göstəriciləri ilə əlaqəli olan ED-in öyrənilməsi çox aktual bir tədqiqat hesab olunur.

-
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
 12. Diaz-Coranguéz 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.

Qeyd edək ki, bu günə qədər diabetik angiopatiyanın patogenezi öyrənilərkən, əsasən qan sistemi tədqiq edilmiş, limfa sistemi isə alimlərin diqqətindən kənar qalmışdır. Bir çox orqanlara təsir edən və endotel borulardan (kapilyarlar və damarlar) ibarət olan limfa sistemi haqda, onun patoloji proseslərdə və laxtalanma, antikoagulyasiya, fibrinoliz sistemində baş verən dəyişikliklərdə rolu barədə ədəbiyyatda müəyyən qədər məlumatlar qeyd edilmişdir. Laxtalanma, əkslaxtalanma və fibrinoliz (LƏF) sistemi təkcə qanda deyil, həm də limfada öyrənilməyə başlanmışdır ^{14, 15}.

Hətta müəyyən ədəbiyyatlarda şəkərli diabetin müxtəlif ağırlaşmalarının patogenezinə limfa sisteminin aktiv iştirakının olduğu və limfotrop dərmanların qlükoza azaldıcı müalicə kompleksinə daxil edildiyi zaman terapevtik təsirin əhəmiyyətli dərəcədə artdığı da göstərilirdi. Lakin bu günə qədər limfa sisteminin endotelial hüceyrələrinin morfofunksional vəziyyətinin, LƏF sisteminin və limfanın lipid tərkibinin pozulmaları və şəkərli diabeti olan xəstələrdə damar ağırlaşmalarının inkişafında limfa drenajın pozulmasının rolu öyrənilməmiş olaraq qalır.

Yuxarıda qeyd edilən faktlar bir daha göstərir ki, müxtəlif orqanlarda baş verən diabetik damar ağırlaşmalarının patogenetik mexanizmlərini öyrənmək, erkən diaqnostika, profilaktika və müalicə üsullarını hazırlamaq üçün ED-in öyrənilməsi çox vacib olan məsələlərdən biridir. Qan damarlarındakı aterosklerotik dəyişikliklərin aradan qaldırılması ilə yanaşı, endotelial disfunksiyanın korreksiyasının aparılması da mütləqdir. Bu, şəkərlidiabet zamanı makro- və mikroangiopatiyaların qarşısının alınmasında yeni istiqamət kimi qəbul edilməlidir.

Tədqiqatın obyektı. Tədqiqat obyektı “Şinşilla” cinsindən olan dovşanlar və diabetik nefropatiyalı pasiyentlər olmuşdular.

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.

Tədqiqatın məqsədi. Eksperimental tədqiqatlar fonunda ED-in lipidlərin peroksidləşməsi, sitokinlərin statusu, qaraciyər fermentlərinin fəallığı və LƏF sistemi həm qan, həm də limfa sistemi ilə əlaqəli şəkildə öyrənilməkdir, həmçinin diabetik nefropatiası olan xəstələrdə ED-nı öyrənmək və onun korreksiya üsullarını işləyib hazırlamaqdır.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Şəkərli diabetin modelləşdirilməsi zamanı həm qanda, həm də limfada ED-nı, LPO-ni, sitokin statusunu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyini, LƏF sisteminin və lipid tərkibinin göstəricilərini öyrənmək.

2. Eksperimental şəkərli diabet fonunda qanda və limfada ED ilə LPO-in, sitokin statusunun, qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin, LƏF sisteminin əlaqəsini öyrənmək.

3. Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktını modelləşdirərkən ED-nı, qanda və limfada LPO-ni, sitokin statusunu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyini, LƏF sisteminin, lipid tərkibinin göstəricilərini, həmçinin toxumaların limfa drenajının vəziyyətini öyrənmək.

4. Eksperimental şəkərli diabet fonunda aşağı ətrafın və böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, qanda və limfada ED-nı, LPO-ni, sitokin statusunu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyini, LƏF sisteminin və lipid tərkibinin göstəricilərini öyrənmək.

5. Şəkərli diabetin müxtəlif damar ağırlaşmalarını modelləşdirərkən limfa toxumasının drenajı ilə ED-in göstəriciləri arasında olan əlaqəni öyrənmək.

6. Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, qlisiramın ED-ya, qanda və limfada lipid tərkibinin göstəricilərinə, LPO-nə, sitokinlərə, qaraciyər fermentlərinin aktivliyinə, LƏF sistemə təsirini öyrənmək.

7. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələləri olan xəstələrdə böyrəklərin funksional vəziyyəti ilə endotel zədələnməsinin markerləri arasındakı əlaqəni öyrənmək.

8. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində qanda ED-ni, lipidlərin tərkibini, sitokinləri, həmçinin bəzi arteriyasının endoteldən asılı olan və asılı olmayan vazodilatasiyasını və onların əlaqəsini öyrənmək.

9. Diabetik nefropatiyası olan xəstələrdə qlisiramı ümumi qəbul edilmiş əsas müalicə kompleksinə daxil etdikdən sonra ED-in, lipidlərin tərkibinin və böyrəklərin funksional vəziyyətinin göstəricilərini öyrənmək.

Tədqiqatın metodları: Tədqiqatımızın eksperimental hissəsində şəkərli diabet modelini yaratmaq üçün dovşanlara 100 mq/kg dozada alloksan monohidratın 5%-li məhlulu (MolWeight: 244,13) vena daxilinə yeridilir. Alloksan daxil etməklə şəkərli diabet modeli yaradılan bütün eksperimental dovşanlarda şəkərli diabetin inkişafına nəzarət edilərək, acqarına qlükometr (Sensio Lite Nova, Budapeşt-Macarıstan) vasitəsilə monitoring aparılır. 5, 15, 30,60 və 90 gündən sonra qanda olan qlükozanın miqdarı müəyyən edilir. Dovşanın döş limfa axacağından limfanı almaq üçün heyvan arxası üstə əməliyyat masasına bərkidilir. Əməliyyat narkoz altında aparılır. Döş sümüyünün dəstəyindən başlayaraq, orta xətt boyunca yuxarıya doğru 4-6 sm uzunluğunda dəri kəsiyi aparılır. ŞD modeli yaradıldıqdan sonra parametrləri müəyyən etmək üçün bütün heyvanlardan qan və limfa alınır. Qanda və limfada LƏF sisteminin, lipid mübadiləsinin, qaraciyər fermentlərinin, interleykin 4 (IL 4), interleykin 6 (IL 6), tumor nekrozu faktorunun (TNF-) və endotelial disfunksiyanın göstəricisi olan endotelin-1-in, damar endotelinin böyümə amilinin (DEBA), azot oksidinin (NO), C-reaktiv proteinin (CRP) göstəriciləri tədqiq edilir.

Eksperimental tədqiqatın növbəti mərhələlərində müxtəlif damar ağırlaşmalarını öyrənmək üçün 25 heyvan üzərində miokard infarktı, bud və böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelləri yaradıldı. Bu heyvan qruplarında damar ağırlaşmalarının müxtəlif modellərini yaratdıqdan sonra qanda və limfada yuxarıda göstərilən bütün göstəricilər müəyyən edildi.Şəkərli diabeti olan heyvanlarda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli (n=25) yaradıldıqdan sonra qlisiram preparatının təsir mexanizmi öyrənildi.

Tədqiqatımızın klinik hissəsində bütün xəstələrdə klinik, instrumental və laborator müayinələr aparıldı. Onlarda aparılan ümumi və biokimyəvi qan analizləri vasitəsilə kreatinin, sidik cövhərinin, sidik turşusunun, sistatin C-in və lipid spektrinin miqdarı təyin edildi. Əlavə olaraq, ED-ın göstəriciləri olan - En-1, NO, DEBA müəyyən edildi. Ultrasəs müayinəsi vasitəsilə bazu arteriyasında olan endoteldən asılı vazodilatasiya (EAVD) və endoteldən asılı olmayan vazodilatasiya (EAOVD) öyrənildi. Bazu arteriyasında EAVD-ni qiymətləndirmək üçün reaktiv hiperemiya əmələ gətirən test aparıldı. EAOVD isə nitroqliserin sınağı ilə müəyyən edildi.

Alınmış nəticələrin statistik təhlili zamanı bircinsi vahidlər qruplarını xarakterizə etmək üçün orta riyazi hesab (M), onların standart xətası (m) və orta dəyişmə diapazonu (min-max) müəyyən edildi. Göstəricilər arasındakı fərqi qiymətləndirmək üçün qeyri-parametrik metoddan - Mann-Whitney U testindən istifadə edilmişdir. İki qrupun müqayisəli təhlilinə yaş və cins kimi potensial amillər daxil edilmişdir. Tədqiqat qruplarında parametrlər arasındakı fərqlər $p < 0,05$ -də əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

Aralarındakı əlaqənin möhkəmliyinin göstəricilərinin hesablanması (korrelyasiya əmsalları) və bir əlamətin digərindəki dəyişikliklərdən asılılığının müəyyən edilməsi (reqressiya əmsalı) əsasında öyrənilən xüsusiyyətlərin asılılığının kəmiyyət xarakteristikası öyrənilmişdir. Dəyişənlər (göstəricilər) arasındakı korrelyasiyanı təhlil etmək üçün Spirmenin dərəcə korrelyasiya əmsalından (r) istifadə edilmişdir. Korrelyasiya qiymətlərinin şərhli: 0,2 - çox zəif, 0,2-0,5 - zəif, 0,5-0,7 - orta, 0,7-0,9 - güclü, 0,9 - çox güclü. Müqayisə edilən variasiya sıraları arasındakı fərqlər $p < 0,05$ səviyyəsində statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir. Alınan nəticələrin statistik təhlili fərdi kompyüterdə - Microsoft Excel elektron cədvəl redaktorunda aparılmış, nəticələr isə IBM SPSS Statistics proqramı vasitəsilə işlənmişdir.

Müdafiyyə təqdim edilən əsas müddəalar:

- Eksperimental şəkərli diabet zamanı endotel disfunksiya və həm qanda, həm də limfada lipidlərin peroksidləşməsi proseslərinin

pozulması, sitokin statusu, qaraciyər fermentlərinin funksional aktivliyi, LƏF sistemi, lipid tərkibinin göstəriciləri arasında patogenetik əlaqənin olması müşahidə olundu. Şəkərli diabet xəstəliyi inkişaf etdikcə, bu dəyişikliklərin maksimum səviyyəyə çataraq, daha aydın şəkildə təzahür etməsi müəyyən edildi. Limfada olan dəyişikliklərin, müəyyən fərqlə, qanda olan dəyişikliklər ilə bir istiqamətdə inkişaf etdiyi təsdiqləndi.

- Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaradarkən müəyyən edildi ki, damar fəsadının inkişaf dövrü artdıqca ED, LPO, sitokin statusu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyi, LƏF sistemi və lipidlərin tərkibinə aid olan göstəricilər daha çox pozulur və həm qanda, həm də limfada patologiyanın dərinləşməsi müşahidə olunur. Orqanizm və orqan səviyyəsində limfa drenajın pozulması baş verir. Döş limfa axacağında və ürəkdə limfa axınının sürəti azaldığı üçün orqanizm və orqan səviyyəsində limfa drenajın pozulması müşahidə olundu.
- Eksperimental şəkərli diabet fonunda həm aşağı ətrafın, həm də böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelinin yaradılması zamanı da endotel disfunksiyasının kəskinləşməsi müşahidə olundu. Bu pozulmaların lipidlərin peroksidləşməsi, sitokin statusu, qaraciyərin funksional aktivliyi, LƏF sistemi, lipid tərkibinin göstəriciləri ilə həm qanda, həm də limfada birbaşa əlaqəli olduğu aşkarlandı.
- Şəkərli diabetin müxtəlif damar ağırlaşmalarının (miokard infarktı, bud və böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması) modelləşdirilməsi zamanı müşahidə edilən toxumaların limfa drenajının pozulması qan sistemində endotel disfunksiyanı ağırlaşdıran mühüm amil hesab oluna bilər.
- Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelində limfotrop təsir göstərən qlisiramdan istifadə edilməsi endotel disfunksiyanın, həmçinin LPO-ində, sitokin statusunda, qaraciyər fermentlərinin funksional aktivliyinin və LƏF sisteminin göstəricilərində baş verən kəskin dəyişikliklərin qarşısını alır.

- DN olan xəstələrdə endotel funksiyasının pozulma dərəcəsi diabetik nefropatiyanın mərhələsindən asılıdır. Ən ağır dəyişikliklər III və IV mərhələlərdə müşahidə olunur. Bunu En-1-in, damar endotelinin böyümə amilinin konsentrasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artması sübut edir.
- DN-ın kompleks müalicəsində qlisiramdan istifadə olunması endoteldən asılı olan vazodilatasiyanı yaxşılaşdırır (xəstəliyin mərhələsindən asılı olaraq). Bu müalicə üsulunun diabetik nefropatiyanın I-III mərhələlərində böyrəklərin funksional vəziyyətinə daha yaxşı təsir göstərdiyi müşahidə edilir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

Apardığımız tədqiqatlar nəticəsində eksperimental şəkərli diabet fonunda lipidlərin peroksidli oksidləşməsi proseslərinin, sitokin statusunun, LƏF sisteminin, lipid tərkibinin göstəricilərinin qanda və limfada pozulması və bunun miokard infarktı kimi damar ağırlaşmaları ilə nəticələnən endotelial disfunksiyanın inkişafı müəyyən edildi. Miokard infarktı, böyrək və bud arteriyalarının bağlanması modelləri yaradıqdan sonra əldə edilən məlumatların müqayisəli təhlili göstərdi ki, eksperimental diabet fonunda yaranan damar ağırlaşmaları zamanı ED yalnız qanda deyil, limfada da müşahidə olunur. Toxumaların və orqanların limfa drenajının pozulması isə ED ağırlaşdıran əsas amil olub, ciddi fəsadların inkişafına səbəb olur.

Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra inkişaf edən ED-ni korreksiya etmək üçün qlisiramdan istifadə olunmuşdur. Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması zamanı qlisiramdan istifadə etdikdə, toxumaların limfa drenajının yaxşılaşması və ED-ın inkişafının qarşısının alınması müşahidə edilmişdir.

Ümumi qəbul edilmiş əsas müalicə kompleksinə qlisiramın da daxil edilməsi diabetik nefropatiyalı xəstələrin müalicəsinin effektivliyinin daha da artmasına səbəb olmuşdur.

İşin nəzəri və praktik əhəmiyyəti:

Şəkərli diabeti olan xəstələrdə diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində ED zamanı baş verən dəyişikliklər diabetik nefropatiyanın ağırlıq dərəcəsi ilə əlaqəlidir. Bu patologiyanın klinikasında damar pozulmalarının yalnız qanda deyil, limfada da inkişaf etdiyini nəzərə almaq lazımdır. Diabetik nefropatiyası olan xəstələrin müalicə kompleksinə limfaya təsir göstərən dərmanların daxil edilməsi, onların müalicəsinin effektivliyini artırır.

Diabetik nefropatiyası olan xəstələrin müalicəsi zamanı şəkər salıcı dərmanlar kompleksinə limfaya təsir göstərən qlisiramın daxil edilməsi, ED-in qarşısını alır və müalicənin effektivliyini artırır.

Dissertasiya işinin aprobasiyası: dissertasiyanın əsas nəticələri aşağıdakı elmi-praktik konfranslarda müzakirəyə təqdim edilmişdir: “6-cı Beynəlxalq Səhiyyə və Tibb Elmləri Konfransı” (Türkiyə, 2023), “1-ci Beynəlxalq Tətbiqi Elmlər Konqresi” (Paris, 2023), Azərbaycan Xalq Cumhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” (Bakı, 2018).

Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi 23 iyun 2023-ci il tarixində Azərbaycan Tibb Universitetinin “I Daxili xəstəliklər”, “II Daxili xəstəliklər”, “III Daxili xəstəliklər”, “Patoloji fiziologiya”, “Klinik farmakologiya” kafedralarının əməkdaşlarının birgə iclasında müzakirə olunmuşdur (protokol №1). Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BED 2.27/1 Dissertasiya Şurasının nəzdindəki Elmi Seminarın 28 fevral 2024-cü il 01 sayılı iclasında müzakirə edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin tətbiqi. Elmi-tədqiqat işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya, I Daxili xəstəliklər kafedrasında və Tədris-Terapevtik Klinikasının Nefrologiya şöbəsində tətbiq edilmişdir.

Tədqiqatın yerinə yetirildiyi təşkilatın adı: Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya və I Daxili xəstəliklər kafedrası, Tədris –Terapevtik Klinikası.

Çap olunmuş elmi işlər: dissertasiyanın əsas müddəaları 29 elmi əsərdə (17 məqalə və 12 tezis) öz əksini tapmışdır.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu: Dissertasiya işi 300 kompyuter səhifəsində çap olunaraq,təqdim edilmişdir (323538 işarə: titul səhifəsi - 568, mündəricat - 3983, giriş - 22174, I fəsil - 87282, II fəsil - 34033, III fəsil - 37501, IV fəsil – 62544,V fəsil – 15960, VI fəsil – 15594, VII fəsil – 9055, nəticələr – 2711, işin elmi əhəmiyyəti – 1109, işin praktik əhəmiyyəti 583, nəticə – 162 qısaldılmış sözlərin siyahısı). Dissertasiya işi 35 cədvəl və 40 şəkildə təsvir edilmişdir. Biblioqrafiya 7 yerli və 297 xarici ölkələrdən olan müəlliflərin çap elədikləri 304 mənbədən ibarətdir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Aparadığımız tədqiqatlar klinik və eksperimental hissələrdən ibarət olmuşdur.

Təcrübələr hər iki cinsdən olan, çəkisi 2,5-3,0 kq olan 136 baş şinşilla dovşanları üzərində aparılmışdır. Təcrübə üçün lazım olan bütün cərrahi əməliyyatlar ümumi narkoz altında aparılmışdır. Narkoz kimi vena daxilinə yeridilmiş ketamin (8 mq/kq) və difenhidramin (0,15ml/kq 1%-li məhlul) məhlullarından istifadə edilmişdir. Tədqiqatlarımızda şəkərli diabet modelini yaratmaq üçün dovşanlara 100 mq/kq dozada alloksanın 5%-li sulu məhlulu vena daxilinə yeridilmişdir. Alloksan vasitəsilə şəkərli diabet modeli yaradılmış eksperimental dovşanlarda şəkərli diabetin inkişafının müntəzəm dinamik monitorinqi aparılmış, 5, 15,30,60 və 90-cı günlərdə qlükometrdən (Sensò Lite Nova, Budapeşt-Macarıstan) istifadə etməklə acqarına qanda qlükozanın miqdarı müəyyən edilmişdir. Dovşanın döş limfa axacağından limfa almaq üçün heyvan arxası üstə pəncələri və yuxarı çənəsi ilə çiyin bıçaqlarının altına qoyulmuş yastıqla əməliyyat masasına bərkidilmişdir. Əməliyyat anesteziya altında aparılmışdır. Döş sümüyünün dəstəyindən başlayaraq yuxarıya doğru, orta xətt boyunca 4-6 sm uzunluğunda dəri kəsiyi aparılmışdır. Şəkərli diabet modeli yaradılmış bütün heyvanlarda LƏF sisteminin parametrlərini müəyyən etmək, lipidlərin peroksidləşmə göstəricilərini, lipidlərin tərkibini, qaraciyər fermentlərini, iltihablehinə- və əleyhinə olan

sitokinləri öyrənmək üçün qan və limfa toplanmışdır. İnterleykin 4 (IL 4), interleykin 6 (IL 6), tumor nekrozu faktoru (TNF-alfa), həmçinin endotelin disfunksiyasının göstəriciləri olan endotelin-1 (EN-1), damar endotelinin böyümə amili (DEBA), azot oksidi (NO), C-reaktiv zülal (CRP) öyrənilmişdir.

Eksperimental tədqiqatın növbəti mərhələsində müxtəlif damar ağırlaşmalarının modelləri yaradılmışdır. Bu məqsədlə 25 heyvan üzərində müvafiq olaraq miokard infarktı, bud və böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelləri yaradılmışdır. Damar ağırlaşmalarının müxtəlif modellərini yaratdıqdan sonra bu heyvan qruplarının qanında və limfasında yuxarıda göstərilən bütün göstəricilər öyrənilmişdir.

Bundan əlavə, ŞD fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratmaq üçün istifadə olunan bir qrup heyvanda (n=25) qlisiram preparatının təsiri öyrənilmişdir.

Tədqiqatın klinik hissəsində yaşı 25-60 arasında olan 120 diabetik nefropatiyası olan xəstə müayinə olunmuşdur. Onlardan 60-ı qadın (50%), 60-ı isə kişi (50%) olmuşdur. Tədqiqat DN-in I-IV mərhələləri olan xəstələr üzərində aparılmışdır. Diabetik nefropatiyanın mərhələləri DN-in təsnifatına uyğun olaraq müəyyən edilmişdir. Tədqiqata daxil olan bütün xəstələr ümumi klinik, instrumental və laborator müayinələrdən keçmişlər. Onlarda kreatinin, sidik cövhərinin, sidik turşusunun, sistatin C-in, lipid spektrinin, IL 6, IL 10-un, TNF-alfanın miqdarının öyrənilməsi də daxil olmaqla ümumi, eləcə də biokimyəvi qan testləri aparılmışdır. Bundan əlavə, ED-1 əks etdirən göstəricilər müəyyən edilmişdir (En-1,NO). Endoteldən asılı vazodilatasiya (EAVD) və endoteldən asılı olmayan vazodilatasiya (EAOVD) ultrasəs müayinəsi vasitəsilə tədqiq edilmişdir. EAVD-ni qiymətləndirmək üçün reaktiv hiperemiyaya səbəb olan sınaqdan, EAOVD-ni öyrənmək üçün isə nitroqliserin sınağından istifadə edilmişdir.

Alınmış nəticələrin statistik təhlili zamanı vahidlər qruplarını xarakterizə etmək üçün orta hesab (M), onların standart xətası (m) və orta dəyişmə diapazonu (min-max) müəyyən edilmişdir. Göstəricilər arasındakı fərqi qiymətləndirmək üçün qeyri-parametrik metoddan -

Mann-Whitney U testindən istifadə edilmişdir. İki qrupun müqayisəli təhlilinə yaş və cins kimi potensial amillər daxil edilmişdir. Tədqiqat qruplarında parametrlər arasındakı fərqlər $p < 0,05$ -də əhəmiyyətli hesab edildi.

Aralarındakı əlaqənin möhkəmliyinin göstəricilərinin hesablanması (korrelyasiya əmsalları) və bir xarakteristikanın digərindəki dəyişikliklərdən asılılığının müəyyən edilməsi (reqressiya əmsalı) əsasında öyrənilən xüsusiyyətlərin asılılığının kəmiyyət xarakteristikası təqdim edilmişdir. Dəyişənlər (göstəricilər) arasındakı korrelyasiyanı təhlil etmək üçün Spearmanın dərəcə korrelyasiya əmsalından (r) istifadə edilmişdir. Korrelyasiya qiymətlərinin şərh: 0,2 - çox zəif, 0,2-0,5 - zəif, 0,5-0,7 - orta, 0,7-0,9 - güclü, 0,9 - çox güclü. Müqayisə edilən variasiya sıraları arasındakı fərqlər $p < 0,05$ səviyyəsində statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir. Alınan nəticələrin statistik işlənməsi fərdi kompüterdə - Microsoft Excel elektron cədvəl redaktorunda aparılmış və nəticələr IBM SPSS Statistics proqramı vasitəsilə hesablanmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Eksperimental tədqiqatların nəticələri

25 heyvanda alloksan diabetinin modelləşdirilməsindən sonra qan və limfa tədqiq edilmiş, limfa axınının sürəti öyrənilmişdir. Diabetin modelləşdirilməsi zamanı qanda ED-in göstəriciləri olan En-1, NO və Villibrand amilinin daha çox dəyişikliklərə məruz qaldığı müşahidə edildi. Belə ki, 5 günlük tədqiqatdan sonra ən çox nəzərəçarpan dəyişikliklər En-1 ilə əlaqədar oldu. ŞD xəstəliyini modelləşdirdikdən sonra endotelin-1 normadan 62,5% ($p < 0,001$) çox artmışdır. Bu dəyişiklik tədqiqatın sonuna qədər davam etmişdir. Tədqiqatın sonunda qanda En-1-in miqdarının 3,2 dəfədən çox artdığı müşahidə olunmuşdur ($p < 0,001$). Dəyişikliklərin eyni dinamikası ED-in başqa bir göstəricisini – Villibrand amilini (VA) də öyrənərkən müşahidə edilmişdir. VA- nin tədqiq edilməsi göstərdi ki,

təcrübədən 5 gün sonra qanda VA-nin miqdarı bir qədər (18,0%) artır. Təcrübə boyu belə dinamikanın saxlanması qanda VA-nın miqdarının 158,4%-ə qədər artmasına səbəb oldu ($p < 0,001$). Qeyd etmək lazımdır ki, bu fonda qanda NO-un miqdarı isə əksinə olaraq, tədricən azalmağa başladı və tədqiqatın sonunda - 63,8% -ə ($p < 0,001$) çatdı.

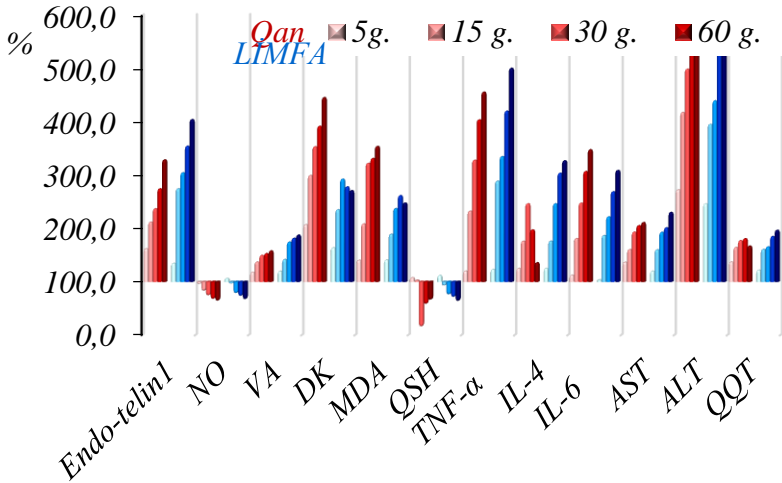
Şəkərli diabetin modelləşdirilməsindən sonra qanda sitokin statusunun göstəricilərinin öyrənilməsi də dəyişikliklərin olduğunu aşkar etdi. Həm iltihabəleyhinə, həm də iltihabəleyhinə olan sitokinlərin miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə artması müşahidə edildi. Belə ki, modelləşdirmədən 5 gün sonra qanda TNF- α , IL-4 və IL-6 miqdarının müvafiq olaraq 20,5%, 25,5% və 13,6% artması ($p < 0,05-0,001$) qeyd edildi. Belə bir vəziyyət tədqiqatın sonrakı günlərində də davam etmişdir. Modelləşdirmənin 30-cu günündə TNF- α , IL-4 və IL-6 miqdarı müvafiq olaraq 3,2 dəfə ($p < 0,001$), 2,4 dəfə ($p < 0,001$) və 2,5 dəfə ($p < 0,001$) artmışdır. Tədqiqatın sonrakı dövrlərində TNF- α və IL-6-ın miqdarı artmaqda davam etmişdir. 60 və 90-cı günlərdə isə ilkin səviyyədən müvafiq olaraq 4,5 dəfə və 3,5 dəfə yüksək olmuşdur ($p < 0,001$). IL-4-ün miqdarca dəyişməsi bir qədər fərqli olmuşdur. Tədqiqatın 30-cu günündən başlayaraq, TNF- α və IL-6-dan fərqli olaraq, IL-4-ün miqdarı əksinə azalmağa başlamış və 60 gündən sonra ilkin vəziyyətdən demək olar ki, 97,8% az olmuşdur ($p < 0,001$), lakin 90-cı gündə ilkin göstəricidən 36,2% ($p < 0,001$) çox olmuşdur.

Şəkərli diabet modelini yaratdıqdan sonra limfadakı ED göstəricilərinin də dəyişikliklərə məruz qaldığı müşahidə edildi. Alloksanın 5%-li məhlulunun tətbiqindən sonra 5 gün ərzində endotelin -1 miqdarının ilkin göstərici ilə müqayisədə 35,4% ($p < 0,01$) artdığı aşkar edildi. Eyni dinamika Villibrand amilində də müşahidə edilmişdir. LPO göstəriciləri tədqiqatın 5-ci günündən sonra ən əhəmiyyətli dəyişikliklərə məruz qalmışdır. Tədqiqatın 5-ci günündən başlayaraq sitokinlərdə nəzərəcarpacaq dəyişikliklər qeyd edildi: TNF- α və IL-4 miqdarı ilkin vəziyyətdəki müvafiq göstəricilərlə müqayisədə 23,5% və 25,5% artmış və tədqiqatın

sonunda bu göstəricilər müvafiq olaraq 5,5 dəfə, 3,2 dəfədən çox olmuşdur ($p < 0,001$).

Beləliklə, tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, şəkərli diabetin modelləşdirilməsi fonunda ED göstəricilərində, eləcə də qanda LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyində əhəmiyyətli dəyişikliklər baş vermişdir.

Qan və limfada ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərini müqayisə edərkən məlum oldu ki, dovşanlarda diabetin modelləşdirilməsi qan və limfada tədqiq olunan göstəricilərdə bir istiqamətli dəyişikliklərə səbəb olur. Şəkil 1-də təqdim olunan qandakı və limfadakı göstəricilərin qrafik təsviri də bunu aydın şəkildə sübut edir.

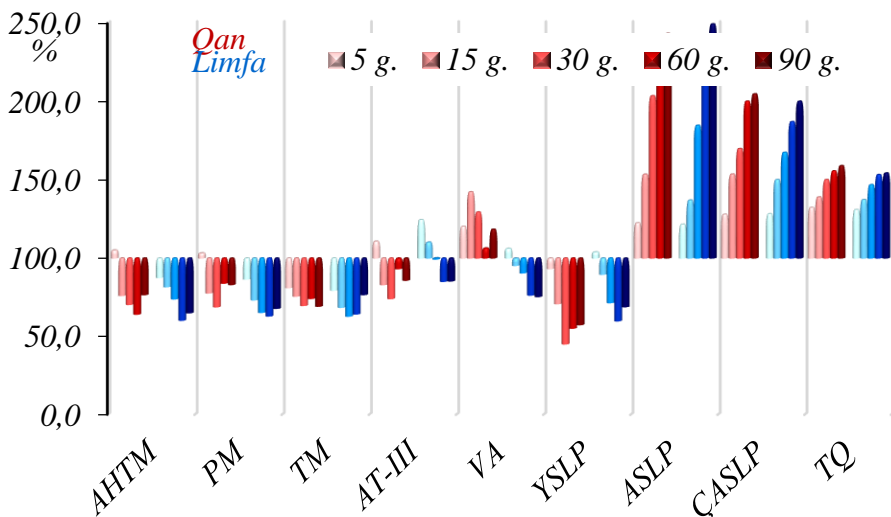


Şəkil 1. Eksperimental şəkərli diabetin modelləşdirilməsi zamanı qanda və limfada ED və LPO göstəricilərinin, sitokin statusunun və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin müqayisəli dinamikası

Tədqiqat dövründə qanda və limfada endotel disfunksiyası göstəricilərinin dinamikası eyni olmuşdur. Tədqiqatın 5-ci günündən başlayaraq, En-1-in miqdarının qanda (62,5%) və limfada (35,0%) artması müşahidə olunmuşdur və tədqiqatın sonuna kimi bu

dinamika saxlanılmışdır ($p < 0,01-0,001$). Eyni dinamika həm qanda, həm də limfada VA-nı öyrənərkən də müşahidə edilmişdir. Alloksanın 5%-li məhlulunun tətbiqindən 5 gün sonra hər iki maye mühidə VA-nın tərkibi ilkin göstəricilərlə müqayisədə müvafiq olaraq 20,1% və 18,4% ($p < 0,05$) artmışdır. Tədqiqatın sonunda bu göstəricilər qanda və limfada müvafiq olaraq 58,4% və 88,0% ($p < 0,001$) artmışdır. Lakin NO-nun dinamikası En-1 və VA-nın dinamikasından fərqlənirdi. ŞD modelinin yaradılmasından 30 gün sonra NO-un miqdarında dəyişikliklər müşahidə olunmadı, əksinə olaraq, azalma başladı və 90 gün ərzində 63,8% (qanda) və 66,6% -ə (limfada) çatdı ($p < 0,001$).

Həm qanda, həm də limfada sitokin statusunun göstəriciləri də müəyyən dəyişikliklərə məruz qalmışdır. Əldə edilən məlumatları müqayisə etdikdə, məlum oldu ki, dovşanlarda ŞD modelinin yaradılması bir istiqamətli dəyişikliklərə səbəb olmuşdur. Beləliklə, hər iki maye mühidə tədqiqatın 5-ci günündən başlayaraq, təkcə iltihabəhinə deyil, həm də iltihabəleyhinə olan sitokinlərin konsentrasiyasının artması qeyd olunmuşdur. Dovşanlarda şəkərli diabetin modelləşdirilməsi nəticəsində qanda və limfada qaraciyər fermentlərinin fəallığında çox əhəmiyyətli dəyişikliklər müşahidə olunmuşdur. Əsas dəyişikliklər təcrübənin 5-ci günündən sonra qeydə alınmışdır. Müşahidə müddəti artdıqca, tədqiq olunan qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin həm qanda, həm də limfada davamlı olaraq artması qeyd olunmuşdur. Tədqiqatın bu mərhələsində alloksan diabetinin modelləşdirilməsi zamanı qanda və limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid tərkibinin müqayisəli tədqiqi də aparılmışdır. Qanda və limfada laxtalanmanın göstəricilərini, eləcə də qanda və limfada lipid tərkibinin göstəricilərinin əsasən bir istiqamətli dəyişiklikləri də müşahidə edilmişdir. Şəkil 2-də şəkərli diabetin modelləşdirilməsi zamanı qanda və limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid tərkibinin müqayisəli dinamikası göstərilmişdir.

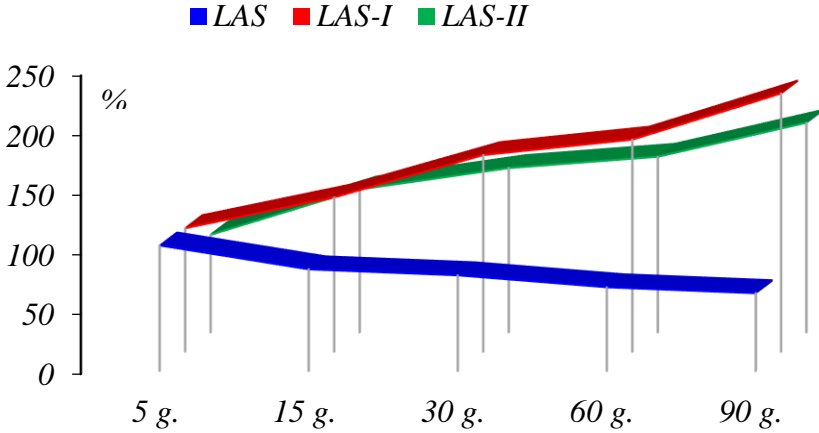


Şəkil 2. Alloksan diabetinin modelləşdirilməsi zamanı qanda və limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid tərkibinin müqayisəli dinamikası

Qanda və limfada aktiv hissəvi trombin müddəti (AHTM) fərqlənmədi, hər iki mühitdə bu göstərici tədqiqatdan 15 gün sonra nəzərəcarpacaq dəyişikliklərə məruz qaldı və 60 gün ərzində qanda 76,1%,limfada 81,6% -ə qədər azaldı.

Hər iki maye mühitdə YSLP konsentrasiyasının azalması fonunda aterosogen lipidlərin konsentrasiyasının davamlı olaraq artması müşahidə olunmuşdur. ($p < 0,001$).

Orqanizm və orqan səviyyəsində limfa sisteminin drenaj funksiyasının tədqiqinin nəticələri şəkil 3-də göstərilmişdir. Eksperimentimizin bu seriyasında apardığımız tədqiqatlarımızın müzakirəsini yekunlaşdıraraq, belə nəticəyə gələ bilərik ki, dovşanlarda şəkərli diabet modelini yaradan zaman qanda və limfada öyrənilən göstəricilərdə bir istiqamətli dəyişikliklər baş vermişdir. Bütün bunlar onu göstərir ki, diabetin modelləşdirilməsi zamanı təkcə qanda deyil, həm də limfa sistemində damar patologiyalarının baş verməsi üçün əlverişli şərait yaranır.



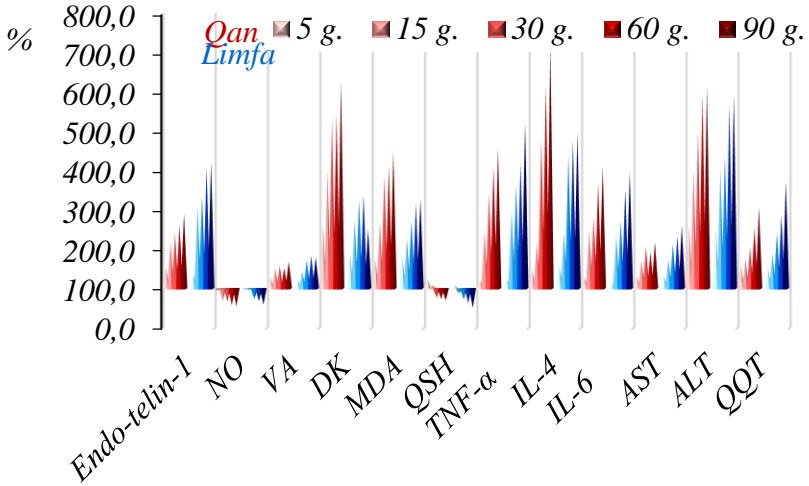
Şəkil 3. Şəkərli diabet modelinin yaradılması zamanı orqanizm və orqan səviyyəsində limfa sisteminin drenaj funksiyasının göstəriciləri ($M \pm m$; $n=21$)

Bu tədqiqatdan əldə edilən məlumatların ədəbiyyat məlumatları ilə müqayisəsi göstərdi ki, diabetik angiopatiyada təkcə toxuma və orqanlara oksigenin, qida maddələrinin çatdırılmasının pozulması deyil, həm də toksik metabolitlərin, zədələnmiş hüceyrə qalıqlarının və hüceyrəarası sahədə olan irimolekullu hissəciklərin xaric olması da pozulmuş olur. Bütün bunlar damar patologiyalarını, toxumalarda və orqanlarda baş verən dağıdıcı prosesləri daha da dərinləşdirir və yuxarıda da qeyd edildiyi kimi, damar patologiyaları şəkərli diabetdə ölümün əsas səbəbi olub, endotelin disfunksiyasının patogenezinə mühüm rol oynayır.

Tədqiqatın növbəti mərhələsində eksperimental şəkərli diabet fonunda 25 heyvan üzərində miokard infarktı modeli yaradılmışdır. Bu qrupdakı heyvanların qanında və limfasında qeyd etdiyimiz göstəriciləri öyrənməklə yanaşı toxumaların limfa drenajının göstəriciləri və ürəyin limfa drenajının vəziyyəti də əvvəlki tədqiqatlarda olduğu kimi eyni vaxtlarda öyrənilmişdir.

Şəkil 4-də eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaratdıqdan sonra qanda və limfada əmələ gəlmiş

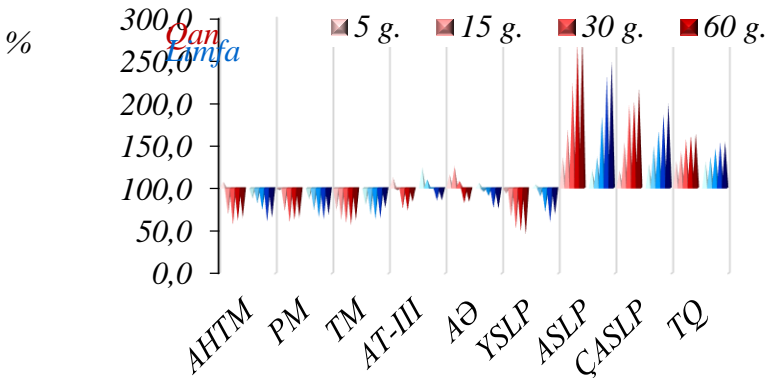
dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası göstərilmişdir. Verilmiş rəqəmlərdən görüldüyü kimi, qanda və limfada aşkar edilmiş dəyişikliklər bir istiqamətlidir. Beləliklə, En-1 və VA müvafiq ilkin göstəricilərdən çox olmuşdur və tədqiqatdan 5 gün sonra da dəyişikliklər davam etmişdir. Lakin NO dəyişikliklərinin dinamikası fərqli olmuşdur. Tədqiqatdan 15 gün sonra NO-un qanda, 30 gündən sonra isə limfada miqdarı azalmağa başlamışdır ($p < 0,001$). Bu dinamika tədqiqatın sonuna qədər davam etmişdir.



Şəkil 4. Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaratdıqdan sonra qanda və limfada ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərindəki dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası

Qanın və limfanın sitokin tərkibi də bir çox dəyişikliklərə məruz qalmışdır. Hər iki maye mühitdə TNF- α , IL-4 və IL-6, həm iltihabəhinə, həm də iltihabəleyhinə olan sitokinlərin artması müşahidə edilmişdir. Eksperimentin müddəti artdıqca qanda və limfada sitokinlərin miqdarının daha da artması və tədqiqatın sonunda qanda onların miqdarının 4,5, 7,2 və 4,1 dəfə artaraq maksimum səviyyəyə çatması müşahidə olunmuş, limfada isə müvafiq olaraq 5,2, 5,0 və 3,9 dəfədən çox artmışdır ($p < 0,001$).

Şəkil 5-də eksperimental diabet fonunda miokard infarktı yaradılmış heyvanın qanında və limfasında laxtalanmanın və lipid mübadiləsinin göstəricilərinin dinamikası müqayisəli şəkildə göstərilmişdir. Təqdim olunan şəkildən görüldüyü kimi bu qrup heyvanlarda tədqiq edilmiş laxtalanma və lipid mübadiləsi göstəricilərinin qanda və limfada müəyyən edilmiş yerdəyişmələri əsasən bir istiqamətli xarakter daşıyırdı. Həm qanda, həm də limfada aktiv hissəvi trombin müddətinin (AHTM) maksimum azalması tədqiqatdan 30 gün sonra qeyd edilmişdir, müvafiq olaraq qanda 56,5%, limfada isə 70,3% -ə qədər ($p<0,01-0,001$) azalma müşahidə edilmişdir. Sonra isə hər iki mayədə əksinə olaraq, qanda bu göstəricinin 64,9%, limfada isə 76,3% -ə qədər yüksəlməsi aşkar olunmuşdur ($p<0,01$). Qanda və limfada laxtalanmanın digər göstəricilərini müqayisə edərkən eyni mənzərə müşahidə edilmişdir.

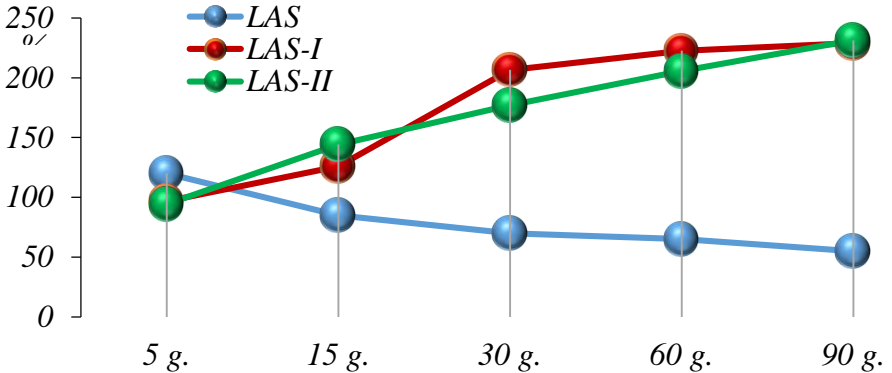


Şəkil 5. Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaradarkən, qanda və limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid mübadiləsindəki dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası

Lipid mübadiləsinin göstəriciləri də oxşar dəyişikliklərə məruz qalmışdır. Belə ki, tədqiqat müddəti artdıqca, hər iki maye mühitdə (qanda və limfada) aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər (ASLP), çox aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər (ÇASLP) və triqliseridlər (TQ) kimi aterogen

lipidlərin miqdarı artmışdır. Yüksək sıxlıqlı lipoproteinlərin (YSLP) isə miqdarca azalması qeyd edilmişdir. Lakin bu dəyişikliklər limfaya nisbətən qanda daha çox müşahidə olunmuşdur. Tədqiqatın sonunda ASLP miqdarı qanda 2,8 dəfə, limfada isə 2,4 dəfə çox olmuşdur ($p < 0,001$). ÇASLP isə qanda 2,1 dəfə, limfada isə 2,0 dəfədən çox olmuşdur ($p < 0,001$). Tədqiqatın sonunda YSLP miqdarı qanda 45,0%, limfada isə 57,3% azalmışdır ($p < 0,001$).

Beləliklə, əldə edilən məlumatların müqayisəli təhlilinin nəticələri göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelləşdirilərkən qanda və limfada laxtalanmanın və lipid mübadiləsinin göstəriciləri bir istiqamətli dəyişikliklərə məruz qalmışdır. Orqanizm və orqan səviyyəsində (ürəkdə) limfa sisteminin drenaj funksiyasının tədqiqinin nəticələri şəkil 6-da təqdim edilmişdir. Şəkildən görüldüyü kimi şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelinin yaradılması, həm orqanizm, həm də orqan səviyyəsində limfa sisteminin drenaj funksiyasına mənfi təsir göstərmişdir.

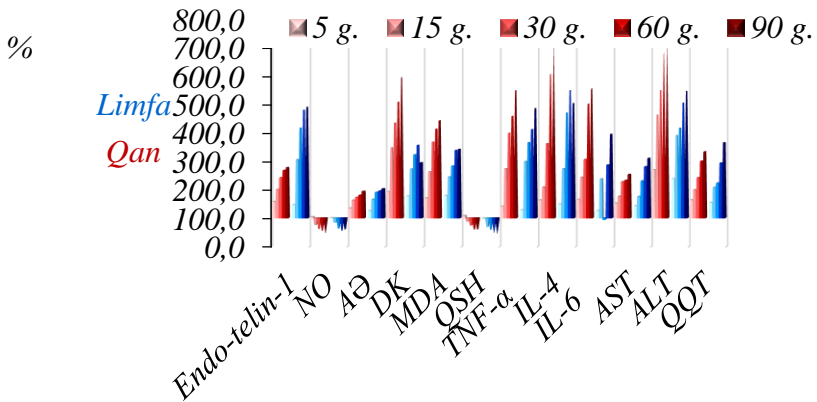


Şəkil 6. Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaradarkən, orqanizm və orqan səviyyəsində limfa sisteminin drenaj funksiyasının göstəricilərindəki dəyişikliklər

Ürəkdə limfa sisteminin drenaj funksiyasının zəifləməsi tədqiqatın sonuna qədər müşahidə edilmişdir. Tədqiqatın bu mərhələsində

limfotrop boya maddəsinin xaric edilməsi müddətinin artması qeyd olunmuşdur.

Eksperimental ŞD fonunda bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, qanda və limfada tədqiq edilmiş ED göstəricilərində (En-1, NO, VA) dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Şəkil 7-də qanda və limfada eksperimental şəkərli diabet fonunda bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, inkişaf etmiş dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası göstərilmişdir. Şəkildə görüldüyü kimi, qanda və limfada müşahidə olunan ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyindəki dəyişikliklər bir istiqamətlidir.

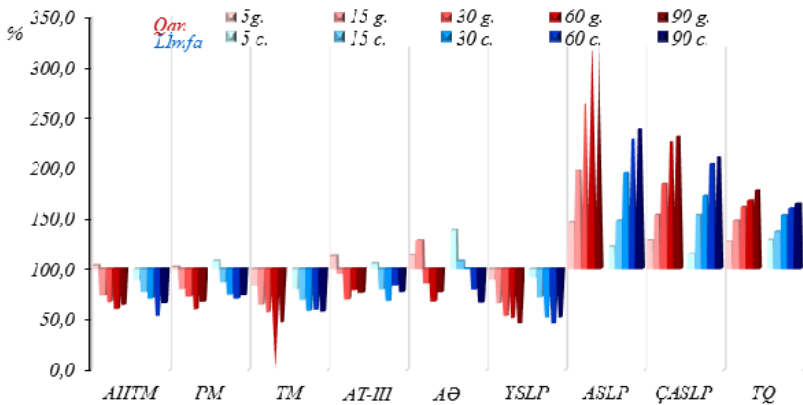


Şəkil 7. Eksperimental şəkərli diabet fonunda bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, qanda və limfada ED-in, LPO-in, sitokin statusunun və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərindəki dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası

Beləliklə, həm qanda, həm də limfada endotelin-1 və VA-ın tədqiqi göstərdi ki, tıdқиqatın 5-ci günündən sonra bu göstəricilər artmış və təcrübənin 90-cı gününə qədər maksimal səviyyəyə çatmışdır. Həm qanda, həm də limfada NO səviyyəsinin maksimum azalması isə tədqiqatın 90-cı günündə qeydə alınmışdır (qanda 52,4% , limfada 38,2% azalmışdır (p <0,001)).

Həm qanda, həm də limfada iltihablehinə və iltihabəleyhinə olan sitokinlərin miqdarındakı dəyişikliklərin müqayisəli təhlili göstərdi ki, tədqiqatın müddəti artdıqca, sitokinlərin də miqdarı artmışdır.

Beləliklə, əldə edilən məlumatların müqayisəli təhlilinin nəticələri göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda bud arteriyasının bağlanması modelinin yaradılması zamanı bəzi fərqlərlə həm qanda, həm də limfada ED göstəricilərində, sitokin statusunda və qaraciyər fermentlərinin aktivliyində bir istiqamətli dəyişikliklər baş vermişdir. Şəkil 8-də eksperimental şəkərli diabet fonunda bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra qanda və limfada laxtalanmanın və lipid mübadiləsi göstəricilərinin dəyişikliklərinin müqayisəli dinamikası göstərilmişdir. Müəyyən edilmiş göstəricilərin bir istiqamətli dəyişməsi müşahidə dövrü ərzində həm qanda, həm də limfada AHTM, protrombin müddəti (PM) və damardaxili laxtalanma markerlərinin miqdarının müəyyən edilməsi ilə sübut edilmişdir. Əhəmiyyətli dəyişikliklər əsasən tədqiqatın 15-ci günündən başlanmış, təcrübənin 60-90-cı gününə qədər pozulmaların daha da kəskinləşməsi müşahidə edilmişdir.

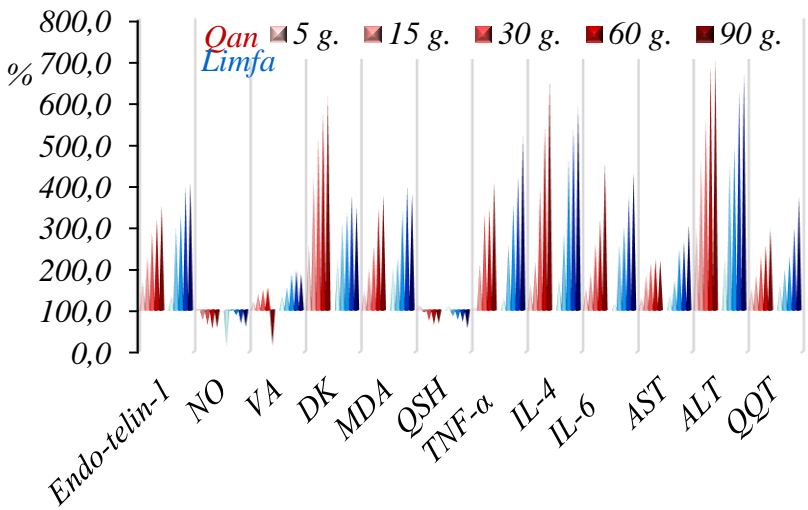


Şəkil 8. Eksperimental şəkərli diabet fonunda bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradarkən, qanda və limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid mübadiləsindəki dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası

Oxşar dəyişikliklər lipid mübadiləsinin göstəricilərində də qeyd edilmişdir. Tədqiqatın müddəti artdıqca, qanda və limfada aterogen lipidlərin ASLP, ÇASLP, TQ artması, YSLP isə azalması qeydə alınmışdır. Bu dəyişikliklər daha çox limfada müşahidə olunmuşdur.

Növbəti qrup heyvanlarda (n=25) eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradılmışdır. Qanda və limfada öyrənilən göstəricilərin tədqiqi əvvəlki tədqiqat seriyalarında olduğu kimi eyni vaxtlarda aparılmışdır.

Qanda və limfada eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qanda və limfada aşkar edilmiş dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası şəkil 9-da göstərilmişdir.



Şəkil 9. Eksperimental şəkərli diabet fonunda birtərəfli böyrək arteriyasının bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qanda və limfada ED-in, LPO-in, sitokin statusunun və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərindəki dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası

Şəkil 9-da göründüyü kimi qanda və limfada ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərindəki dəyişikliklər biristiqamətli xarakter daşıyır.

Həm qanda, həm də limfada En-1 və VA ilkin göstəricilərə nisbətən artmış və tədqiqatın bütün dövrlərində qanla müqayisədə limfada daha çox artım müşahidə olunmuşdur. Tədqiqatın bütün dövrlərində limfaya nisbətən qanda NO-un daha çox azalması aşkar edilmişdir.

Tədqiqatlar vasitəsilə lipidlərin peroksidləşmə proseslərindəki və antioksidant sistemindəki dəyişikliklərin xarakteri biristiqamətli olmuşdur.

Qanın və limfanın sitokin tərkibi də oxşar dəyişikliklərə məruz qalmışdır. TNF-alfa, IL 4 və IL 6 miqdarına görə fərqli olsa da qanda və limfada sitokin tərkibində müəyyən edilmiş dəyişikliklər bədənin hər iki humoral mühitində bir istiqamətli olmuşdur.

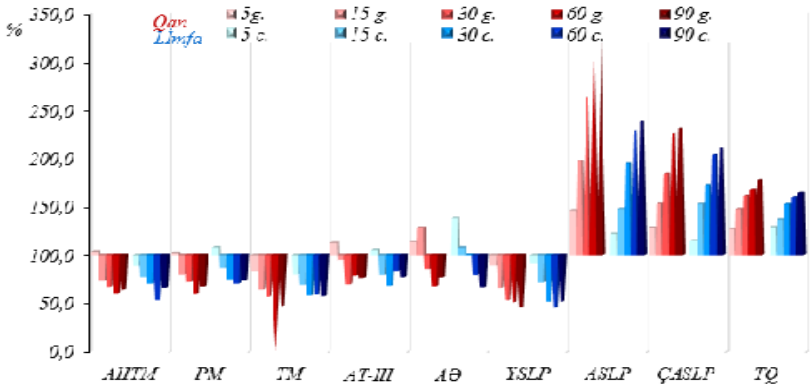
Eyni zamanda, tədqiqat müddəti artdıqca sitokinlərin miqdarının tədricən artması, tədqiqatın sonunda maksimal səviyyəyə çatması, limfa ilə müqayisədə qanda daha çox artması müşahidə edilmişdir. Tədqiq olunan qaraciyər fermentlərinin həm qanda, həm də limfadakı dəyişikliklərinin müqayisəsi dəyişikliklərin oxşar xarakterdə olduğunu aşkar etmişdir.

Beləliklə, əldə edilmiş məlumatların müqayisəli təhlilinin nəticələri göstərdi ki, eksperimental diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelində müəyyən fərqlə, həm qanda, həm də limfada ED, LPO və sitokin statusunun göstəricilərində biristiqamətli dəyişikliklər inkişaf etmişdir.

Eksperimental tədqiqatların bu qrupunda hemostaz sisteminin tədqiq edilən göstəriciləri həm qanda və həm də limfada olan lipid mübadiləsindəki dəyişikliklərin müqayisəli təsviri də aparılmışdır. Müqayisəli təhlil göstərdi ki, qanın laxtalanmasında və limfada baş verəndəyişikliklərin xarakteri biristiqamətli olmuş, hiperkoagulyasiya dəyişiklikləri isə qanda limfa ilə müqayisədə daha aydın müşahidə edilmişdir.

Şəkil 10-da göründüyü kimi, tədqiqatın 30-cu günündən başlayaraq həm qanda, həm də limfada müvafiq ilkin göstəricilərlə

müqayisədə laxtalanma xüsusiyyətinin artması istiqamətində əhəmiyyətli dəyişikliklər qeyd edilmiş və təcrübənin sonuna qədər davam etmişdir (AHTM, PM, TM-də azalma olmuşdur). Qanda və limfada tromboz riskinin artması ilə hiperkoagulyasiya dəyişikliklərinin biristiqamətli olması müşahidənin bütün dövrlərində damardaxili laxtalanma markerlərinin müəyyən edilməsi ilə sübut edilmişdir.



Şəkil 10. Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qanda və limfada laxtalanmanın və lipid mübadiləsi dəyişikliklərinin müqayisəli dinamikası

Lipid mübadiləsindəki oxşar dəyişikliklər həm qanda, həm də limfada müşahidə edilmişdir. Tədqiqat müddəti artdıqca YSLP miqdarının azalması fonunda ASLP, ÇASLP və TQ kimi aterogen lipidlərin miqdarının hər iki maye mühitdə artması müşahidə edilmişdir.

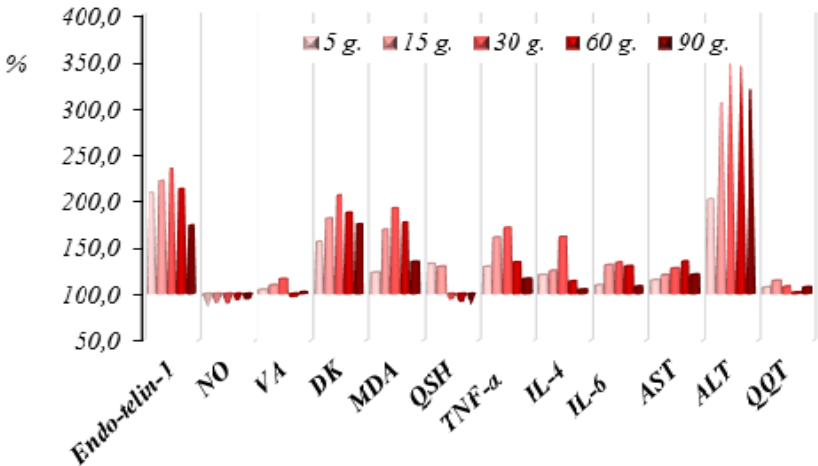
Beləliklə, əldə edilən məlumatların müqayisəli təhlilinin nəticələri göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaradan zamanı qanda və limfada laxtalanmanın və lipid mübadiləsinin göstəriciləri bir istiqamətli dəyişikliklərə məruz qalmışdır.

Damar ağırlaşmalarının modelləşdirilməsi zamanı lipidlərin peroksidləşməsi, sitokin statusu, qaraciyərin funksional aktivliyi,

qanda və limfada lipidlərin tərkibi və LƏF sisteminin pozulmaları ilə patogenetik əlaqədə olan ED göstəricilərinin öyrənilməsinə dair tədqiqatların nəticələrinin ümumiləşdirilməsi, göstərdi ki, eksperimental diabet fonunda bütün damar ağırlaşmalarında (miokard infarktı, bud və böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması) həm qanda, həm də limfada bir istiqamətli pozulmalar aşkar edilir. Paralel olaraq toxumaların limfa drenajı da pozulur.

Nəzərə çarpan dəyişikliklər şəkərli diabet fonunda yaranan miokard infarktı modelində, böyrək və bud arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli zamanı müşahidə olunur.

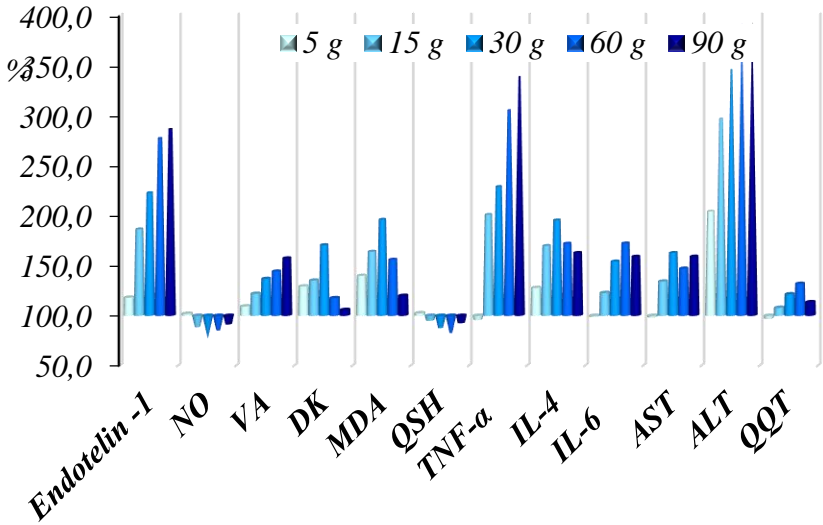
Eksperimental tədqiqatların növbəti mərhələsində, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra 25 dovşan qlisiram ilə müalicə edilmişdir. Əvvəlki seriyalarda olduğu kimi biokimyəvi analizlər üçün qan və limfa götürülmüş, həmçinin limfa sisteminin drenaj funksiyasının vəziyyəti öyrənilmişdir.



Şəkil 11. Qlisiram istifadəsi şəraitində eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra heyvanlarda ED, LPO, sitokin statusunun və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərindəki dəyişikliklərin dinamikası

Şəkil 11-də qlisiramdan istifadə şəraitində ED, LPO, sitokin statusu və qanda qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərinin öyrənilməsinə dair məlumatlar göstərilir. Heyvanların bu qrupunda En-1 və NO-un miqdarı qlisiramdan istifadə etmədikdə, kontrol qrupun məlumatları ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Eksperimental ŞD yaradılmış heyvanlarda qlisiram ilə müalicədən sonra təcrübənin 30-cu günündən başlayaraq, ilkin göstəricilərlə müqayisədə qanda En-1 göstəricilərinin pik həddi müşahidə edildi (ilkin göstəricilərlə müqayisədə 2,4 dəfə çox) və kontrol göstəricilər ilə müqayisədə isə tədqiqatın sonunda iki dəfə az oldu ($p < 0,05$). Tədqiqatın 15-ci günündə qanda olan NO miqdarı ilkin göstəricilərdən cəmi 15% az idi. Qlisiram istifadə etməyən qrupla müqayisədə 15-ci gündən başlayaraq qanda NO miqdarı artıq çoxalmağa başladı və bu dəyişikliklərin dinamikası təcrübə boyu davam etdi. Qanda VA müalicə almayan qrupla müqayisədə 5-ci gündən 60-ci günə qədər olan dövrdə azalmışdır (36%-dən az).

Qlisiramdan istifadə etdikdən sonra lipidlərin peroksidləşmə proseslərində kəskin dəyişikliklərin qarşısının alınması müşahidə edildi. Eyni zamanda təcrübənin 30-cu günündə qanda dienkonyuqatlarının (DK) və malondialdehidin (MDA) miqdarı artmağa başladı (orta hesabla 2 dəfə). Lakin bütün dövrlərdə qlisiram istifadə edilməmiş qrupla müqayisədə DK və MDA-in miqdarı 18%-ə qədər azalmışdır. Qanda bütün tədqiq edilmiş iltihabəhinə və iltihabəleyhinə olan sitokinlərin miqdarı, ilkin göstəricilərlə müqayisədə, 30-cu gündə maksimum artmışdır. Bu dövrdə ilkin göstəricilərlə müqayisədə qanda TNF- α , IL-4 və IL-6-nın miqdarı maksimum artmış və orta hesabla müvafiq olaraq 70%, 61% və 34% olmuşdur. Qlisiramdan istifadə etməyən qrup ilə müqayisədə orta hesabla müvafiq olaraq 34%, 50% və 49% az olmuşdur. Beləliklə, tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, qlisiramdan istifadə şəraitində eksperimental diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra heyvanlarda ED, LPO, sitokin statusu göstəricilərinin pozulması korreksiya olunur.



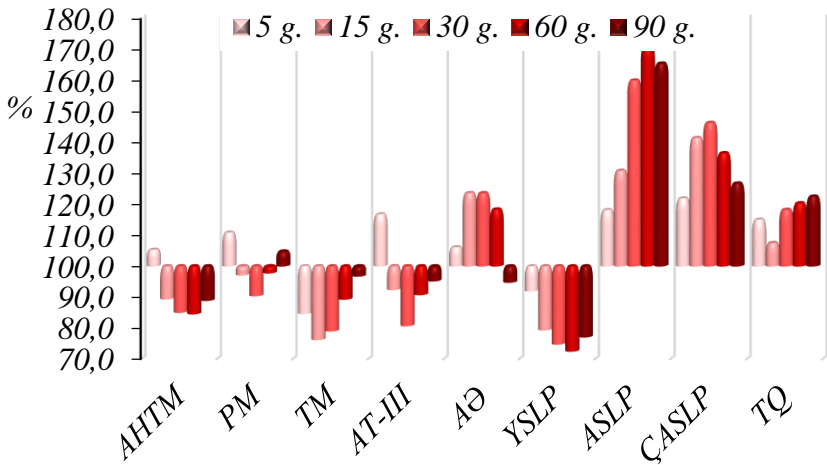
Şəkil 12. Qlisiramdan istifadə şəraitində eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra heyvanlarda ED-in, LPO-un, sitokin statusunun və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərində baş verən dəyişikliklərin dinamikası (M±m; n=25)

Şəkil 12-də eksperimental ŞD fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra qlisiramın təsiri altında limfada ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin göstəricilərində olan dəyişikliklər göstərilir. En-1, NO və VA ilkin məlumatlarla müqayisədə və müvafiq olaraq, qlisiram istifadə edildikdən sonra əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Qlisiramın tətbiqindən sonra 5-ci gündən başlayaraq NO və VA-ın azalması qeyd edildi, endotelin-1 miqdarı isə 60 gündən başlayaraq əhəmiyyətli dərəcədə azaldı (orta hesabla 33%).

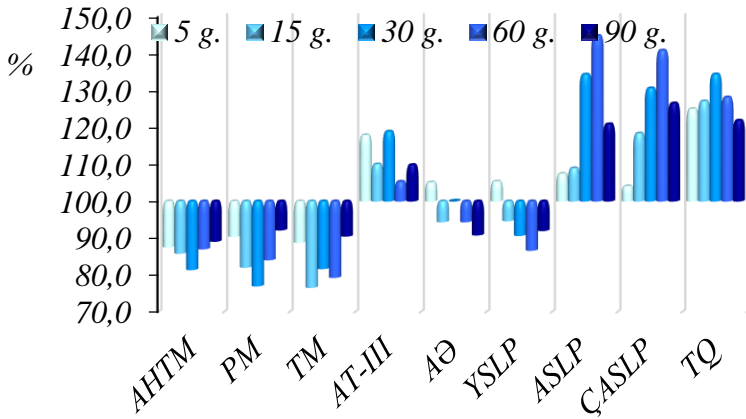
Limfanın sitokin profilində də müsbət dəyişikliklər qeyd edildi. Limfada tədqiq edilmiş pro- və antiiltihab sitokinlərin miqdarı müvafiq ilkin göstəricilərlə müqayisədə az artdı və qlisiram istifadə

etməyən qrupa nisbətən daha az idi. Beləliklə, tədqiqatlarımızın nəticələri qlisiramın təkə qanda deyil, limfada da eksperimental diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra heyvanlarda ED, LPO, sitokin statusu və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinə müsbət təsirini göstərdi. Qeyd olunan dəyişikliklərin müqayisəli dinamikası göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra qlisiramın istifadəsi həm qanda, həm də limfada özünün müsbət təsirini göstərmişdir.

Şəkil 13 və 14-də müvafiq olaraq, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qlisiramın təsiri altında qanda və limfada laxtalanma göstəricilərində və lipid mübadiləsində baş verən dəyişikliklər göstərilir.



Şəkil 13. Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qlisiramın təsiri altında qanda laxtalanma göstəricilərinin və lipid tərkibinin dəyişməsi



Şəkil 14. Qlisiramdan istifadə şəraitində eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra limfada laxtalanma göstəricilərinin və lipid tərkibinin dəyişməsinin dinamikası ($M \pm m$; $n=25$)

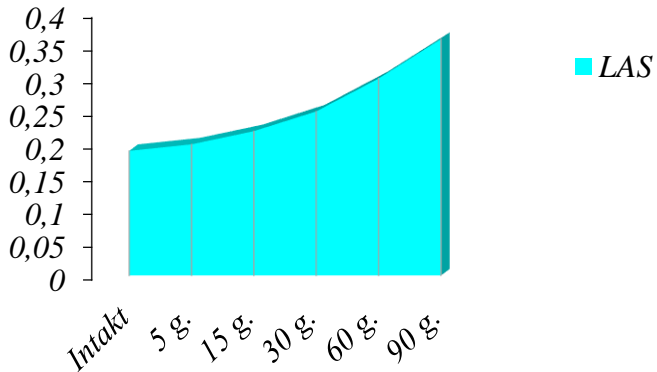
Rəqəmlərdən görüldüyü kimi, heyvanlarda eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qlisiramın istifadəsi qanın və limfanın laxtalanmasında baş verən kəskin dəyişikliklərin qarşısını aldı. Eyni zamanda, tədqiqatın 15-ci günündə qanda AHTM ilkin göstəricilərdən orta hesabla 76% az idi, lakin müalicə olunmayan qrupdakı göstəricilərlə müqayisədə orta hesabla 20%-ə qədər idi. Limfada AHTM tədqiqatın bütün dövrlərində sağlam heyvanların göstəriciləri ilə müqayisədə orta hesabla 11% -19% az idi və qlisiram istifadə etməyən qrupdakı göstəricilərlə müqayisədə davamlı olaraq artdı (15-ci gündən başlayaraq orta hesabla 30%, 30-cu gündə - orta hesabla 36% və 60-cı gündə - orta hesabla 66%, təcrübənin sonunda isə orta hesabla 69%.)

Qanda və limfada lipid mübadiləsinin tədqiqi də göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qlisiramın istifadəsi lipid tərkibindəki nəzərəcarpacaq dəyişikliklərin qarşısının alınmasına kömək edir. Beləliklə, tədqiqatın 15-ci günündən etibarən müalicə

almayan qrupda müvafiq göstəricilər ilə müqayisədə qanda ASLP və ÇASLP tərkibində nəzərə çarpan dəyişikliklər qeydə alındı.

Sonrakı dövrlərdə bu tendensiya daha da artdı və 60-cı gündə ASLP və ÇASLP-in miqdarı intakt heyvanlarla müqayisədə müvafiq olaraq orta hesabla 71% və 37% çox və müalicə olunmayan qrupdan 38% və 42% az idi. Limfada lipid mübadiləsinin tədqiqi də göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra qlisiramdan istifadə edən heyvanlarda, qlisiramdan istifadə etməyən heyvanlara nisbətən lipid spektrinin göstəricilərinin yaxşılaşması müşahidə olunmuşdur. ASLP və ÇASLP miqdarı tədqiqatın 30-cu günündən başlayaraq, tədqiqatın sonuna qədər əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Qlisiram istifadə edildikdən 60 və 90 gün sonra qlisiram istifadə etməyən qrupdakı heyvanlarla müqayisədə maksimum azalma qeydə alınmışdır (ASLP üçün orta hesabla 32% və 45% və ÇASLP üçün 24% və 29%).

Qlisiram istifadə edildikdən sonra drenaj edilmiş döş limfa axacağında limfanın axın sürəti (LAS) izlənmiş və limfanın axın sürətinin artması müşahidə edilmişdir. Bu dəyişikliklər tədqiqatın 30-cu günündən başlayaraq artmış və intakt heyvanların göstəricilərindən çox olmuşdur (şəkil 15).



Şəkil 15. Qlisiram istifadəsi şəraitində eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra LAS-ın dinamikası ($M \pm m$)

Bu qrupda aparılan tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra qlisiramdan istifadə korreksiyaedici təsir göstərir və həm qanda, həm də limfada laxtalanma və lipid tərkibinin pozulmalarını aradan qaldırır. LAS-a göstərdiyi stimulaedici təsir qlisiramın limfotrop xüsusiyyətə malik olduğuna və eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanmasının dinamikasına müsbət təsir göstərdiyinə dəlalət edir. Əldə edilmiş məlumatlar, şəkərli diabet zamanı böyrəyin funksiyası pozulmuş xəstələrin kompleks müalicəsində qlisiramın istifadəsini sınaqdan keçirməyə əsas verir.

Klinik tədqiqatların nəticələri. Tədqiqatın bu mərhələsində diabetik nefropatiyanın dərəcəsindən və nozologiyasından asılı olan damar endotelinin funksiyasını əks etdirən göstəricilərin təhlili, həmçinin diabetik nefropatiya zamanı qanda endotelin funksiyasını əks etdirən göstəricilərin qiymətləndirilməsi aparılmış və iltihaba qarşı verilən cavab reaksiyasındakı dəyişikliklər əks olunmuşdur.

Tədqiqat zamanı damar endotelinin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək üçün qanda En-1, NO, damar endotelinin böyümə amilinin (DEBA), iltihab markerlərinin konsentrasiyasını, IL-4, IL-6 sitokinlərinin və TNF-alfanın miqdarını təyin etdik. Eyni zamanda iltihaba qarşı olan cavab reaksiyasını da öyrəndik. Alınan nəticələri qruplar arasında müqayisə etdik (cədvəl 1).

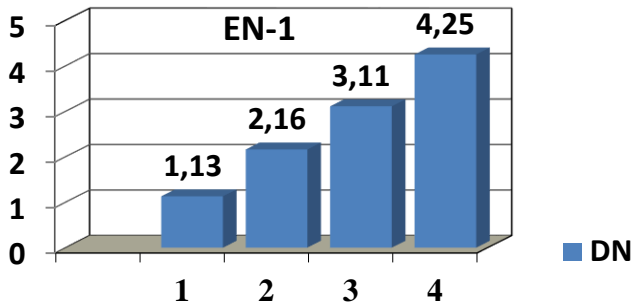
I qrupda olan xəstələrin qanında En-1-in konsentrasiyasını təyine dərkən, onun yüksək olduğu aşkar edilmişdir. Artıq DN-ın I mərhələsində $1,13 \pm 0,08$ fmol/ml-ə qədər artmışdır. II və III mərhələlərdə En-1-in konsentrasiyası daha çox artmış və müvafiq olaraq $2,16 \pm 0,292$ fmol/ml $3,11 \pm 0,288$ fmol/ml olmuşdur. IV mərhələdə En-1-in orta miqdarı $4,25 \pm 0,412$ fmol/ml olmuşdur, IV qrupda isə olunmamışdır. En-1-inkonsentrasiyası statistik əhəmiyyətli olub, əvvəlki mərhələlərilə müqayisədə 2-civə 3-cü mərhələlərdə yüksək olmuşdur ($p < 0,05$). 4-cü qrupda maksimal göstərici $7,12$ fmol/ml olmuş və digər qruplarla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,001$).

Cədvəl 1

Diabetik nefropatiya zamanı qanda olan endotelin funksional biomarkerləri

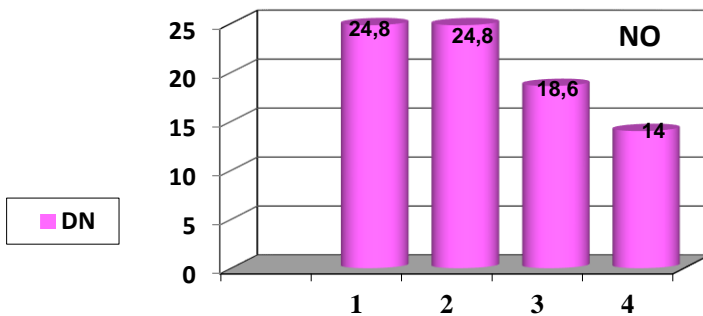
Göstəricilər	DN (n=120)			
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
Endotelin-1 fmol/ml	1,13±0,085 (0,49-1,62)	2,16±0,292 (0,55-4,25) p ₁ <0,05	3,11±0,288 (1,2-5,10) p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,25±0,412 (1,5-7,12) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
NO, mkmolЬ/ml	24,8±2,37 (9,7-42,5) (20,7-22,4)	24,8±0,73 (20,7-39,5) 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
DEBA Pq/ml	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
İL-10 Pq/ml	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
İL-6 Pq/ml	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
TNFα Pq/ml	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
CRZ, mq/l	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

Qrup üzrə aparılmış müqayisəli təhlilin nəticələri şəkil 16-da göstərilmişdir.



Şəkil 16. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində qanda olan En-1 konsentrasiyasının müqayisəsi

Müayinə olunan xəstələrin qanında NO-un miqdarı öyrənilərkən I qrupda $24,8 \pm 2,37$ mkmol/l, II qrupda onun konsentrasiyası I qrupla müqayisədə statistik cəhətdən fərqlənməmişdir ($p > 0,05$). III qrupdan başlayaraq NO əhəmiyyətli dərəcədə azalmış və $18,6 \pm 0,84$ mkmol/l olmuşdur. Bu qrup bütün xəstələrdə NO-un miqdarı normadan az olmuş və I-II qruplardan müvafiq olaraq statistik dürüstlüklə ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,001$) fərqlənmişdir. IV qrupda NO-un miqdarı normadan 1,5 dəfə az olmuş və $14,0 \pm 0,94$ mkmol/l təşkil etmişdir DN-in əvvəlki mərhələləri ilə müqayisədə dəyişmişdir (şəkil. 17).



Şəkil 17. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində qanda olan NO-un konsentrasiyasının müqayisəsi

Diabetik nefropatiyanın mərhələsində nasılı olaraq, qrupların 4-də də endotelin proliferativ göstəricilərindən biri olan damar endotelinin böyümə amili (DEBA) də öyrənilmişdir.

DN-in I mərhələsindən başlayaraq, bu göstəricinin artması və bu mərhələdə $158,1 \pm 5,63$ pq/ml olması müşahidə edilmişdir. II qrupda bu göstərici I qrupla müqayisədə statistik cəhətdən fərqlənməmişdir ($p > 0,005$). DN mərhələsindən asılı olaraq hər bir qrupda bu göstəricinin artması qeyd edilmişdir. Ən yüksək göstərici – $285,0 \pm 4,16$ pq/ml IV qrup üçün xarakterik olmuşdur (cədvəl 1). DN-in I mərhələsində endotel reaksiyasının azalması orta hesabla $11,40 \pm 0,34\%$ təşkil etmişdir. 12 xəstədə endoteldən asılı vazodilatasiya (EAVD) 10-dan az olmuşdur. Diabetik nefropatiya inkişaf etdikcə, yəni böyrəyin funksiyası azaldıqca, EAVD-in 10%-dən aşağı azalması da qeyd edilmişdir (cədvəl 2). Belə ki, II mərhələdə EAVD orta hesabla $9,91 \pm 0,15\%$, III mərhələdə $8,32 \pm 0,11\%$, IV mərhələdə isə $7,68 \pm 0,15\%$ təşkil etmişdir.

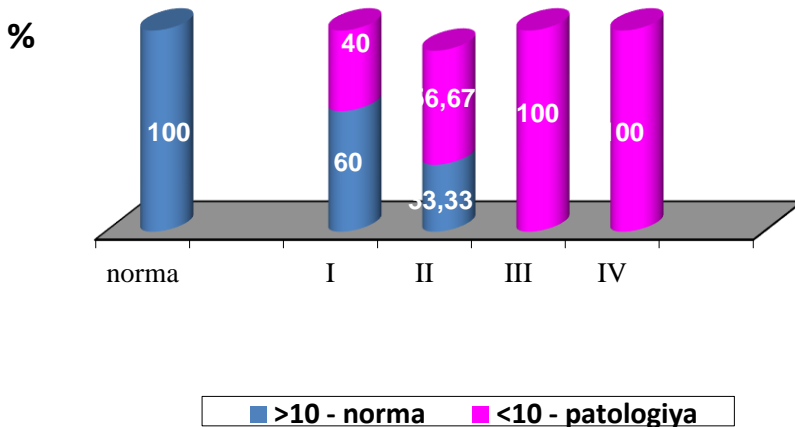
Cədvəl 2

Diabetik nefropatiyanın mərhələlərindən asılı olan EAVD

DN (n=120)				
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
EAVD%	$11,40 \pm 0,34$ (9,2–14,0)	$9,91 \pm 0,15$ (8,2–11,4) $p1 < 0,001$	$8,32 \pm 0,11$ (7,2–9,0) $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$7,68 \pm 0,15$ (6,0–9,0) $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,001$

Qeyd: P1, P2, P3 – müvafiq olaraq I, II və III qrupların göstəriciləri ilə müqayisədə statistik dürüstlük fərqi

II qrupda olan xəstələrdə EAVD-in 10%-dən yuxarı olması hallarına təsadüf olunsada III və IV qruplarda olan bütün xəstələrdə $EAVD < 10\%$ olmuşdur (şəkil 18). Belə ki, EAVD pozulmaları II qrupda $56,67\%$, III və IV qruplarda 100% hallarda müşahidə olunmuşdur.



Şəkil 18. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində EAOVD dəyişikliklərinin tezliyi

I qrupda olan EAOVD orta hesabla $12,59 \pm 0,09\%$, II qrupda isə müvafiq olaraq $11,96 \pm 0,16\%$ təşkil etmişdir (cədvəl 3).

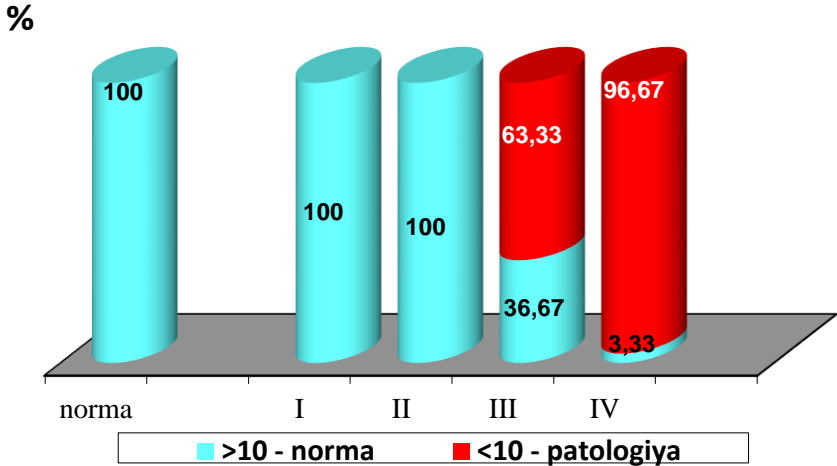
Diabetik nefropatiyanın III mərhələsindən başlayaraq, EAOVD 19 xəstədə 10%-dən aşağı olduğu halda, IV qrup da olan 29 xəstədə bu göstəricinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edilmişdir. Beləliklə, III qrupda EAOVD maksimum 11,4% olmasına baxmayaraq, orta hesabla $10,03 \pm 0,11\%$ təşkil etmişdir. IV qrupda EAOVD orta hesabla $8,86 \pm 0,10\%$ təşkil etmişdir.

Cədvəl 3
Diabetik nefropatiyanın mərhələlərindən asılı olan EAOVD

	DN (n=120)			
	I n=30	II n=30	III n=30	IV n=30
EAOV D	$12,59 \pm 0,09$ (11,8–13,4)	$11,96 \pm 0,16$ (10,9–14,1) $p1 < 0,05$	$10,03 \pm 0,11$ (9,3–11,4) $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$8,86 \pm 0,10$ (7,9–10,2) $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,001$

Qeyd: P₁, P₂, P₃ – müvafiq olaraq I, II və III qrupların göstəriciləri ilə müqayisədə statistik dürüstlük fərqi

DN-ın I və II mərhələlərində bütün xəstələrdə EAOVD 10%-dən çox olmuşdur. Lakin sonrakı III və IV mərhələlərdə pozulmaların tezliyi kəskin olaraq artmışdır. Beləliklə, əgər III mərhələdə DN 3-cü qrupunun 11 xəstəsində (36,67%) EAOVD>10% idisə, 4-cü qrupda olan 29 xəstədə (100%), EAOVD<10% olmuşdur (şəkil 19).



Şəkil 19. Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində EAOVD dəyişikliklərinin tezliyi

DN olan xəstələrdə vazodilatasiya ilə lipid spektri arasındakı əlaqəni qiymətləndirmək üçün dislipoproteinemiyanın olmasını və onun dərəcəsini müəyyən etmişdik. DN-ın mərhələsindən asılı olaraq, müxtəlif qruplarda lipid spektrində olan dəyişikliklər müxtəlif xarakterə və tezliyə malik olmuşdur.

DN inkişaf etdikcə, qruplar arasında ümumi xolesterinin (ÜX) miqdarında statistik əhəmiyyətli fərq var idi və bu, orta göstəricilərdən çox idi (cədvəl 4). II qrupda ümumi xolesterinin (ÜX) konsentrasiyası orta hesabla $260,5 \pm 4,83$ mq/dl olmuş və statistik əhəmiyyətinə görə 1-ci qrupdan fərqlənmişdir ($p < 0,05$). III və IV qruplarda bu göstəricinin statistik əhəmiyyətinə görə fərqli

olmasına baxmayaraq, IV mərhələdə onun konsentrasiyası xeyli artmış və 221,0 - 641,0 mq/dl təşkil etmişdir.

Cədvəl 4

DN mərhələlərindən asılı olan lipid spektrinin göstəriciləri

Göstəricilər	DN n=120			
	1 n=30	2 n=30	3 n=30	4 n=30
ÜX, mq/dl	246,7±3,55 (195,0-284,0)	260,5±4,83 (200,0-301,0) p1<0,05	288,6±6,91 (221,0-398,0) p1<0,001 p2<0,05	358,2±14,74 (221,0-641,0) p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001
TQ, mq/dl	140,8±5,96 (60,0-173,0) (60,0-170,0)	163,7±5,60 (78,0-196,0) p1<0,05	162,5±6,29 (90,0-201,0) p1>0,05 p2>0,05	197,4±9,19 (100,0-315,0) p1<0,001 p2<0,05 p3<0,05
YSLP, mq/dl	52,0±2,61 (28,0-77,0) (28,0-77,0)	39,4±1,02 (21,0-52,0) p1<0,001	37,1±1,38 (24,0-50,0) p1<0,001 p2>0,05	33,3±1,04 (24,0-43,0) p1<0,001 p2<0,001 p3<0,05
ASLP, mq/dl	81,8±3,15 (46,0-107,0)	111,3±6,05 (64,0-193,0) p1<0,001	139,2±5,79 (74,0-199,0) p1<0,001 p2>0,05	153,3±7,08 (82,0-229,0) p1<0,001 p2<0,005 p3>0,05
AƏ	4,09±0,26 (1,9-7,9)	5,77±0,26 (4,1-11,6) p1<0,001	7,1±0,34 (4,0-10,9) p1<0,001 p2>0,05	10,16±0,70 (5,6-25,7) p1<0,001 p2<0,001 p3<0,05

Qeyd: P₁, P₂, P₃ – müvafiq olaraq I, II və III, qruplardakı göstərici ilə müqayisədə statistik dürüstlük fərqi.

Bunun əksinə olaraq, DN-nin bütün mərhələlərində TQ miqdarında artım qeyd edilmişdir; yalnız IV qrupda əldə edilən nəticə orta hesabla $197,4 \pm 9,19$ mq/dl təşkil etmişdir və bununla da digər qruplardan statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir (cədvəl 4).

DN-in bütün mərhələlərində YSLP və ASLP dəyişikliklərə məruz qalmışdır. YSLP miqdarca azalması ürək-damar ağırlaşmaları üçün risk amili hesab olunur.

I qrupda YSLP-in orta konsentrasiyası normal həddə idi. Buna baxmayaraq, bu qrupda YSLP minimal göstəricisi $28,0$ mq/dl olmuşdur. Lakin DN-in sonrakı mərhələlərində bu göstəricinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edilmişdir. Belə ki, II qrupda onun konsentrasiyası $39,4 \pm 1,02$ mq/dl, III qrupda $37,1 \pm 1,38$ mq/dl, IV qrupda $33,3 \pm 1,04$ mq/dl olmuşdur.

DN-nin mərhələlərinə uyğun gələn II-IV qruplarda ASLP konsentrasiyasında artım müşahidə edilmişdir. Bu zaman I və II qruplar arasında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir. Belə ki, I qrupda bu göstərici $81,8 \pm 3,15$ mq/dl, II qrupda $111,3 \pm 6,05$ mq/dl olmuşdur.

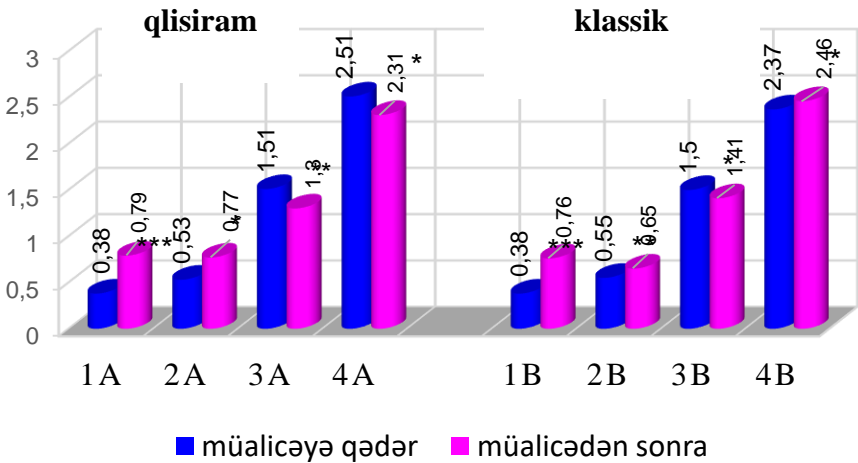
Aterogenlik əmsalı (AƏ) inteqral göstərici olub, aterosklerozun inkişaf riskini dəqiqliklə əvvəlcədən müəyyən etməyə imkan verir. Lakin II və IV qruplarda qruplar arası AƏ göstəricisində statistik əhəmiyyətli fərq var idi (Cədvəl 4). Belə ki, II qrupda bu göstərici $5,77 \pm 0,26$, IV qrupda $10,16 \pm 0,70$ olmuşdur.

Diqqət etsəniz, III qrupda ümumi xolesterinin və aterogen lipoproteinlərin statistik artımı şəklində dislipidemiya aşkar edilmişdir.

Diabetik nefropatiyanın müxtəlif mərhələlərində qlisiram preparatının böyrəklərə və endotelin funksional vəziyyətinə təsiri.

Tədqiqat zamanı hər bir qrup 2 yarımqrupa bölündü: A yarımqrupu klassik müalicə ilə yanaşı qlisiram preparatını qəbul edən xəstələrdən, B yarımqrupu isə DN müalicə protokoluna uyğun müalicə alan xəstələrdən ibarət idi. Tədqiqat zamanı qlisiram preparatının endotelə və böyrəyin funksiyasına təsiri araşdırıldı.

Müalicə zamanı 3 ay ərzində renoprotektiv təsir nəticəsində endotelin disfunksiyası və lipid spektrindəki dəyişikliklər müşahidə edildi. Müalicədən 3 ay sonra bu xəstələrdə kreatinin miqdarının artdığı aşkarlandı (şəkil 20). DN-ın III mərhələsində müalicədən sonra 1A yarımqrupunda yüksək etibarlılıq, 1B yarımqrupunda isə aşağı etibarlılıq ilə nəticələr əldə edildi. IV mərhələdə A yarımqrupunda müsbət nəticə alınsa da, B yarımqrupunda bu nəticə alınmamışdır. Beləliklə, 4B yarımqrupunda kreatinin səviyyəsi müalicədən əvvəlki səviyyə ilə müqayisədə artmışdır (şəkil 20).



Şəkil 20. Diabetik nefropatiyanın mərhələsindən asılı olaraq, müalicədən 3 ay sonra qanda kreatininin miqdarı

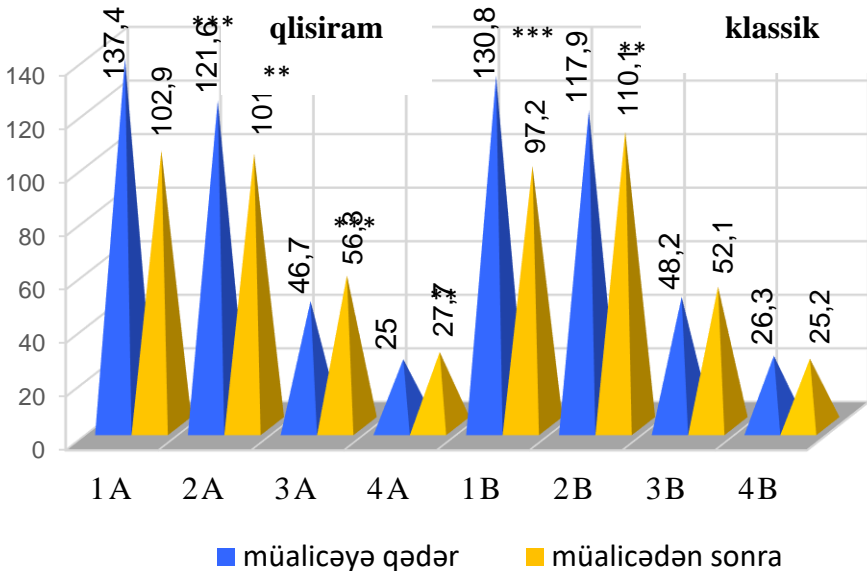
Qandakı kreatinin miqdarından asılı olaraq, müalicədən 3 ay sonra A yarımqruplarında yumaqçıqların filtrasiya sürəti (YFS) də statistik əhəmiyyətli dəyişikliyə məruz qalmışdır (şəkil 21).

Belə ki, 1A yarımqrupunda 4,5 ml/dəq/1,73 m², 2A-da 19,8 ml/dəq/1,73 m², 3A-da 9,6 ml/dəq/1,73 m², 4A-da 2,7 ml/dəq/1,73 m² azalma müşahidə olunmuşdur. Bu dəyişikliklər statistik əhəmiyyətli kimi qiymətləndirilmişdir.

Lakin B yarımqrupunda yalnız DN-ın I və II mərhələlərində statistik əhəmiyyətli yaxşılaşma qeyd edilmişdi. Kompleksli müalicə

aparılmasına baxmayaraq, DN-in III və IV mərhələlərində YFS dəyişiklik olmamışdır (şəkil 21).

Onun miqdarı 3B yarımqrupunda 3,9 ml/dəq/m²-ə, 4B yarımqrupunda isə 1,0 ml/dəq/m²-ə qədər azalsa da, bu dəyişikliklərin statistik əhəmiyyət kəsb etdiyi müəyyən edilməmişdir.

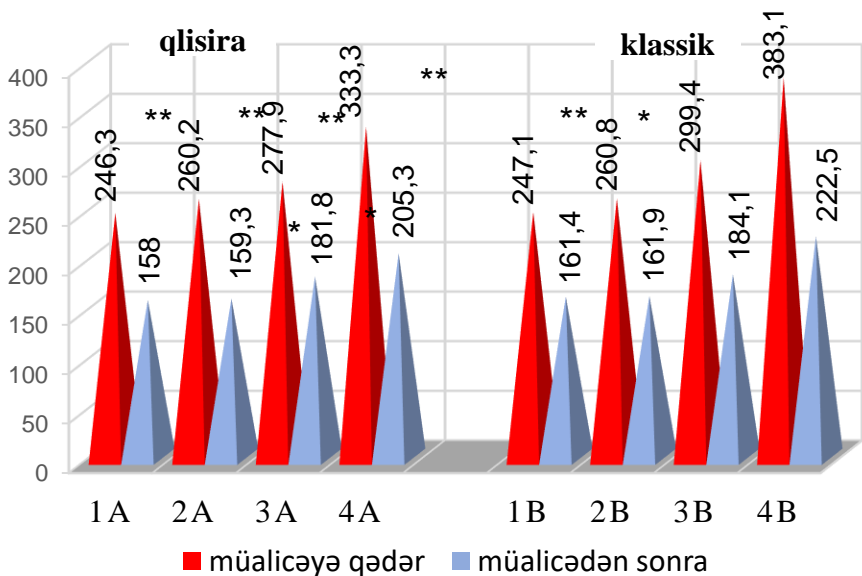


* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Şəkil 21. Kompleks müalicə zamanı YFS-in dinamikası

Böyrəyin funksiyası öyrənilməklə bərabər, müalicədən 3 ay sonra qanda lipid spektrinin vəziyyəti də təhlil edildi və ümumi xolesterinin, TQ, YSLP, ASLP, AƏ miqdarı müəyyən edildi.

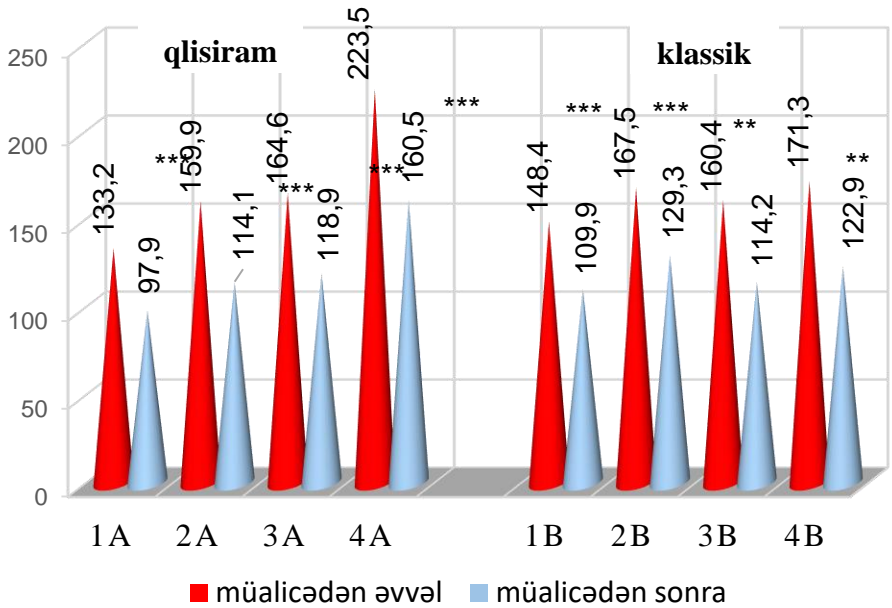
3 aylıq müalicədən sonra orta TQ səviyyəsi 1A yarımqrupunda 35,9%, 2A yarımqrupunda 38,8%, 3A yarımqrupunda 34,6% və 4A yarımqrupunda 38,4% azalmış oldu. Ümumi xolesterinin miqdarının azalmasına baxmayaraq, 3A yarımqrupunda 2 xəstədə və 4A yarımqrupunda 4 xəstədə nəticə normadan çox olmuşdur (şəkil 22).



Şəkil 22. DN olan xəstələrdə qlisiram ilə müalicə zamanı qanda ümumi xolesterinin konsentrasiyasının dəyişməsi.

Müalicə nəticəsində 3 aydan sonra qanda TQ konsentrasiyasında 1A yarımqrupunda 26,5%, 2A yarımqrupunda 28,6%, 3A yarımqrupunda 27,8% və 4A yarımqrupunda 28,2% azalma müşahidə edilmişdir (şəkil 23). Bununla belə, 3A yarımqrupunda 2 xəstədə və 4A yarımqrupunda 9 xəstədə TQ miqdarı yenidən yüksək olmuşdur. 4A yarımqrupunda isə əksinə, yalnız 1 xəstədə TQ miqdarının artması müşahidə edilmişdir.

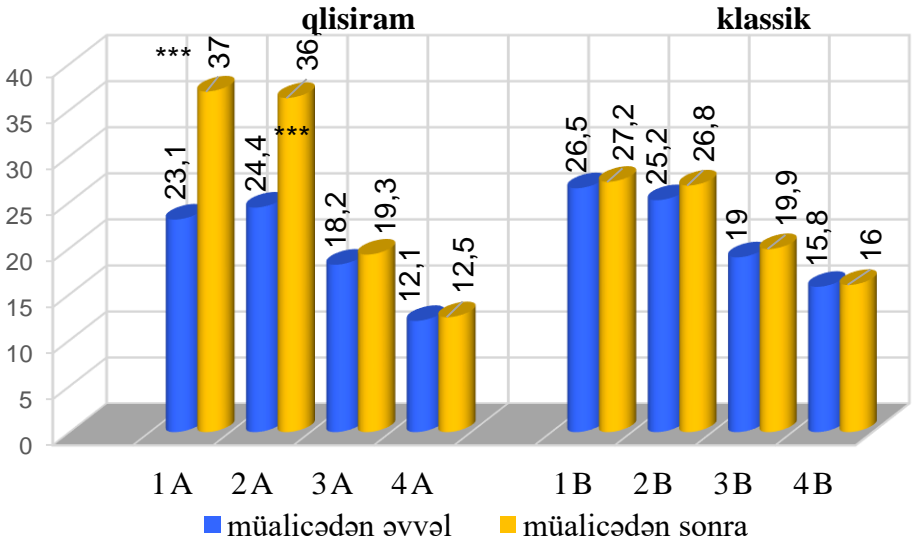
Diabetik nefropatıyası olan xəstələrin müalicəsindən 3 ay sonra TQ miqdarı 1B yarımqrupunda 25,9%, 2B-də 22,8%, 3B-də 28,8% və 4B-də 28,3% azalmışdır. Bu xəstələrdə TQ konsentrasiyasında ümumi azalma olsa da, bu göstərici 3B yarımqrupunda 2 xəstədə və 4B yarımqrupunda 5 xəstədə normadan çox olmuşdur.



Şəkil 23. DN olan xəstələrdə qlisiramla müalicə zamanı qanda TQ miqdarında olan dəyişikliklər.

B yarımqruplarında TQ I-IV-cü qruplarda müvafiq olaraq 34,7%, 37,2%, 38,5%, 41,9-ə qədər azalmışdır və müalicədən əvvəlki səviyyədən statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir ($p < 0,001$);. 3B yarımqrupunda 4 xəstədə ümumi xolesterinin miqdarının artması müşahidə olunmuşdur. 4B yarımqrupunda TQ-in konsentrasiyası orta hesabla $222,5 \pm 12,62$ mq/dl təşkil etmişdir. Bu yarımqrupda yalnız 25% hallarda ümumi xolesterinin konsentrasiyası normaya düşmüşdür. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, endotel disfunksiyanın markeri olan NO-un konsentrasiyası bütün qruplarda artmışdır.

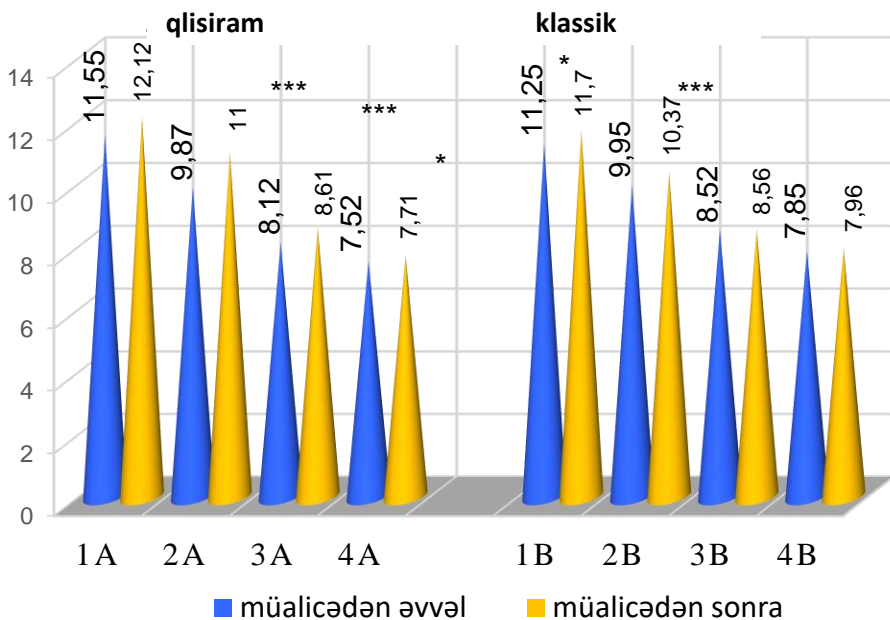
Diabetik nefropatiyanın I mərhələsindən başlayaraq bütün qruplarda müalicəyə qədər artıb (şəkil 24). Aparılan kompleks müalicə nəticəsində böyrəklərin funksional vəziyyəti və endotelin funksiyası xeyli yaxşılaşmışdır.



Şəkil 24. Diabetik nefropatiyanın müalicəsi zamanı qanda NO-un konsentrasiyasının dəyişməsi

Kompleks müalicədən 3 ay sonra bütün xəstələrdə EAVD-in miqdarca dəyişmə dərəcəsi müəyyən edilmişdir. Bu zaman hər iki qrupda müalicənin nəticələri DN mərhələsindən asılı olmuşdur.

Reaktiv hiperemiya ilə test apararkən, 1A qrupunda müalicədən sonra bütün xəstələrdə EAVD göstəricisi normal olmuşdur. Kompleks müalicədən 3 ay sonra 2A qrupunda 9 xəstədən 4-də vazodilatasiya reaksiyasının normallaşması müşahidə edilmişdir. DN-in III mərhələsində 3 aylıq müalicədən sonra 3A qrupunda olan 3 xəstədə müsbət dinamika müşahidə edilmişdir, lakin 4A qrupunda yaxşılaşma qeyd olunmamışdır. DN-in I-III mərhələlərində müalicədən sonra EAVD dərəcəsinə artım müşahidə edilmişdir. 1A qrupunda orta hesabla 12,01%, 2A qrupunda - 11,0% təşkil etmişdir. 4A qrupunda müalicə endotel funksiyaya təsir etməmişdir. Beləliklə, bu qrupda EAVD 7,7% təşkil etmişdir (şəkil 25).



Şəkil 25. Qlisiram ilə aparılan kompleks müalicə zamanı DN-in mərhələsindən asılı olaraq EAVD-in dinamikası

Şəkil 25-də görüldüyü kimi, kompleks müalicə nəticəsində hər iki yarımqrupda I və II mərhələdə qan damarlarının vazodilatasiya reaksiyası normal həddə çatsa da, III-IV qrupların B yarımqrupunda qan damarlarının genişlənməsinə nail olmaq mümkün olmamışdır.

Beləliklə, 3 ay ərzində xəstələrin qlisiramla kompleks müalicə olunması nəticəsində böyrəklərin funksional vəziyyətinin yaxşılaşması və damar endotelinin vazodilatasiya reaksiyasında müsbət dəyişikliklərin baş verməsi müşahidə olundu. Hər iki yarımqrupda müalicənin effektivliyi DN mərhələsindən asılı olaraq fərqli olmuşdur. DN-in I-III mərhələlərində müsbət klinik effekt əldə etmək mümkün olsa da, DN-in IV mərhələsində tam qənaətbəxş nəticə əldə etmək mümkün olmamışdır. Müalicənin müsbət təsiri diabetik nefropatiyanın I və II mərhələlərində III və IV mərhələlərlə müqayisədə daha yüksək olmuşdur.

NƏTİCƏLƏR

1. Eksperimental şəkərli diabet zamanı həm qanda, həm də limfada endotel disfunksiya ilə lipidlərin peroksidləşməsi prosesi, sitokin statusu, qaraciyərin funksional aktivliyi, LƏF sistemi və lipidlərin tərkibinin göstəriciləri arasında patogenetik əlaqə mövcuddur [1, 3, 5, 10, 13].
2. Limfada baş verən dəyişikliklər, endotel disfunksiya, LPO, sitokin statusu, qaraciyərin funksional aktivliyi, LƏF sistemi və lipid tərkibinin göstəricilərində olan dəyişikliklər qanda olan dəyişikliklərdən fərqlənsə də bir istiqamətlidir [7, 18, 23, 25].
3. Eksperimental şəkərli diabet fonunda miokard infarktı modelini yaratdıqdan sonra həm qanda, həm də limfada endotelin funksiyasının, LPO, sitokin statusu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyi, LƏF sistemi və lipid tərkibinin pozulması müşahidə olunur. Paralel olaraq, həm orqanizm, həm də orqan səviyyəsində limfa drenajın da pozulması qeyd olunur [6, 9, 12].
4. Eksperimental şəkərli diabet fonunda həm aşağı ətrafın, həm də böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması modelini yaratdıqdan sonra LPO proseslərinin pozulması ilə əlaqədar endotel disfunksiyanın artması, sitokin statusunun, qaraciyərin funksional aktivliyinin, LƏF sisteminin və lipidlərin tərkibinin pozulması həm qanda, həm də limfada müşahidə olunur [2, 7, 8, 11].
5. Şəkərli diabet fonunda müxtəlif damar ağırlaşmalarının (miokard infarktı, bud və böyrək arteriyalarının birtərəfli bağlanması) modelini yaradan zaman müşahidə edilən toxuma limfa drenajının pozulması, qanda endotel disfunksiyayı ağırlaşdıran əsas patogenetik zəncir hesab edilir [2, 4, 11, 15].
6. Qanda və limfada lipidlərin peroksidləşməsi, sitokin statusu, qaraciyər fermentlərinin aktivliyi, LƏF sistemi və lipid tərkibinin dəyişməsi ilə patogenetik əlaqədə olan endotel disfunksiyasının yaranması, eksperimental ŞD fonunda miokard infarktı, böyrək və bud arteriyasının birtərəfli

bağlanması modeli yaradıldıqdan sonra daha da dərinləşir [1 , 6, 22, 25].

7. Eksperimental şəkərli diabet fonunda böyrək arteriyasının birtərəfli bağlanması zamanı limfotrop təsir göstərən qlisiramdan istifadə edilməsi endotel disfunksiyanın, LPO, sitokin statusunun, qaraciyərin funksional aktivliyinin, LƏF sisteminin göstəricilərinin, lipid tərkibinin qanda və limfada dəyişməsinin qarşısını alır [9, 28, 13].
8. DN olan xəstələrin qanında endotelin funksiyasının pozulma dərəcəsi DN-ın mərhələsindən asılıdır. Ən ağır dəyişikliklər III-IV mərhələlərdə müşahidə olunur, bunu En-1-in artması, damar endotelinin böyümə amilinin və bunlarla birlikdə NO-un azalması sübut edir [9, 16, 17, 24].
9. DN olan xəstələrdə EAVD 72%, EAOVD isə 40% azalması aşkar edilmişdir. Bundan əlavə, aterogenezin sürətlənməsini göstərən lipid spektrindəki dəyişikliklər EAVD-da baş verən dəyişikliklər ilə əlaqəlidir. Bu əlaqə EAOVD üçün xarakterik olmamışdır [17, 26, 28].
10. DN zamanı kompleks müalicədə qlisiramın istifadəsi EAVD-nı yaxşılaşdırır. Bu müalicənin effektivliyi həmçinin I-III mərhələdə DN olan xəstələrdə böyrəklərin funksional vəziyyətinə müsbət təsir göstərməklə də özünü biruzə verir [5, 13, 15, 18, 27].

PRAKTİK TÖVSIYYƏLƏR

1. DN-in mərhələsindən asılı olmayaraq, ED-in qiymətləndirilməsi vacibdir və bu məqsədlə ED göstəricilərini (En-1, DEBA, NO) müəyyən etmək, həmçinin bazu arteriyasının ultrasəs müayinəsini aparmaq lazımdır (reaktiv hiperemiya üsulu).
2. Bu patologiyanın klinikasında nəzərə almaq lazımdır ki, damar pozulmaları yalnız qan damarlarında deyil, həm də limfada inkişaf edir.
3. DN-in erkən mərhələlərində nefroprotektiv müalicə damar endotelinin vazoaaktiv parametrlərini normallaşdırmağa imkan verir.
4. Diabetik nefropatiyası olan xəstələrin nefroprotektiv müalicə kompleksinə limfatrop təsir göstərən qlisiramın daxil edilməsi, endotel disfunksiyanın ağırlaşmasının qarşısını alır və müalicənin effektivliyini artırır.

DİSSERTASIYA MÖVZUSUNA AİD ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

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., Qasımova 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 patogenezdə oksidativ stress və toxumaların limfadrenajının pozulması //“Sağlamlıq”jurnalı, 2016, №5, səh. 142-147 (həmmüəlliflər: Qasımova A.S., Əliyev E.M., Əliyev O.S., Cəfərova N.Ə., Şahverdiyev H.G., Ağamalıyeva Ü.C., Bədəlova 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 konfrasının 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.Səfəraliyeva).
13. Diabetik angiopatiyaların patogenezinə immun reaktivliyin və toxumaların limfadrenajının pozulmasının əhəmiyyəti // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2019, №2, səh. 74-79 (həmmüəlliflər: 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 (həmmüəlliflər: 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., Əhməd zadə Ü.İ., Əliyeva C.T., Bədəlova A.T., Cəfərova N.Ə., Səfərəlyeva 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.Əhməd zadə).

22. Böyrəklərin xronik xəstəliyində müxtəlif mərhələlərində damar endotelinin funksiyasının qeyri-invaziv metodla 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, Ibrahimova 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 iiliyinə 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).

İXTİSARLAR

AH	arteriyal hipertenziya
AASR	angiotenzin- aldosteron sisteminin reseptorları
ASLP	aşağı sıxlıqlı lipoproteidlər
AƏ	aterogenlik əmsalı
AHTM	aktiv hissəvi trombin müddəti
BA	bazu arteriyası
CRP	C reaktiv protein
ÇASLP	çox aşağı sıxlıqlı lipoproteidlər
DN	diabetik nefropatiya
DR	diabetik retinopatiya
DEBA	damar endotelinin böyümə amili
DAM	damarların adgeziya molekulu
EAVD	endoteldən asılı olan vazodilatasiya
EAOVD	endoteldən asılı olmayan vazodilatasiya
En-I	endotelin-1
ED	endotel disfunksiyası
HbA1c	qlikozilləşmiş haemoglobin
HDAM	hüceyrədaxili adgeziya molekulu
İL-4	interleykin-4
İL-6	interleykin-6
QSM	qlikozilləşmənin son məhsulları
LPO	lipidlərin peroksidli oksidləşməsi
LƏF	laxtalanma-əkslaxtalanma-fibrinoliz sistemi
LAS	limfa axınının sürəti
MAU	mikroalbuminuriya
NA-kb	nüvə amili
NO	azot oksidi
NOS	endothelial Nitroxide Synthase
OAF	oksigenin aktiv forması
ORF	oksigenin reaktiv forması
PM	prothrombin müddəti
ŞD	şəkərli diabet
TM	trombin müddəti

TNF	tumor nekrozu amili
TQ	triqliseridlər
ÜX	ümumi xolesterin
VA	Villibrand amili
YEH	yumaqcıqların endotel hüceyrələri
YFS	yumaqcıqların filtrasiya sürəti
YSLP	yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər

Dissertasiyanın müdafiəsi 02 may 2024 __-cü il tarixində saat "14⁰⁰" Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdindəki BD 2.27/1 Birdəfəlik Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1022, Bakı, A.Qasımzadə küç., 14 .

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (www.amu.edu.az)

Avtoreferat 01.04 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb:27.03.2024
Kağız formatı: 60 x 84 1/16
Həcm:79964
Tiraj: 50