

DOI: 10.34921/amj.2020.2.009

UDC: 616.379-008.64:616-43

Əliyev S.C., Əliyev M.X., Əliyeva C.T., Hüseynova Ş.M., Hacıyeva S.İ.,
Əhmədzadə Ü.İ., Bədəlova A.T., Şaxverdiyev H.G.

DIABETİK ANGIOPATİYALARIN MÜALİCƏSİNDƏ FİBRİNOLİTİK LİMFOSTİMULYASIYA

Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrası, Bakı

Xülasə. Məqalədə eksperimental şəkərli diabet zamanı lipidlərin peroksidləşmə yolu ilə oksidləşməsinin, limfanın laxtalanmasının və toxumaların limfa drenajının pozulması, onların korreksiyasının tədqiqinə həsr edilmiş tədqiqat işi haqqında məlumat verilir. Tədqiqat şəkərli diabet modeli yaradılmış 33 dovşan üzərində aparılmışdır. Kontrol qrupa daxil olan 16 dovşanda alloxsan şəkərli diabeti yaradıldıqdan sonra hiperqlikemiya əleyhinə terapiya aparılmış, təcrübə qrupuna daxil olan 17 dovşanda isə terapiya kompleksinə Urokinaza Medak daxil edilmişdir. Dovşanlarda şəkərli diabetin modelləşdirilməsi lipidlərin peroksidləşməsinin fəallaşması fonunda limfanın damardaxili laxtalanmasının güclənməsinə və fibrinoliz fəallığının və toxumaların limfadrenaj funksiyasının zəifləməsinə səbəb olmuşdur. Urokinaza Medakın tətbiqindən sonra limfanın damardaxili laxtalanması və lipidlərin peroksidləşmə intensivliyi xeyli zəifləmişdir. Bütün bunlar limfada dien konyuqatlarının və malon dialdehidinin qatılığının azalması və tədqiqatın 30 günü ərzində limfanın damardaxili laxtalanmasının fəallaşması markerlərinin görünməməsi ilə müşayiət edilmişdir. Bu zaman toxumaların limfadrenaj funksiyası da əhmiyyətli dərəcədə güclənmişdir. Beləliklə, tədqiqatlar göstərdi ki, Urokinaza Medakın antihiperqlikemik müalicə kompleksinə daxil edilməsi həm limfanın laxtalanmasının və lipidlərin peroksidləşməsinin azalmasına, həm də toxumaların limfadrenajının nəzərə qar-pacaq dərəcədə sürətlənməsinə səbəb olur.

Açar sözlər: diabetik angiopatiya, lipidlərin peroksidləşməsi, toxumaların limfa drenajı, urokinaza medak

Ключевые слова: диабетическая ангиопатия, лимфа, свертываемость, липопероксидация, лимфатический дренаж тканей, Урокиназа Медак

Key words: diabetic angiopathy, lipoperoxidation, lymphatic tissue drainage, urokinase medak

Алиев С.Дж., Алиев М.Х., Алиева Дж.Т., Гусейнова Ш.М.,
Гаджиева С.И., Ахмедзаде У.И., Бадалова А.Т., Шахвердиев Г.Г.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ЛИМФОСТИМУЛЯЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ

Кафедра патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета, Баку

В статье представлена информация об исследовательской работе с целью изучения нарушения перекисного окисления липидов, свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей, их коррекция при экспериментальном сахарном диабете. Исследования выполнялись на 33 кроликах, на модели сахарного диабета. У 16 кроликов контрольной группы после моделирование аллоксанового сахарного диабета проводили сахароснижающую терапию, а у 17 кроликов опытной группы сахароснижающую терапию включали Урокиназы Медак. Моделирование сахарного диабета у кроликов способствовало повышению свертывающего потенциала лимфы на фоне активации перекисного окисления липидов и уменьшению активности фибринолиза лимфы, с угнетением дренажной функции лимфатической системы. После введение Урокиназы Медак значительно снижалось коагуляционный потенциал лимфы и интенсивность липопероксидации. При этом заметно снижались содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также в течение 30 суток исследования не определялись маркеры активации внутрисосудистого свертывания лимфы.

Все это сопровождалось весьма выраженным увеличением скорости оттока лимфы из дренированного грудного протока.

Таким образом, было выявлено, что включение Урокиназы Медак в комплекс сахароснижающей терапии способствовало не только заметному снижению свертывающего потенциала лимфы и активации липопероксидации, но и значительно усиливало лимфатический дренаж тканей.

Сахарный диабет (СД) является одной из важных медико-социальных проблем во всем мире, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста и быстро приводящее к развитию системных сосудистых осложнений. При этом большое значение придается нарушением системы гемостаза, проявляющиеся в повышении активности свертывающей и угнетении противосвертывающей системы крови [1-4]. Это создает повышенную опасность возникновения внутрисосудистого тромбообразования с риском развития микроциркуляторных нарушений [2], синдрома эндотоксической интоксикации [5-8]. Прогноз заболевания ухудшают метаболические нарушения вследствие ранней активации процессов свободнорадикального окисления липидов, внутрисосудистое свертывание крови и развития эндотоксикоза на клеточном и органном уровнях [9, 10]. Такого рода нарушения при СД, в конечном итоге приводят к повреждению и гибели непосредственно клеточных структур, а сосудистые механизмы вызывают ишемические тканевые расстройства [11-13]. Все это лежит в основе хронических сосудистых осложнений в виде микроангиопатий, что сопровождается расстройствами микроциркуляции, с морфологическими и функциональными изменениями тканей, в том числе на уровне органов. Микроангиопатии являются особенностью СД и носят генерализованный характер [14-16], поражающий всю систему микроциркуляции с нарушением метаболизма. Таким образом, при СД создается благоприятное условие для накопления в межклеточном пространстве, в частности внутри клеток потенциально токсических продуктов промежуточных звеньев окисления свободных жирных кислот, оказывающих пагубное влияние на клетки [17,18]. В то же время известно, что транспорт из межклеточных пространств токсичных метаболитов, крупномолекулярных частиц и остатков разрушенных клеток осуществляется в основном через лимфатическую

систему [19, 20]. Однако до настоящего времени состояния свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей при сахарном диабете исследовано недостаточно. Вместе с тем, известно, что одним из важнейших направлений в лечении ишемических осложнений диабетической ангиопатии является применение препаратов, улучшающих макро- и микроциркуляцию [21]. Учитывая все это, определение роли активации перекисного окисления липидов, свертываемости лимфы и нарушения лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий, а также применение Урокиназы Медак (Германия), обладающей тромболитическими свойствами, представляет большой интерес, поскольку именно она является патогенетически обоснованной.

Целью исследования явилось изучение нарушения перекисного окисления липидов, свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей, их коррекция при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнялись на 33 кроликах породы «Шиншилла», обоего пола, весом 2,5-3,0 кг, которые содержались на стандартном рационе вивария. Все эксперименты на животных осуществлялись в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 15.06.2006). С целью моделирования СД животным внутривенно вводили 5% водный раствор аллоксана моногидрата, в дозе 100 мг на 1 кг массы тела. Все подопытные кролики, у которых моделировали СД, разделили на 2 группы. У 16 кроликам контрольной группы после моделирования СД проводили сахароснижающей терапии, а у 17 кроликам второй (опытной) группы в комплекс сахароснижающей терапии включали внутривенное введение Урокиназы Медак. Проводили регулярный динамический контроль за развитием сахарного диабета, определяли уровень глюкозы крови натощак при помощи глюкометра (SensoLiteNova, Budapest-Hungary) на 5, 10, 20 и 30 сутки после введения 5%-го водного раствора аллоксана моногидрата. Продолжительной гипергликемии наблюдали через 3 дня после инъекции, что считали моделированием СД состоявшейся. Для уменьшения гибели животных вследствие гипогликемического шока кролики, после индукции диабета

вместо воды получали 5 %-ый раствор глюкозы. После введения аллоксана у 15% животных развивалось крайне тяжелое состояние с гипергликемией выше 30 ммоль/л, поэтому они были выведены из эксперимента на 5-е сутки. В эксперименте использовали животных с сахарным диабетом средней тяжести. Критериями включения в эксперимент являлись: уровень гликемии более 13 ммоль/л и выживание животных в течение всего периода исследования. Данная экспериментальная модель очень удобна для изучения патогенетических механизмов, связанных с нарушением липопероксидации и свертываемости крови и лимфы, позволяет быстро оценить различные способы коррекции. При этом накануне в течение ночи животные не получали пищи. Определение глюкозы крови (корм убирали за 14 час) проводили натошак на 5, 10, 20 и 30-е сутки после введения 5%-го аллоксана моногидрата. Для анализов лимфу получали из дренированного лимфатического грудного протока. Все оперативные вмешательства проводили под наркозом с использованием растворов калипсола (8 мг/кг) и димедрола (0,15 мг/кг-1%-го раствора), которые вводили в ушную вену уха кролика. Скорость лимфооттока лимфы (СЛО) определяли по объему лимфы, оттекающей из дренированного грудного протока в единицу времени, разделенную на 1кг массы животного (мл.мин/кг). Для оценки состояния ПОЛ в лимфе определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) по методу В.Б. Гаврилова с соавт. [22], уровень малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреева с соавт. [23] и содержание восстановленного глутатиона (QSH) по методу G.H. Ellman [24]. О состоянии системы свертывания, антисвертывания и фибринолиза лимфы судили по комплексу общепринятых тестов таких, как активизированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (КцФ), растворимые фибрин мономерные комплексы (РФМК), продукты деградации фибриногена (ПДФ), антитромбин-III (АТ-III) и фибринолитической активности (ФА). Изученные показатели свертываемости лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре «Хумаклот-Дуо» (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы «Хуман» (Германия) и «Коагулотест» (Россия).

При статистической обработке результатов эксперимента применяли непараметрические и параметрические методы анализа; количественные показатели выражались в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное значение, m – стандартная ошибка среднего. Данные обрабатывались при помощи пакетов программ EXCEL и Statistika по Стьюденту-Фишеру и методом Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования у животных контрольной группы (таблица 1) показали, что моделирование сахарного диабета значительно усиливает внутрисосудистую свертыванию лимфы на фоне весьма

заметной активации процессов перекисного окисления липидов. Гиперкоагуляционные изменения некоторых показателей свертываемости лимфы (по сравнению с соответствующими исходными данными ТВ укорачивалось до 88,9%, ПВ до 84,9%,) фиксировали, начиная с 5 суток исследования ($p < 0,05$). По мере увеличения срока исследования гиперкоагуляционные сдвиги в лимфе усугублялись, наиболее выраженные сдвиги фиксировали через 20 и 30 сутки после введения аллоксана моногидрата. При этом, в указанные периоды исследования, по сравнению с соответствующими исходными показателями, значительно укорачивались АЧТВ (на 27,8% и на 60,1%), ПВ (на 29,8% и на 35,3%) и ТВ (на 24,7% и на 78,7%), а КцФ в эти периоды исследования возрастала, наиболее выражено через 30 сутки исследования, превышая исходный уровень на 34,5% ($p < 0,05-0,01$). АТ-III и ФА лимфы сначала (через 5 и 10 сутки исследования) незначительно активизировались, однако начиная с 20 сутки исследования фиксировали заметное снижение противотромботического потенциала лимфы. О наступлении гиперкоагуляционных изменений в лимфе свидетельствовали, также появление в лимфе маркеров активации внутрисосудистого свертывания лимфы таких, как РФМК и ПДФ. Все эти изменения происходили на фоне активации ПОЛ. Об этом свидетельствует увеличение содержания как первичных, так и вторичных продуктов ПОЛ в лимфе, полученного из дренированного лимфатического грудного протока после моделирования СД. Наиболее выраженная активация ПОЛ фиксировали через 30 суток после введения аллоксана моногидрата. В этот период исследования содержание ДК превышало исходное значение более, чем в 3,7 раза, а МДА – в 2,1 раза ($p < 0,001$). Активация ПОЛ сохранялась в течение всего периода исследования на фоне уменьшения антиоксидантного потенциала, что выражалось в уменьшении содержания QSH в лимфе. Подытоживая вышеизложенное, можно заключить, что выявленная опасность тромбообразования в лимфе на фоне активации липопероксидации сохранялась на всем протяжении срока наблюдения. Все это отрицательно сказывалось на

Таблица 1. Динамика показателей свертываемости, липопероксидации в лимфе и лимфатического дренажа тканей при экспериментальном сахарном диабете ($M \pm m$; $n=16$)

Показатели	Исходное состояние	После введения аллоксана моногидрата (сутки)			
		5	10	20	30
N	3	3	3	4	3
АЧТВ (сек)	55,1 $\pm$ 3,1	50,4 $\pm$ 2,5	39,8 $\pm$ 2,1 **	33,1 $\pm$ 2,2 ***	35,1 $\pm$ 2,3 ***
ПВ (сек)	31,2 $\pm$ 1,6	26,5 $\pm$ 0,7 *	21,9 $\pm$ 0,7 ***	20,2 $\pm$ 0,4 ***	25,4 $\pm$ 1,7 **
ТВ (сек)	27,2 $\pm$ 0,9	24,2 $\pm$ 0,5 *	20,5 $\pm$ 0,6 ***	21,4 $\pm$ 0,4 ***	22,4 $\pm$ 0,7 ***
КФ (г/л)	2,9 $\pm$ 0,02	2,3 $\pm$ 0,03	3,1 $\pm$ 0,05	3,9 $\pm$ 0,06 **	3,6 $\pm$ 0,05 *
АТ-III (сек)	130,4 $\pm$ 5,6	155,3 $\pm$ 7,3	151,2 $\pm$ 6,7 **	145,4 $\pm$ 5,3 *	120,9 $\pm$ 4,9 *
ФА (мин)	17,3 $\pm$ 0,6	19,1 $\pm$ 0,3*	22,2 $\pm$ 0,2**	14,7 $\pm$ 0,3 *	13,2 $\pm$ 0,1 **
РФМК +-	-	-	+	+	+
ПДФ +-	-	-	+	+	+
DK Mkm/l	1,3 $\pm$ 0,02	2,5 $\pm$ 0,03 ***	4,3 $\pm$ 0,02 ***	4,9 $\pm$ 0,04 ***	3,1 $\pm$ 0,03 ***
MDA Mkm/l	3,1 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,2 **	4,9 $\pm$ 0,3 ***	6,3 $\pm$ 0,2 ***	5,3 $\pm$ 0,3 ***
QSH Mkm/l	3,5 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,4 *	3,1 $\pm$ 0,3 *	3,0 $\pm$ 0,05 **	3,3 $\pm$ 0,04 **
СЛО (мл.мин/кг)	0,19 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,03*	0,17 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,02**	0,14 $\pm$ 0,02***

Примечание: Статистически значимая разница исходными показателями: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ***— $p < 0,001$.

дренажной функции лимфатической системы. Несмотря на то, что в начале исследования (через 5 суток после введения аллоксана моногидрата) наблюдали незначительное усиление СЛО из дренированного грудного протока, однако по мере увеличения срока исследования она постепенно уменьшалась. Явно выраженное угнетение лимфатического дренажа тканей фиксировали к концу исследования. В этот период исследования СЛО из грудного протока уменьшалась до 73,7% от исходного уровня ($p < 0,001$).

Таким образом, исследования показали, что моделирование СД у кроликов способствовало к значительной активации внутрисосудистого свертывания лимфы на фоне весьма выраженной активации ПОЛ, которая в конечном итоге приводила к угнетению лимфатического дренажа тканей. Все это создает благоприятное условие для накопления токсичных продуктов нарушенного

метаболизма, в том числе гликозилированных продуктов в межклеточном пространстве и развития интерстициальных отеков, которые, сдавливая микрососуды, играют важную роль в патогенезе диабетических микроангиопатий.

У 17 кроликов опытной группы после моделирования сахарного диабета внутривенно вводили Урокиназы Медак. Результаты исследования (таблица 2) показали, что внутривенное введение Урокиназы Медак весьма значительно влияет не только на свертываемость лимфы, но и на ПОЛ и дренажную функцию лимфатической системы. Так, наиболее выраженные гипокоагуляционные изменения выявили через 10 суток исследования. В этот период исследования АЧТВ, ПВ и ТВ по сравнению с соответствующими исходными значениями удлинялись на 30,0%, на 75,7% и на 57,9% ($p < 0,001$). В дальнейшем указанные показатели стремились к соответствующим показателям

Таблица 2. Влияние урокиназы медак на показатели свертываемости, липопероксидации в лимфе и лимфатического дренажа тканей при экспериментальном сахарном диабете (M±m; n=17)

Показатели	Исходное состояние	После введения урокиназы (сутки)			
		5	10	20	30
N	4	3	3	3	4
АЧТВ (сек)	51,3±3,1	55,9±3,1	61,4±3,5 ***	66,7±3,2 *** **	55,4±3,1 ***
ПВ (сек)	36,2±1,5	51,3±3,2 ***	63,6±3,1 ***	56,3±3,5 ***	45,2±2,9 ***
ТВ (сек)	27,3±1,2	35,3±1,4 ***	43,1±1,2 ***	34,1±2,1 ***	30,5±2,1 **
Кф (г/л)	2,3±0,02	2,5±0,04 **	2,1±0,03 ***	2,3±0,02 ***	2,4±0,03 ***
АТ-III (сек)	131,7±6,1	167,4±6,5 ***	187,2±5,7 ***	165,4±5,7 ***	162,8±5,8 ***
ФА (мин)	19,1±1,3	21,4±0,8 **	27,2±1,2 ***	28,3±1,5 ***	23,2±1,4 ***
РФМК +/-	-	-	-	-	+
ПДФ +/-	-	-	-	-	+
ДК Mkm/l	1,6±0,2	2,2±0,4 **	2,7±0,3 ***	2,2±0,3 ***	2,0±0,5 ***
МДА Mkm/l	4,1±0,4	4,8±0,6 **	5,1±0,7 *	5,0±0,5 **	4,7±0,5 *
QSH Mkm/l	4,6±0,3	4,8±0,4	5,4±0,6 ***	4,4±0,8 ***	5,0±0,8 ***
СЛО (мл.мин/кг)	0,21±0,03	0,31±0,04 ***	0,33±0,02 *** **	0,28±0,01 *** **	0,27±0,03 *** *

Примечание: Статистически значимая разница с интактными (*) и контрольными (**) показателями:
 — $p < 0,05$; *— $p < 0,01$; ****— $p < 0,001$.

телям. Однако при сравнении с контрольными показателями выяснили, что гипокоагуляционные изменения этих показателей сохраняются до конца исследования. Об этом свидетельствует также заметное снижение КцФ, особенно по сравнению с контрольными показателями и отсутствие в течение месяца маркеров активации внутрисосудистого свертывания лимфы таких, как РФМК и ПДФ. При этом наиболее значительным изменениям подвергалась ФА лимфы. Весьма заметное увеличение ФА лимфы (превышала исходный показатель на 69,1%) отмечали на 5 сутки исследования ($p < 0,001$), а затем фиксировали тенденцию уменьшения этого показателя. Через месяц исследования она вплотную приближалась к исходной величине. Однако при сравнении этих данных с соответствующими контрольными показателями фибринолитический эффект урокиназы сохранялась до конца

исследования. Об этом свидетельствует тот факт, что к концу исследования ФА лимфы у контрольных животных была на 24,3% больше соответствующего показателя опытной группы животных ($p < 0,01$). Введение урокиназы благоприятно действовало и на показатели ПОЛ в лимфе. Антиоксидантный эффект урокиназы проявился спустя через 5 суток после введения урокиназы, что выразилось в снижении не только продуктов ПОЛ, но и в повышении содержания восстановленного глутатиона. Наиболее выраженный антиоксидантный эффект можно наблюдать при сравнении этих показателей с соответствующими показателями у животных контрольной группы.

Таким образом, наши исследования показали, что моделирование СД у кроликов приводит к повышению свертываемости не только крови, как это показывают литературные данные [3, 6, 7, 18], но и свертыва-

ваемости лимфы на фоне весьма заметной активации ПОЛ и угнетении фибринолитической активности, а также нарушении дренажной функции лимфатической системы. Последнее, способствуя накоплению в межклеточном пространстве токсичных продуктов нарушенного метаболизма, в том числе конечных продуктов гликозилирование в межклеточном пространстве отрицательно влияет на морфофункциональное состояние микрососудов и создает предпо-

сылки для развития диабетических микроангиопатий. Внутривенное введение же урокиназы способствовало заметному снижению свертывающего потенциала лимфы на фоне весьма значительного повышения ФА лимфы и СЛО из грудного протока. Все это положительно отражалось и на уменьшении интенсивности ПОЛ, о чем свидетельствует заметное снижение продуктов ПОЛ и возрастание уровня QSH в лимфе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Строков И.А., Гурьева И.В., Дан Циглер. Поздние осложнения сахарного диабета: новые возможности диагностики и лечения // Вестник семейной медицины, 2010, №1, с. 34-39.
2. Трусов В.В., Руденко И.Б., Казакова И.А. Новые направления ангиопротекции при диабетических микроангиопатиях // Успехи современного естествознания, 2010, №4, с. 88-91.
3. Ефимов Е.В. Мониторинг системы гемостаза у больных с синдромом диабетической стопы на фоне хирургического лечения // Медицинский совет, 2014, №4, с. 36-39.
4. Алиев М.Х., Мамедзаде А.Я., Алиев О.С., Агамалиева У.Д., Кулиева А.А., Гусейнова Ш.М., Сафаралиева Л.Х. Оксидативный стресс и свертываемость лимфы в патогенезе диабетических ангиопатий // Аллергология и иммунология, Москва, 2016, №4(17), с. 291.
5. Гасимова А. Ш., Алиев М.Х., Алиев С.Д., Джафарова Н.А., Алиев Э.М., Алиев О.С., Шахвердиев Г.Г. Оксидативный стресс в патогенезе нарушений микроциркуляции при сахарном диабете // Вестник хирургии Казахстана, 2017, №1(50), с. 13-17.
6. Zheng N., Shi X., Chen X., Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // Lab Med., 2015, vol. 46 (3), pp. 214-220.
7. Краснопевцева И.П., Бондарь И.А., Пиков И.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом первого типа // Медицина и образование в Сибири, 2013, № 3, с. 134-138.
8. Полянцев А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Скобельдина Т.А., Ованенко В.С. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом // Вестник ВолгГМИ, 2017, №3(63), с. 16-19.
9. Domingueti C.P., Dusse L.M.S., Carvalho M.D.G. et al. Hypercoagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy // Clin. Chim. Acta, 2013, vol. 415, pp. 279-285.
10. Takayanagi R., Inoguchi T., Ohnaka K. Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus // J. Clin. Biochem. Nutr., 2010, vol. 48(1), pp. 72-77.
11. Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степава Е.А., Литвяков Н.В., Перекучова Н.А., Носарева О.Л. и др. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантиноксидазы адипоцитов // Бюллетень Сибирской Медицины, 2017, №16(4), с. 134-143.
12. El Asra M.A., Adly A.A., El Hadidy E.S., Abdelwahab M.A. D-dimer levels in type 1 and type 2 diabetic children and adolescents; relation to microvascular complications and dyslipidemia "own data and review" // PER, 2012, vol. 9 (3), pp. 657-668.
13. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view // Biomedical Research, 2010, vol. 21(2), pp. 147-155.
14. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // Physiol. Rev., 2013, vol. 93(1), pp. 137-188.
15. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет, 2011, № 3(52), с. 6-11.
16. Forbes J.M., Fotheringham A.K. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts // Diabetologia, 2017, vol. 60, pp. 2129-2138.
17. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus // Glob J. Endocrinol. Metab., 2017, vol. 1(2), pp. 1-3.
18. Алиев С.Д., Алиев М.Х., Гулиева А.А., Алиев С.И., Алиева Д.Т., Сафаралиева Л.Х., Агамалиева У.Д. Состояние коагуляционного гомеостаза в условиях применения мексидола с клексаном при экспериментальном сахарном диабете // Аллергология и иммунология (Москва), 2013, №1(14), с. 58.
19. Левин Ю.М. Практическая лимфология. Баку: Маариф, 1982, 302 с.
20. Мамедов Я.Д. Инфаркт миокарда. Лимфатическая система сердца. Патология и патогенетические основы лечения. Москва: Медицина. 1989, 224 с.
21. Беляев А.Н., Павелкин А.Г., Родин А.Н., Павелкин Г.А. Регионарная тромболитическая терапия при гипертонии

некротических осложнениях диабетической стопы // Тольяттинский медицинский консилиум, 2011, №3-4, с. 34-37.

22. Гаврилова В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Изменение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гаптенных и изопропановых экстрактов // Лабораторное дело, 1988, №2, с. 60-64.
23. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело, 1988, №11, с. 41-43.
24. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups // Arc. Biochem. Biophys., 1959, vol. 82, pp. 70-77.

REFERENCES

1. Stokov I.A., Quryeva I.V., Dan Thigler. Pozdniye oslojneniya saharnogo diabeta: novye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya. [Late complications of diabetes: new diagnostic and treatment options] // Vestnik semeynoy medicini [Bulletin of Family Medicine], 2010, vol. 1, pp. 34-39.
2. Trusov V.V., Rudenko I.B., Kazakova I.A. Noviyenapravleniyaangioprotekciipridiabeticheskikhmikroangiopatiyah [New directions of angioprotection in diabetic microangiopathies] // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya [The successes of modern science], 2010, vol. 4, pp. 88-91.
3. Efimov E.V. Monitoring sistemi gemostaza u bolnyh s sindromom diabeticheskoy stopi na fone hirurgicheskogo lecheniya [Monitoring of the hemostasis system in patients with diabetic foot syndrome against the background of surgical treatment] // Medicinskiy sovet [Medical advice], 2014, vol. 4, pp. 36-39.
4. Aliyev M.Kh., Mamedzade A.Y., Aliyev O.S., Agamaliyeva U.D., Kuliyeva A.A., Huseynova Sh.M., Safaraliyeva L.Kh. Oksidativniy stress i svyortivaemost limfi v patogeneze diabeticheskikh angiopatii [Oxidative stress and lymph coagulability in the pathogenesis of diabetic angiopathy] // Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology], Moscow, 2016, vol. 4(17), p. 291.
5. Gasimova A.Sh., Aliyev M.H., Aliyev S.D., Jafarova N.A., Aliyev E.M., Aliyev O.S., Shahverdiyev G.G. Oksidativniy stress v patogeneze narusheniy mikrosirkulyasii pri saharnom diabete [Oxidative stress in the pathogenesis of microcirculatory disorders in diabetes mellitus] // Vestnik hirurgii Kazakhstana [Bulletin of Surgery of Kazakhstan], 2017, vol. 1(50), pp. 13-17.
6. Zheng N., Shi X., Chen X., Lv W. Associations Between Inflammatory Markers, Hemostatic Markers, and Microvascular Complications in 182 Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // LabMed, 2015, vol. 46 (3), pp. 214-220.
7. Krasnopevceva I.P., Bondar I.A., Pikov I.V. Osobennosti sosudisto-trombocitarnogo i koagulyacionnogo gemostaza u bol'nyh saharnym diabedom pervogo tipa [Peculiarities of vascular-platelet and coagulation hemostasis in patients with diabetes mellitus of the first type] // Meditsina i obrazovaniya v Sibiri [Medicine and education in Siberia], 2013, vol. 3, pp. 134-138.
8. Poljancev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V. Skobel'dina T. A., Ovanenko V. S. Narusheniya gemostaza u bol'nyh saharnim diabedom [Haemostasis disorders in diabetes patients] // Vestnik VolgGMI [Bulletin of VolgSMI], 2017, vol.3(63), pp. 16-19.
9. Domingueti C.P., Dusse L.M.S., Carvalho M.D.G. et al. Hyper-coagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy // Clin. Chim. Acta, 2013, vol. 415, pp. 279-285.
10. Takayanagi R., Inoguchi T., Ohnaka K. Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus // J. Clin. Biochem. Nutr., 2010, vol. 48(1), pp. 72-77.
11. Ivanov V.V., Shahristova E.V., Stepavaya E.A., Litvyakov N.V., Perekuchova N.A., Nosareva O.L. et al. Okislitel'niy stress v patogeneze saharnogo diabeta 1 tipa: rol' ksantinoksidaz i adipocitov [Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: the role of xanthine oxidase and adipocytes] // Byulleten Sibirskoy Medicini [Bulletin of Siberian Medicine], 2017, vol. 16(4), pp. 134-143.
12. El Asra M.A., Adly A.A., El Hadidy E.S., Abdelwahab M.A. D-dimer levels in type 1 and type 2 diabetic children and adolescents; relation to microvascular complications and dyslipidemia "own data and review" // PER, 2012, vol. 9 (3), pp. 657-668.
13. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. Biomedical Research, 2010, vol. 21(2), pp. 147-155.
14. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // Physiol. Rev., 2013, vol. 93(1), pp. 137-188.
15. Maslova O.V., Suncov Yu.I. Epidemiologiya saharnogo diabeta i mikrososudistih oslozhneniy [Epidemiology of diabetes mellitus and microvascular complications] // Sakharniy diabet [Diabetes mellitus]. 2011;3(52): 6 – 11.
16. Forbes J.M., Fotheringham A.K. Vascular complications in diabetes: old messages, new thoughts // Diabetologia. 2017, vol. 60, pp. 2129-2138.
17. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus // Glob. J. Endocrinol. Metab., 2017, vol. 1(2), pp. 1-3.
18. Aliyev S.D., Aliyev M.H., Kuliyeva A.A., Aliyev S.I., Aliyeva J.T., Safaraliyeva L.H., Agamaliyeva U.D. Sostoyanie koagulyacionnogo gomeostaza v usloviyax primeneniya meksidola s kleksanom pri eksperimentalnom saharnom diabete [The state of coagulation homeostasis under the use of mexidol with clexane in experimental diabetes mellitus] // Allergologiya i immunologiya [Allergology and immunology], Moscow, 2013, vol. 1(14), p. 58
19. Levin Yu.M. Prakticheskaya limfologiya [Practical lymphology]. Baku: Maarif. 1982, 302 p.

20. Mamedov Ya.D. Infarkt miokarda. Limfaticeskaya sistema serdca. Patofiziologiya i patogeneticheskie osnovy lecheniya [Myocardial infarction. Heart lymphatic system. Pathophysiology and pathogenetic bases of treatment]. Moscow: Medicine, 1989, 224 p.
21. Belyaev A.N., Pavelkin A.G., Rodin A.N., Pavelkin G.A. Regionarnaya tromboliticheskaya terapiya pri gnoynonekroticheskikh oslozhneniyaх diabeticheskoy stopy [Regional thrombolytic therapy for purulent-necrotic complications of diabetic foot] // Tol'yatinskiy medicinskiy konsilium [Togliatti Medical Council], 2011, vol.3-4, pp. 34-37.
22. Gavrilova V.B., Gavrilova A.P., Hmara N.F. Izmenenie dienyovykh konyugatov v plazme krovi po UF-pogloshheniyu gaptenovykh i izopropanovykh ekstraktov [Change of Dien Conjugates in Blood Plasma by UV Absorption of Hapten and Isopropane Extracts] // Laboratornoye delo [Laboratory science], 1988, vol. 2, pp. 60-64.
23. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. Modifikatsiya metoda opredeleniya perekisey lipidov v teste s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the method of determination of lipid peroxides in the test with thiobarbituric acid] // Laboratornoye delo [Laboratory science], 1988, vol. 11, pp. 41-43.
24. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups // Arc. Biochem. Biophys., 1959, vol. 82, pp. 70-77.

**Aliyev S.J., Aliyev M.Kh., Aliyeva J.T., Huseynova Sh.M., Hajiyeva S.I.,
Ahmedzade U.I., Badalova A.T., Shakhverdiyev Q.G.**

FIBRINOLYTIC LYMPHOSTIMULATION IN TREATMENT OF DIABETIC ANGIOPATHIES

Department of Pathological Physiology, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article gives information on a research done to study of lipid peroxidation disorder, lymph coagulation and lymphatic tissue drainage, their correction in experimental diabetes mellitus. Studies were carried out on 33 rabbits, on a model of diabetes mellitus. In 16 rabbits of the control group, after modeling of alloxane diabetes mellitus, a sucking therapy was performed, and in 17 rabbits of the experimental group, the sucking therapy included intravenous administration of urokinase medac. Simulation of diabetes mellitus in rabbits contributed to increase of clotting potential of lymph with background of activation of lipid peroxidation and reduction of activity of lymph fibrinolysis, with suppression of drainage function of lymphatic system. After administration of urokinase medak, the coagulation potential of the lymph and the intensity of lipoperoxidation were significantly reduced. At the same time, the content of dieneconjugates and malonic dialdehyde was significantly reduced, and during 30 days of the study, markers of activation of intravascular clotting of lymph were not determined. All this was accompanied by a very pronounced increase in the flow rate of lymph from the drained thoracic duct.

Thus, the inclusion of urokinase medak in the complex of sugar lowering therapy contributed not only to a marked reduction of clotting potential of lymph and activation of lipoperoxidation, but also very much increased lymphatic tissue drainage.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Əliyev Məmməd Xası oğlu – Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrasının professoru

E-mail: aliev.mamed.76@mail.ru

Rəyçi: tibb e.d., prof. F.Q.İslamzadə