

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Мамедзаде А.Я., Алиев М.Х., Гусейнова Ш.М., Агамалыева У.Д., Ахмедзаде У.И., Шахвердиев Г.Г.

Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий

Азербайджанский Медицинский Университет,
1022Az, г. Баку, Азербайджан, ул. Бакиханова, д. 23

К наиболее грозным осложнениям сахарного диабета относят осложнения сосудистого генеза. При этом роль лимфатической системы в патогенезе микроангиопатий исследована недостаточно. **Цель исследования** – изучение роли перекисного окисления липидов и эндотелиальной дисфункции в нарушениях свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей при моделировании стрептозотоцинового сахарного диабета и их значение в патогенезе диабетических микроангиопатий. **Методика.** Эксперименты выполнены на 23 кроликах Шиншилла. Сахарный диабет моделировали введением стрептозотоцина (50 мг/кг в 1 мл физиологического раствора внутривентриально). В течение ночи перед введением препарата животные не получали пищи. Контрольным животным (4 кролика) вместо стрептозотоцина вводили физиологический раствор. Перекисное окисление липидов в лимфе оценивали по уровню диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и содержанию восстановленного глутатиона. Для оценки состояния системы свертывания лимфы определяли: активизированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фактор Виллебранда, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, растворимые фибрин мономерные комплексы, продукты деградации фибриногена, антитромбин-III и фибринолитическую активность. Показатели свертываемости лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре «Хумаклот-Дуо» (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы «Хуман» (Германия) и «Коагулотест» (Россия). Состояние дренажной функции лимфатической системы сердца изучали при введении лимфотропного красителя. **Результаты.** Показано, что моделирование стрептозотоцинового сахарного диабета способствует активации процессов перекисного окисления липидов, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с последующим выбросом прокоагулянтов не только в кровь, но, как показали, наши исследования, и в лимфу. Все это способствовало активации внутрисосудистого свертывания лимфы и нарушениям лимфатического дренажа, что сопровождалось накоплением в межклеточном пространстве вокруг кровеносных и лимфатических капилляров токсичных продуктов нарушенного метаболизма, способствующим развитию сосудистых осложнений. Изменение гемо-лимфатического равновесия отражалось на системе микроциркуляции в конкретном регионе, в частности приводило к нарушению дренажной функции лимфатической системы сердца. Неполный дренаж продуктов распада клеток, крупномолекулярных частиц и токсичных метаболитов, их накопление в интерстиции отрицательно влияет на микроциркуляторное русло, играя тем самым немаловажную роль в патогенезе диабетических микроангиопатий. **Заключение.** Суммируя результаты исследований можно заключить, что при построении лечебно-профилактических схем предотвращения развития диабетических микроангиопатий необходимо учитывать состояние дренажной функции лимфатической системы тканей.

Ключевые слова: сахарный диабет; перекисное окисление липидов; эндотелиальная дисфункция; лимфатический дренаж тканей; диабетическая микроангиопатия; свертываемость лимфы.

Для цитирования: Мамедзаде А.Я., Алиев М.Х., Гусейнова Ш.М., Агамалыева У.Д., Ахмедзаде У.И., Шахвердиев Г.Г. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа тканей в патогенезе диабетических микроангиопатий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 91-97.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97

Для корреспонденции: Алиев Мамед Хасы оглы, e-mail: aliev.mamed.76@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.01.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Mamedzade A.I., Aliyev M.Kh., Hyseynova Sh.M., Agamaliev U.D., Akhmedzade U.I. Zhakhverdiyev G.G.

Endothelial dysfunction and impairment of lymphatic drainage from tissues in the pathogenesis of diabetic microangiopathy

Department of Pathological Physiology,
Azerbaijan Medical University, Bakikhanova Str. 23, Baku 1022Az, Azerbaijan

Chronic vascular complications are the most dangerous complications of diabetes mellitus. The role of lymphatic system in the pathogenesis of diabetic microangiopathy is understudied. **The aim** of this study was to investigate the role of lipid peroxidation and endothelial dysfunction in disorders of lymph coagulation and lymphatic drainage from tissues on a model of streptozotocin diabetes mellitus and their significance in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. **Methods.** Experiments were performed on 23 Chinchilla rabbits in compliance with all rules for conducting experiments on laboratory animals. Diabetes mellitus was modeled with an intraperitoneal injection of streptozotocin (Keocyt, Malakoff, France) dissolved in 1 ml of 0.9% NaCl at a dose of 50 mg/kg. Animals fasted overnight before the injection. Control rabbits ($n=4$) received an injection of 0.9% NaCl solution instead of streptozotocin. Peroxide oxidation of lipids in lymph is appreciated in the level of diene conjugates, malonic dialdehyde and amount of reduced glutathione. For assessments the state of coagulation of lymph is determined: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, Willebrand factor, thrombin time, concentration of fibrinogen, dissolved fibrin monomeric complexes, products of degradation of fibrinogen, antithrombin III and fibrinolytic activity. Indices of coagulation of lymph determined on semi-automatic coagulometer «Humaclot -Duo» (Germany) with ready set of reagents firm of «Human» (Germany) «Coagulotest» (Russia). The state of drainage function of lymphatic system of the heart is investigated during injection of lymphotropic dyes. **Results.** Streptozotocin diabetes mellitus activated lipid peroxidation, which resulted in endothelial dysfunction and discharge of procoagulants into both the blood and lymph. This facilitated intravascular lymph coagulation and inhibition of lymphatic drainage from tissues associated with accumulation of toxic metabolites in the interstitial space around blood and lymphatic capillaries and development of vascular complications. The changes in hemolymphatic balance affected microcirculation of organs, as evidenced by the impaired drainage function of the heart lymphatic system in experimental diabetes mellitus. Incomplete drainage of cell decay products, large molecular particles, and toxic metabolites and their accumulation in the interstitium adversely affect the microhemo- and microlymphocirculation and, thereby, plays a major role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. **Conclusion.** In development of preventive measures for diabetic microangiopathy, the state of lymphatic drainage from tissues, particularly in the heart, should be taken into account.

Keywords: diabetes mellitus; lipid peroxidation; endothelial dysfunction; tissue lymphatic drainage; diabetic microangiopathy; lymph coagulation.

For citation: Mamedzade A.I., Aliyev M.Kh, Hyseynova Sh.M., Agamaliev U.D., Akhmedzade U.I. Zhakhverdiyev G.G. Endothelial dysfunction and impairment of lymphatic drainage from tissues in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 91-97. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.91-97

For correspondence: *Aliiev Mamed Khasy*, MD, professor of department of pathological physiology of Azerbaijan medical university. Azerbaijan, e-mail: aliev.mamed.76@mail.ru

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Received 23.01.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

Численность больных сахарным диабетом (СД) в мире неуклонно растет и по различным прогнозам к 2040 г. превысит 600 млн человек. Несмотря на то, что разработаны и широко применяются высококачественные препараты инсулина и других сахароснижающих препаратов в лечении СД, невозможно обеспечивать полной компенсации нарушенного обмена веществ и предотвратить развитие многочисленных осложнений СД, на основе которых лежат макро- и микроангиопатии [1–4]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что повреждающее действие гипергликемии на сосудистую стенку опосредуется свободными радикалами, образование которых усиливается с повышением скорости аутоокисления глюкозы при хронической гипергликемии [5]. Все это, в конечном сче-

те приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и эндотелиальной дисфункции [6–8], что сопровождается усиленным выбросом в кровь фактора Виллебранда (ФВ), простациклина, активатора плазминогена, тромбоглобулина и т. д. [7, 9] и развитию нарушений системы гемостаза [10]. Именно такого рода нарушения лежат в основе хронических сосудистых осложнений в виде микроангиопатий, что сопровождается расстройствами микроциркуляции с морфологическими и функциональными изменениями тканей, нарушением функции органов. Микроангиопатии являются особенностью СД и носят генерализованный характер [11], поражающий всю систему микроциркуляции. При СД создаются благоприятные условия для накопления в межклеточном пространстве потенциально токсических

продуктов, оказывающих пагубное влияние на клетки [12, 13]. В то же время известно, что транспорт из межклеточных пространств токсичных метаболитов, крупномолекулярных частиц и остатков разрушенных клеток осуществляется в основном лимфатической системой [14–16]. Однако до настоящего времени состояние лимфатического дренажа тканей при СД исследовано недостаточно. Цель исследования – изучение роли активации перекисного окисления липидов и эндотелиальной дисфункции в нарушениях свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей при экспериментальном сахарном диабете.

Методика

Опыты выполнены на 23 кроликах «Шиншилла» обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Экспериментальные протоколы рассмотрены и утверждены этическим комитетом Азербайджанского Медицинского Университета. Животные содержались на стандартном рационе вивария.

Сахарный диабет моделировали внутрибрюшинным введением утром натошак стрептозотоцина (Malakoff, France – «Кеосут») растворенного в 1 мл физиологического раствора (50 мг/кг). Для предупреждения развития гипогликемического шока сразу после инъекции стрептозотоцина животные вместо воды получали 5%-ый раствор глюкозы. Контрольным животным (4 кролика) вводили физиологический раствор. О развитии СД судили по уровню глюкозы, определяемой в крови животных натошак при помощи глюкометра (SensoLite Nova, Budapest-Hungary) на 5-е, 15-е, 30-е, 60-е и 90-е сут после введения стрептозотоцина. Продолжительную гипергликемию наблюдали уже с 3-х–5-х сут. Критериями включения в эксперимент являлись уровень глюкозы более 13 ммоль/л (СД средней тяжести) и выживание животных в течение всего периода исследования. Экспериментальных животных (20%), у которых на 5-е сут развивалось крайне тяжелое состояние с гипергликемией выше 20–30 ммоль/л, выводили из эксперимента. Лимфу для анализа получали методом дренирования грудного протока [17, 18] под наркозом (калипсол, 8 мг/кг и димедрол, 0,15 мг/кг). Препараты вводили в ушную вену уха кролика. Скорость лимфооттока (СЛО) определяли по объему лимфы, оттекающей из дренированного грудного протока в единицу времени на 1 кг массы тела животного (мл. мин/кг).

Перекисное окисление липидов в лимфе оценивали по уровням диеновых конъюгатов [19], малонового диальдегида (МДА) [20] и содержанию восстановленного глутатиона (QSH) [21]. Для оценки состояния системы свертывания лимфы определяли: активизированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фактор Виллебранда (ФВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (КцФ), растворимые фибрин мономерные комплексы (РФМК), продукты деградации фибриногена (ПДФ), антитромбин-III (АТ-III) и фибринолитическую активность (ФА). Показатели свертываемости лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре «Хумаклот-Дуо» (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы «Хуман» (Германия) и «Коагулотест» (Россия). Состояние дренажной функции лимфатической системы сердца изучали при введении лимфотропного красителя (синий Эванса Т–1824). Раствор красителя (0,1 мг на 100 г массы сердца) вводили туберкулиновой иглой субэпикардially в заднебоковую стенку левого желудочка в области верхушки сердца [22]. Определение скорости выведения лимфотропного красителя производили на уровне «надсердечного» лимфатического ствола, в отделе, примыкающем к сердечному лимфоузлу. Визуально с помощью бинокулярной лупы-MG81006a регистрировали время (с) от момента инъекции до появления красителя в лимфе «надсердечного» лимфатического ствола (I-этап выведения), также время (с) полного очищения сердца от лимфотропного красителя (II-этап выведения).

При статистической обработке результатов применяли пакеты программ EXCEL, Statistika. Использовали непараметрические и параметрические методы анализа Стьюдента, Фишера и Вилкоксона.

Результаты

Результаты исследования показателей ПОЛ в лимфе представлены в табл. 1. Как видно из таблицы при стрептозотоциновом СД значительно активизируются процессы ПОЛ, о чем свидетельствует увеличение содержания продуктов ПОЛ начиная с 5-х сут исследования. Статистически значимо увеличивалось содержание в лимфе как первичных (ДК на 66,6%), так и вторичных (МДА более чем в 2,6 раза) продуктов ПОЛ. По мере увеличения сроков исследования уровни ДК и МДА в лимфе возрастали на фоне заметного уменьшения антиоксидантного потенциала – содержание восстановленного глутатиона через 30 сут снижалось до 73,8% ($p < 0,05$). Нарастание содержания продуктов

ПОЛ в лимфе регистрировалось в течение 30 сут, при этом уровни ДК и МДА превышали исходные значения на 3,2 раза и 2,2 раза, соответственно ($p < 0,001$). С 60-х сут проявлялась тенденция к их снижению на фоне прогрессирующего падения антиоксидантного потенциала лимфы – к концу исследования содержание QSH в лимфе уменьшалось до 66,6% ($p < 0,001$).

Показатели свертываемости лимфы представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2 моделирование стрептозотоцинового СД сопровождалось заметным повышением свертывающей способности лимфы. Это выражалось в изменении показателей свертываемости лимфы, таких как АЧТВ, ПВ и ТВ. Начиная с 5-х сут в лимфе существенно (на 26,1%) повышался уровень

ФВ. Через 30 сут после введения стрептозотоцина наиболее выражены были изменения показателей АЧТВ и ТВ, которые снижались на 42,2% и на 32,9%, соответственно, по сравнению с исходными. В этот период наблюдения в лимфе обнаруживались маркеры внутрисосудистой активации свертываемости, такие как РФМК и ПДФ на фоне заметного угнетения активности АТ-III. По мере увеличения сроков исследования выявленные сдвиги показателей внутрисосудистого свертывания лимфы усугублялись. Уже через 60 сут в лимфе определились маркеры эндотелиальной дисфункции и активации внутрисосудистого свертывания лимфы такие, как РФМК и ПДФ на фоне угнетения ФА. Такая же динамика изменений изученных пока-

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов в лимфе при экспериментальном сахарном диабете

Показатели	Исходные данные (n=4)	После введения стрептозотоцина (сутки)				
		5-е (n=3)	15-е (n=3)	30-е (n=3)	60-е (n=3)	90-е (n=3)
DK Mkm/l	1,5±0,2	2,5±0,2***	3,9±0,3***	4,8±0,2***	3,7±0,4***	3,8±0,3***
MDA Mkm/l	3,1±0,5	4,4±0,3**	6,5±0,8***	6,9±0,5***	5,8±0,5***	5,7±0,4***
QSH Mkm/l	4,2±0,4	4,0±0,2	3,3±0,19**	3,1±0,4**	3,0±0,3**	2,8±0,4***

Примечание. DK – диеновые конъюгаты, MDA – малоновый диальдегид, QSH – восстановленный глутатион; статистически значимые различия с исходными данными: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного лимфостаза при экспериментальном стрептозотоциновом сахарном диабете

Показатели	Исходные данные (n = 3)	После введение стрептозотоцина (сутки)				
		5-е (n = 3)	15-е (n = 4)	30-е (n = 3)	60-е (n = 3)	90-е (n = 3)
ФВ (%)	55,1±3,9	69,5±4,4*	85,3±4,7**	99,8±5,1***	90,9±4,8***	79,5±5,4**
АЧТВ (с)	53,4± 2,1	47,3 ± 3,1	30,9 ± 1,3***	33,4±2,1***	32,3±1,8***	36,7±1,4**
ПВ (с)	33,2±1,9	24,4±1,1**	27,1 ± 1,2 *	24,1±1,3 **	27,2±0,9 *	25,4±1,1**
ТВ (с)	27,4±1,3	20,9±0,7*	18,4± 0,4***	20,4±7,9 **	23,4 ± 0,7	27,6± 0,8
КцФ (г/л)	2,7±0,05	2,9±0,03	3,2±0,02 *	3,0±0,01*	2,9±0,02*	2,8±0,01
РКФМ (±)	-	-	+	+	+	+
ПДФ (±)	-	-	+	+	+	+
АТ-III (с)	120,4±6,9	90,9±5,9	81,1±4,8 **	75,9±6,4**	80,9±4,7**	91,6±4,8*
ФА (мин)	21,4±1,1	20,9±1,2	22,2±0,9	16,9±0,4*	12,4±1,1 **	10,6±0,8 ***
СЛО (мл мин/кг)	0,22±0,02	0,25±0,01	0,20±0,02 *	0,18±0,01**	0,15±0,01***	0,14±0,01***

Примечание. ФВ – фактор Виллебранда, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, КцФ – концентрация фибриногена, РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы, ПДФ – продукты деградации фибриногена и АТ-III – антитромбина III, ФА – фибринолитическая активность, СЛО – скорость лимфотока. Статистически значимые различия с исходными показателями: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Состояние лимфатического дренажа сердца при моделировании сахарного диабета у кроликов

Серии	Этапы выведения красителя	Исходные данные	После введения физиологического раствора (сутки)				
			5-е	15-е	30-е	60-е	90-е
Контроль	I этап (с)	182,4±6,8 (n=4)	176,7±8,4 (n=4)	170,9±9,3 (n=4)	155,4±8,7 (n=4)	171,4±6,8 (n=4)	196,7±8,2 (n=4)
	II этап (с)	355,7±9,3 (n=4)	346,7±12,4 (n=4)	349,7±11,2 (n=4)	366,9±9,7 (n=4)	359,5±12,3 (n=4)	308,2±11,4 (n=4)
			После введение стрептозотоцина (сутки)				
Опыт	I этап (с)	167,4±6,2 (n=4)	177,5±7,3 (n=3)	214,4±8,3** (n=3)	257,6±9,3*** (n=3)	264,4±7,6*** (n=3)	341,5±8,2*** (n=3)
	II этап (с)	373,4±11,3 (n=4)	390,7±9,7 (n=3)	428,9±12,3 (n=3)	456,4±10,7** (n=3)	495,4±9,8*** (n=3)	555,4±9,1*** (n=3)

Примечание. Статистически значимые различия с исходными показателями: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

зателей сохранялась и в последующие сроки наблюдения. Исследование скорости лимфотока из грудного протока показало, что моделирование СД у кроликов сопровождается фазными изменениями дренажной функции лимфатической системы. Через 5 сут СЛЮ незначительно возрастала, а по мере увеличения сроков наблюдения постепенно уменьшалась. Об этом свидетельствует статистически значимое уменьшение (до 81,8% от исходного) СЛЮ из грудного протока, начиная с 30-х сут.

Подобная динамика сохранялась в течение всего эксперимента. Наиболее выраженное снижение СЛЮ из грудного протока (до 63,6% от исходного) фиксировалось к концу исследования (табл. 2). Таким образом результаты исследования показали, что при моделировании СД значительно нарушается дренажная функция лимфатической системы тканей, что создает благоприятные условия для накопления токсичных метаболитов на клеточном и органном уровнях. Исследования дренажной функции лимфатической системы сердца при экспериментальном СД подтвердили это предположение – у кроликов наблюдалось существенное угнетение дренажной функции лимфатической системы сердца (табл. 3). Об этом свидетельствует увеличение продолжительности как I, так и II этапа выведения лимфотропного красителя из сердца. При этом следует заметить, что наиболее выраженному изменению подвергался I этап выведения лимфотропного красителя.

Так, через 30 сут I этап стал продолжительнее (на 28,1%) по сравнению с исходным. Подобная динамика сохранялась и в последующие периоды наблюдения. К концу исследования указанный показатель превышал исходный уровень на 57,9%. Между тем II этап

выведения лимфотропного красителя из сердца по сравнению с I-м, заметно изменялся только через 2 мес после введения стрептозотоцина, превышая исходный уровень на 22,2%. Такая динамика сохранялась и в последующем периоде наблюдения – II этап выведения лимфотропного красителя из сердца стал продолжительнее на 32,7% по сравнению с исходным.

Обсуждение

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при моделировании сахарного диабета активация ПОЛ сопровождалась эндотелиальной дисфункцией, способствующей нарушению свертываемости лимфы и лимфатического дренажа сердца. Сопоставляя данные настоящего исследования с данными других авторов [14, 23-25], можно заключить, что активация перекисного окисления липидов и эндотелиальная дисфункция с усилением внутрисосудистого усиления свертывания лимфы отрицательно сказывается на дренажной функции лимфатической системы при моделировании стрептозотоцинового сахарного диабета. Все это создает благоприятные условия для накопления в межклеточном пространстве в миокарде токсичных продуктов нарушенного метаболизма, что усугубляет эндотоксикоз на клеточном и органном уровне. Эндотоксикоз является неотъемлемым компонентом нарушения морфофункционального состояния тканей и развития сосудистых осложнений сахарного диабета.

Таким образом, можно прийти к заключению, что активация ПОЛ с последующей эндотелиальной дисфункцией способствует нарушению свертываемости не только крови [7, 10], но и лимфы с нарушением дренаж-

ной функции лимфатической системы. Все это создает благоприятные условия для развития поздних сосудистых осложнений и свидетельствует о необходимости учета состояния свертываемости лимфы и дренажной функции лимфатической системы сердца при составлении лечебно-профилактических схем коррекции микроангиопатий у больных сахарным диабетом.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Алиев М.Х., Гусейнова Ш.М.

Сбор и обработка материала — Агамалыева У.Д., Шахвердиев Г.Г.

Статистическая обработка — Ахмедзаде У.И.

Написание текста — Мамедзаде А.Я.

Редактирование текста — Алиев М.Х.

Литература

1. Кудина Е.В., Барт Б.Я., Михайлузова М.П., Ларин В.Г. Осложнения сахарного диабета: современное состояние проблемы. *Справочник поликлинического врача*. 2018; 6: 49-54.
2. Степченков Р.П. Диагностика синдрома диабетической стопы в амбулаторных условиях. *Справочник врача общей практики*. 2019; 6: 24-36.
3. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002; 110: 10–6.
4. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017; 1(2): 1–3.
5. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*. 2010; 21(2): 147–55.
6. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196: 193–222.
7. Сизиков В.И., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Быкова И.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2007; 1: 24-8.
8. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017; 1(2): 1–3.
9. Балаболкин М.И., Кремнинская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α-липоевой кислоты. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51(3): 22-32.
10. Краснопеццева 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: 134-8.
11. Деревянко (Семёник) И.А., Новаковская С.А. Микроциркуляторное русло миокарда на ранней стадии развития диабетической кардиомиопатии. *Новости медико-биологических наук*. 2016; 13(1): 23-8.
12. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *РМЖ*. 2014; 13: 954-7.
13. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 137–88.
14. Левин Ю.М. *Практическая лимфология*. Баку; «Маариф»; 1982.
15. Мамедов Я.Д. *Инфаркт миокарда. Лимфатическая система сердца. Патофизиология и патогенетические основы лечения*. М.; Медицина, 1989.
16. Миннебаев М.М. Физиология и патофизиология лимфатической системы. Результаты исследований и научные перспективы развития кафедры. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(1): 118-23.
17. Корниенко А.А., Куликовский Н.Н., Сорокатый А.Е. Актуальные вопросы топографической анатомии и оперативной хирургии. М.; 1977; 1: 22–6.
18. Алиев М.Х., Мамедов В.К. Способ получения центральной лимфы в хроническом эксперименте. *Азербайджанский Медицинский Журнал*. 1990; 11: 48–50.
19. Гаврилова В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Изменение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гаптенных и изопрופןановых экстрактов. *Лабораторное дело*. 1988; 2: 60-64.
20. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988; 11: 41-3.
21. Ellman G. Tissue sulphydryl groups. *Arc. Biochem. Biophys*. 1959; 82: 70-7.
22. Кедик А.А. Стимуляция дренажной функции лимфатической системы сердца при острой очаговой ишемии миокарда. Автореферат к.м.н., М.; 1984.
23. Гусейнова Ш.М., Алиев С.Д., Алиев М.Х. Состояние свертываемости лимфы и лимфатического дренажа сердца при экспериментальном диабете. *Естественные и технические науки*. 2012; 3(59): 446-50.
24. Хугаева В.К. Нарушения лимфообращения. *Кардиология*. 1996; 8: 64-70.
25. Кузник Б.И., Левин Ю.М. Свертываемость и фибринолитическая система. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(5): 42-7.

References

1. Kudina E.V., Bart B.Ja., Mihajlusova M.P., Larin V.G. Complications of diabetes mellitus: the current state of the problem. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2018; 6: 49-54. (in Russian)
2. Stepchenkov R.P. Diagnosis of diabetic foot syndrome in outpatient settings. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2019; 6: 24-36. (in Russian)
3. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002; 110: 10–6.
4. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab*. 2017; 1(2): 1–3.
5. Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I. Type 2 diabetes and vascular complications: a pathophysiologic view. *Biomedical Research*. 2010; 21(2): 147–55.
6. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Tang E.H. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196: 193–222.
7. Sizikov V.I., Nelaeva A.A., Hasanova Yu.V., Bykova I.Yu. Dysfunction of endothelium and disorders of platelet-coagulation hemostasis in the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2007; 1: 24-8. (in Russian)

8. Ighodaro O.M., Adeosun A.M. Vascular complications in diabetes mellitus. *Glob J Endocrinol Metab.* 2017; 1(2): 1–3.
9. Balabolkin M.I., Kreminskaia V.M., Klebanova E.M. Role of oxidative stress in pathogenesis of diabetic neuropathy and possibility of its correction by preparations of α -lipoic acid. *Problemy endokrinologii.* 2005; 51(3): 22–32. (in Russian)
10. Krasnopenvtseva I.P., Bondar I.A., Pikov I.V. Features of vascular-platelet and coagulation hemostasis in patients with diabetes mellitus of the first type. *Meditsina I obrazovaniie v Sibiri.* 2013; 3: 134–8. (in Russian)
11. Derevianko (Semenik) I.A., Novakovskaia S.A. Microcirculatory myocardial channel at early stage of diabetic cardiomyopathy development. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2016; 13(1): 23–8. (in Russian)
12. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 13: 954–7. (in Russian)
13. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013; 93(1): 137–88.
14. Levin I.M. *Practical limfologiya [Prakticheskaya limfologiya]*. Baku, «Maarif», 1982. (in Russian)
15. Mamedov Ya.D. *Myocardial infarction. Heart lymphatic system. Pathophysiology and pathogenetic bases of treatment [Infarkt miokarda. Limfaticheskaya sistema serdtsa. Patofiziologiya i patogeneticheskie osnovy lecheniya]*. Moscow; Meditsina, 1989. (in Russian)
16. Minnebaiev M.M. Physiology and pathophysiology of the lymphatic system. Research results and scientific prospects of the Department. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2015; 96(1): 118–23. (in Russian)
17. Kornienko A.A., Kulikovskiy N.N., Sorokatyy A.E. *Topical issues of topographic anatomy and operative surgery [Aktual'nye voprosy topograficheskoy anatomii i operativnoy khirurgii]*. Moscow; 1977; 1: 22–6. (in Russian)
18. Aliev M.X., Mamedov V.K. Metod for preparing central lymph in chronic eksperiment. *Azerbaydzhanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 1990; 11: 48–50. (in Russian)
19. Gavrilova V.B., Gavrilova A.R., Khmara N.F. Change of diene conjugates in blood plasma by UV absorption of hapten and isopropane extracts. *Laboratornoe delo.* 1988; 2: 60–4. (in Russian)
20. Andreeva L.I., Kozhemiakin L.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in a thiobarbituric acid test. *Laboratornoe delo.* 1988; 11: 41–3. (in Russian)
21. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups. *Arc. Biochem. Biophys.* 1959; 82: 70–7.
22. Kedik A.A. *Stimulation of the drainage function of the heart lymphatic system in acute myocardial focal ischemia [Stimulyatsiya drenazhnoy funktsii limfaticheskoy sistemy serdtsa pri ostroy ocha-govoy ishemii miokarda]*. Avtoreferat k. m. n., Moscow; 1984. (in Russian)
23. Guseynova Sh.M., Aliev S.D., Aliev M.H. The state of clotting of the lymph and lymphatic drainage of the heart in experimental diabetes. *Estestvennye i tehnicheckie nauki.* 2012; 3(59): 446–50. (in Russian)
24. Hugaeva V.K. Violations of a limfotsirkulyation. *Kardiologiya.* 1996; 8: 64–70. (in Russian)
25. Kuznik B.I., Levin Yu.M. Clotting and fibrinolytic system. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2012; 57(5): 42–7. (in Russian)

Сведения об авторах:

Мамедзаде Айтен Ягуб кызы, доктор философии по медицине, доцент каф. терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета;

Алиев Мамед Хасы оглы, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета;

Гусейнова Шола Могуб кызы, доктор философии по медицине, доцент каф. патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета;

Агамальева Улкен Джафар кызы, ассистент каф. патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета;

Ахмедзаде Улвия Исрафил кызы, доктор философии по медицине, ассистент каф. патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета;

Шахвердиев Гасан Гюльбага оглы, ассистент каф. патологической физиологии Азербайджанского медицинского университета.