

АНОТАЦІЯ

Сарахан В. М. Патогенетично обґрунтована корекція ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті з метою запобігання мікроциркуляторних ускладнень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань 22 «Охорона здоров'я» . – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню патогенетичних ланок пізніх діабетичних ускладнень, а також розробці патогенетично обґрунтованого ефективного методу корекції даних нозологічних станів.

Цукровий діабет є важким соціально-економічним тягарем для будь-якої країни світу та посідає одне із провідних місць в рейтингу хронічних захворювань. Згідно прогнозам ВООЗ до 2040 року кількість осіб, що страждають на цукровий діабет віком 20-79 років, збільшиться до 642 мільйонів. Розвиток гіперглікемічних ускладнень суттєво знижує якість та тривалість життя пацієнта, його працездатність. Найсерйозніша небезпечність цукрового діабету пов'язана із ускладненнями, що розвиваються при пошкоджуючій дії на судини. Важливе місце серед хронічних діабетичних ускладнень займає діабетична нефропатія, яка є однією із провідних причин розвитку термінальної ниркової недостатності.

Експериментальні дослідження виконані на 114 нелінійних щурах обох статей, вирощених у розпліднику експериментально-біологічної клініки ОНМедУ. Міністерства охорони здоров'я України. Досліди з тваринами проводили згідно встановленим правилам роботи з ними. Всі маніпуляції, які викликали біль, були проведені під етамінал-натрієвим наркозом.

Для моделювання цукрового діабету 2-го типу була обрана стрептозотоцинова модель, так як вона дозволяє відтворити основні патогенетичні ланки цукрового діабету 2-го типу у людини. Дослідження

діабетичних ускладнень із боку ниркового апарату проводили шляхом введення в раціон експериментальних тварин високо жирової дієти.

Літературний пошук вітчизняних та зарубіжних наукових джерел дозволив встановити, що одними із основних маркерів розвитку діабетичної нефропатії на тлі інсулінонезалежного цукрового діабету є порушення з боку функціональної активності ендотелію, антиоксидантного захисту та цитокінового профілю. Однак, комплексних досліджень, які присвячені повній оцінці та динаміці змін системи дисфункції ендотелію, систем перекисного окиснення ліпідів та оксидативного стресу, а також змін цитокінового профілю та гострофазових показників у щурів при експериментальному моделюванні пізніх мікроангіопатичних ускладнень на тлі цукрового діабету 2-го типу не має.

Встановлено, що у тварин із модельованим стрептозотоциновим діабетом, які знаходилися на високожировому раціоні харчування відмічали більш виражені зміни функціонального стану організму порівняно із тваринами, яким відтворювали цукровий діабет 2-го типу. При експериментальному стрептозотоциновому діабеті та при мікросудинних ускладненнях на тлі діабету відмічалися підвищення рівня виділення білка із сечею та кліренс креатиніну, незначні зміни клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції. Однак як при цукровому діабеті 2-го типу, так і при діабетичній нефропатії відмічали достовірні зміни процесів екскреції із сечею іонів натрію та калію, що пов'язано із зниження реабсорбції даних катіонів в канальцях нирок. При морфологічному дослідженні тканини нирок встановлено, що у групі тварин із діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу відмічалось зменшення розмірів ниркових тілець із дистрофічними зміненими клітинами зовнішньої та внутрішньої стінок капсули клубочка, вогнищеве стовщення базальної мембрани капілярів клубочка, розширення мезангії.

При вивченні показників, що характеризують дисфункцію ендотелію встановлено, що порушення балансу регуляції тонусу судин, системи

гемостазу та процесів міжклітинної взаємодії призводить до підвищення концентрації ендотеліну-1 та різкого підвищення викиду фактора фон Віллебранда. У щурів, яким відтворювали діабетичну нефропатію на тлі стрептозотоцинового цукрового діабету спостерігалось різке зниження рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту та компенсаторне підвищення індукцибельної синтази оксиду азоту, що вказувало на формування значних змін ендотелію судин при експериментальному цукровому діабеті.

Активація прозапальних цитокінів, яким притаманна цитотоксична дія на ендотелій, посилює запальний процес, зумовлюючи осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого посилюється прогресування ушкоджуючої дії на нирковий апарат. Встановлено, що при діабетичній нефропатії у щурів спостерігається значне підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2) та компенсаторне підвищення рівня протизапального цитокіну (ІЛ-4), що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними. За рахунок того, що рівень ІЛ-4 залишається на низькому рівні це дає змогу прозапальним цитокінам стимулювати судинне запалення. Можна вважати, що прозапальна група цитокінів виступає в якості предикторів хронічних ускладнень на тлі цукрового діабету 2-го типу.

При експериментальному стрептозотоциновому діабеті спостерігалось значне підвищення рівнів гострофазових показників (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин α , фібриногену та резистину). Однак більш виражені зміни даних показників спостерігалися у групі щурів, які знаходилися на високожировому раціоні харчування.

Один із пускових та ключових патофізіологічних механізмів при цукровому діабеті, який призводить до розвитку судинних та органних порушень є оксидативний стрес. Встановлено, що при діабетичній нефропатії на тлі цукрового діабету 2-го типу відмічалось різке підвищення рівня дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та зниження концентрації вільного глутатіону. Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів дозволив свідчити про підвищення рівня малонового діальдегіду та

зниження рівня каталази як у тварин з експериментальним цукровим діабетом, так і у щурів з діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу. Варто відмітити тенденцію до більш вираженого окисного стресу у щурів із діабетичними мікросудинними ускладненнями цукрового діабету 2-го типу, яку можна пояснити тим, що окрім гіперглікемії у даних тварин надлишкове утворення вільних радикалів сприяє метаболічним зсувам в ішемізованих зонах тканин та органів.

Отже, надлишкова генерація вільних радикалів призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, модифікації ліпопротеїдів та активації запального процесу. Порушення балансу в антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу запускає патогенетичний каскад розвитку ускладнень мікроциркуляторного русла та супроводжується тенденцією до ще більшого посилення генерації активних форм кисню і активації перекисного окиснення ліпідів.

Незважаючи на стрімкий розвиток фармакотерапії у лікуванні цукрового діабету та його пізніх ускладнень залишається актуальною профілактика мікро- та макроангіопатичних уражень за рахунок використання лікарських засобів природного походження.

Оскільки в патогенезі діабетичної нефропатії на тлі цукрового діабету 2-го типу однією із ключових ланок є порушення системи антиоксидантного захисту та функціональної активності ендотелію доцільним було вивчення ефективності застосування комбінованої БАД в комплексі з L-аргініном протягом 30 діб.

При вивченні впливу антиоксидантної терапії та L-аргініну на тлі застосування метформіну на показники, що характеризують ендотеліальну дисфункцію встановлено, що рівень ендотеліну-1 на 15 добу експерименту знижувався відносно показників групи тварин з діабетичною нефропатією. Однак, найбільш виражені зміни досліджуваного показника спостерігали на 30 добу після початку застосування додаткової терапії. При дослідженні рівня фактора фон Віллебранда встановлено, що введення в якості додаткової

терапії біологічно активної добавки + L-аргініну призводило до зниження рівня досліджуваного показника відносно показників групи тварин з контрольною патологією вже на 15 добу.

Застосування додаткової антиоксидантної терапії у комплексі з L-аргініном протягом 30 діб призводило до достовірного підвищення рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту та зниження рівня індукційної синтази оксиду азоту порівняно із групою щурів з мікроангіопатичними ускладненнями на тлі цукрового діабету 2-го типу. Одержані результати вказують на виражені ендотеліопротекторні властивості, що, ймовірно, обумовлено дією L-аргініну та посиленням ефекту за рахунок комбінованої біологічно активної добавки рослинного походження з вираженими антиоксидантними властивостями.

Вивчення ефективності терапії на рівень прозапальних цитокінів, гострофазових показників при діабетичній нефропатії на тлі цукрового діабету 2-го типу дозволило встановити, що введення антиоксидантної терапії у комплексі з L-аргініном протягом 30 діб призводило до зниження рівня прозапальних цитокінів порівняно із аналогічними даними як у групі щурів, які отримували терапію метформіном в його ефективній дозі, так і у групі тварин, яким застосовували в якості додаткової терапії введення біологічно активної добавки у комплексі з L-аргініном на 15 добу дослідження. Введення антиоксидантної терапії у комплексі з L-аргініном протягом 30 діб також призводило до значних змін гострофазових показників. Зокрема, відмічалось достовірне зниження C-реактивного білка, фактору некрозу пухлин- α , фібриногену та резистину. Аналіз одержаних результатів свідчить про виражений вплив запропонованої антиоксидантної терапії у комплексі з L-аргініном протягом 30-добового введення на прогресування діабетичної нефропатії на тлі цукрового діабету 2-го типу за рахунок зниження рівня прозапальних цитокінів та концентрації гострофазових показників.

Застосування антиоксидантної терапії та L-аргініну на тлі застосування метформіну в його ефективній дозі 60 мг/кг призводило до врівноваження показників, що характеризують антиоксидантний захист та перекисне окиснення ліпідів у щурів із діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу вже на 15 добу після початку введення досліджуваних сполук.

Одержані експериментальні дані перевищували всі показники групи тварин, яким вводили метформін (60 мг/кг), що свідчить про доцільність використання в якості додаткової терапії введення біологічно активної добавки та L-аргініну протягом 30 діб на тлі застосування цукрознижувальних препаратів.

Таким чином, проведені дослідження вказують на доцільність застосування в якості додаткової терапії біологічно активної добавки природного походження в комплексі з L-аргініном протягом 30 діб на тлі застосування цукрознижувальних препаратів, що дозволить вплинути на патогенетичний механізм розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет, мікроангіопатичні ускладнення, діабетична нефропатія, ендотеліальна дисфункція, антиоксидантна терапія.

Список публікацій здобувача

1. Експериментальне дослідження цукрового діабету: особливості методик моделювання / І. В. Савицький, В. М. Сарахан, І. А. Кузьменко, Н. В. Якимчук. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. № 6. С. 41–45. (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

2. Reproduction of diabetes mellitus` types in an experiment / I. V. Savytskiy, I. A. Kuzmenko, V. M. Sarahan, N. V. Yakymchuk. *World Science*. 2018. Vol. 3, № 1. P. 49–51. (Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

3. Bioflavonoids complex using in the prevention and treatment of diabetes complications / I. I. Hrytsan, I. V. Savytskyi, V. M. Sarakhan et al. *PharmacologyOnLine*. 2020. December, 30. P. 279–283. (Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та підготовці статті до друку).

4. Correction of endothelial dysfunction among patients suffering from diabetes mellitus / I. V. Savitsky, V. N. Sarakhan, I. V. Miastkivska, V. I. Savitsky. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7 (1). P. 621–632. (Особистий внесок – здобувач особисто провів дослідження, здійснив статистичний аналіз і узагальнення матеріалу).

5. Сарахан В. М., Савицький В. І. Способи дослідження цукрового діабету в експерименті. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для молодих вчених та студентів)*: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова. Одеса, 19-20 квітня 2018 р. с. 41.

6. Моделювання експериментального цукрового діабету / В. М. Сарахан, Н. В. Якимчук, І. А. Кузьменко, І. В. Савицький. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту

Сумського державного університету, м. Суми, 16–17 листопада 2017 року.
Суми: Сумський державний університет, 2017. с. 81.

7. Патогенетичне обґрунтування метаболічної терапії ускладнень цукрового діабету / І. А. Кузьменко, І. В. Савицький, В. М. Сарахан, В. І. Савицький. *Науково-практична конференція: «Патофізіологія нирок та водно-сольового гомеостазу»*, м. Одеса, 15 – 16 лютого 2018 р. – Одеса.

8. Modeling of experimental diabetes mellitus / V. M. Sarakhan et al. *Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: Матеріали VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції, присвячених 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М. Н. Зайка*, м. Полтава, 11-12 жовтня 2018 р. УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2018. С. 76–77.