

На правах рукописи

ПИВОВАРОВА ОКСАНА АНАТОЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
И ПУТИ ИХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г.Луганск

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор,
Колчин Юрий Николаевич

Официальные оппоненты: **Игнатенко Татьяна Степановна**,
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтической и внутренней медицины Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Хренов Александр Андреевич,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Зулкарнеев Рустэм Халитович,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака**, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «_____» _____ 20____ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02
д.м.н., профессор

С.В. Налетов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) относится к приоритетным заболеваниям в клинической эндокринологии, что обусловлено высокими показателями распространенности и частотой развития хронических инвалидизирующих осложнений, затрагивающих все органы и системы, включая трахеобронхиальный аппарат и легочную ткань (Jayawardena R., 2012; Bertoldi A.D., 2013; Aschner P.M., 2016; Zimmet, P.Z., 2017).

Анализируя литературу, касающуюся ранней диагностики заболеваний дыхательной системы, нельзя не заметить, что особое внимание уделяется выявлению ключевых респираторных симптомов (Wheaton A.G., 2013; Leidy N. K., 2014; Hayward R.A., 2015; Piitulainen E., 2017). Однако, многочисленные международные исследования посвящены оценке встречаемости респираторных симптомов (DIMCA programme, SAPALDIA study, Po Delta Valley, IS A YA, European Community Respiratory Health Survey, IBERPOC и др.) не отображают распространенность признаков среди диабетического контингента больных, и, несмотря на наличие множества диагностических программ для выявления бронхо-легочной патологии (Leidy N.K., 2014; Song W., 2015; Чучалин А.Г., 2016; Шевцова В.И., 2016), в настоящее время не существует стандартизированных скрининг-анкет для выявления этих нарушений у больных с СД.

Согласно многочисленным исследованиям, в патогенезе респираторной патологии значительную роль играет воспалительный процесс в бронхах и легочной ткани (Holtzman M.J., 2014; Hallstrand T.S., 2014; Whitsett J.A., 2015; Morishita-Katsu M., 2016). Современными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями убедительно показано, что «золотым стандартом» исследования данного процесса, является инвазивный метод фибробронхоскопии с цитологическим исследованием жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), бронхиальном смыве (Филиппов В.П., 2014; Шкильнюк М.С., 2014; Багмут А.С., 2015; Котляров П.М., 2017). С целью уточнения этих вопросов, имеющих существенное значение для улучшения бронхологической диагностики при СД, необходимо проведение дальнейших исследований.

Предполагается, что именно воспалительный процесс может приводить к ремоделированию морфологических структур воздухоносных путей и нарушать функционирование мукоцилиарной системы (МЦС) (Ropcke S., 2012; Zhang P., 2015; Boon, M., 2015; Chatelina, R.A., 2016). Однако, количество клинических исследований, характеризующих работу МЦС у больных СД, весьма немногочисленно, а в большинстве своем они довольно фрагментарны (Kirch J., 2011; Henry R.R., 2013; Baker E.H., 2017).

Согласно клиническим исследованиям (Fernandez–Real J.M., 2012; Cerrada A., 2014; Whitsett J.A., 2015; Barnthaler T., 2017), развивающаяся под воздействием хронической гипергликемии патология воздухоносных путей, несомненно, захватывает и структуры аэрогематического барьера (АГБ). В настоящее время известны лишь некоторые особенности структурной реорганизации элементов АГБ при нарушениях углеводного обмена (Woehlke G., 2012; Yanagi S., 2015; Kahnert K., 2017). Однако этот вопрос в настоящее время не имеет экспериментального подтверждения.

В современной литературе активно обсуждается вопрос зависимости патологических преобразований дыхательной системы обусловленных энергетической недостаточностью клеток, вследствие дефектов структуры и функции митохондрий (Ashrafi G., 2013; Brand M.D., 2013; Кругликов Г.Г., 2014; Marunaka Y., 2015). По мнению ряда исследователей, причинами вторичного угнетения митохондриальной активности могут быть различные факторы, в том числе и гормональные нарушения, влияющие на клеточную энергетику (Wiegman C.H., 2015; Takeuchi A., 2015; Wang C., 2015; Wu J., 2017). Однако, в существующих публикациях не нашло достаточного отражения состояние митохондриального звена респираторной системы при инсулиновой недостаточности.

Таким образом, все вышеизложенные факты диктуют необходимость расширить представления об особенностях клинико-патогенетических аспектов дыхательных нарушений при СД, а выявляемая распространенность заболеваний органов дыхания и их взаимосвязь с нарушениями углеводного обмена при отсутствии результативных методов профилактики и лечения мотивируют разработать дополнительные комплексные подходы к лечению препаратами метаболического действия, которые направлены на восстановление биохимических факторов, обуславливающих функции органелл.

Степень разработанности темы

В большинстве научных работ исследователей-клиницистов, опубликованных к настоящему времени уделяется внимание проблеме осложнений со стороны дыхательной системы при СД и созданию профилактической концепции для пациентов, однако, работы носят фрагментарный характер, поскольку посвящены отдельным патогенетическим аспектам (Uz-Zaman S., 2014; Kahnert K., 2017; Jagadapillai R., 2016; Hsien-Tsai C., 2017).

Проблема повышения эффективности диагностики заболеваний лёгких при СД неоднократно поднималась в эпидемиологических исследованиях (Wheaton, A.G., 2013; Nardini S., 2014; Гамбарян М.Г., 2015; Щербакова Е.М., 2017). Определённое влияние на решение таких задач оказывали исследования реологических свойств трахеобронхиального секрета (Rorpeke S., 2012; Johannessen, A., 2013; Zhang P., 2015), однако на сегодняшний день мало изучены клеточный состав и другие компоненты мокроты у категории

пациентов с СД. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения. Несмотря на широкое применение диагностического БАЛ (Foster M.W., 2013; Dubourg G., 2015; Andreasson S.I. 2017), не производилась оценка информативности цитологических показателей при СД на основании сопоставления цитологических и морфологических данных. Определённое влияние на решение проблемы оказали результаты клинических исследований, характеризующих некоторые функциональные особенности МЦК у больных СД (Mizumura K., 2014; Vldar E. K., 2016; Testa, R., 2017), но механизмы повреждения МЦБ у больных с СД описываются частично. В последние годы неоднократно рассматривался вопрос заболеваний, при которых имеется митохондриальная дисфункция (Steiling K., 2013; Kuck J. L., 2015; Pascual-Ahuir A., 2017;), но исследователями выделяются только первичные митохондриальные болезни (Либ Л.А., 2012; Дурнев А.Д., 2013; Бельских Э.С., 2016; Shi W., 2017), хотя существует обширный класс состояний, характеризующийся энергетическим дисбалансом и вторичной митохондриальной недостаточностью (Picard M., 2013; Лобанова Е.Г., 2014; Pellman J.J., 2015; Mellem D., 2016; Cloonan S.M., 2016). Необходимым является выяснение влияния гипергликемии на развитие патологических изменений защитных свойств нижних воздухоносных путей. Недостаточно ясны ранние признаки структурной дизадаптации, что не позволяет наметить пути коррекции развивающихся патоморфологических изменений и их профилактику при СД.

Цель исследования – определить морфофункциональные трансформации в формировании патологических изменений дыхательной системы при сахарном диабете, разработать методику раннего выявления респираторных нарушений с помощью скрининговой системы диагностики этих заболеваний и установить терапевтическую результативность метаболической энерготропной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить распространённость, выбрать категорию диагностических признаков, позволяющих осуществлять массовую раннюю диагностику и определить диагностическую эффективность системы скрининг-оценки состояния дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.
2. Оценить влияние хронической гипергликемии на динамику показателей цитологического состава мокроты.
3. Определить влияние хронической гипергликемии на показатели функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства.
4. Изучить влияние сахарного диабета на функциональное состояние мукоцилиарной системы.
5. Установить возможность использования бронхоскопических параметров и клеточного профиля мокроты в качестве критериев оценки состояния МЦС и на основании выявленных взаимосвязей разработать комплекс диагностики МЦН.

6. Оценить влияние хронического нарушения углеводного обмена на системный энергетический метаболизм на основании исследования митохондриальных и цитоплазматических ферментов – дегидрогеназ лимфоцитов: сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы.

7. Создать модель сахарного диабета в эксперименте и определить особенности патоморфологических и ультраструктурных изменений воздухоносных путей и аэрогематического барьера.

8. Обосновать эффективность метаболической терапии, влияющей на клеточный энергообмен респираторной системы в комплексном лечении пациентов сахарным диабетом на основании исследования динамики клинико-лабораторных показателей и ультрамикроскопических исследований.

Объект исследования: состояние дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.

Предмет исследования: особенности клинических проявлений, цитологической, метаболической, фагоцитарной активности клеток мокроты и бронхоальвеолярного пространства, показателей системного энергетического метаболизма, состояние мукоцилиарного и аэрогематического барьеров.

Научная новизна исследования

Впервые на эпидемиологическом материале исследованы распространенность и динамика встречаемости ключевых респираторных симптомов, отражающих состояние органов дыхания у пациентов с сахарным диабетом. Впервые проведен мониторинг самооценки наличия хронических респираторных заболеваний у данной категории больных.

Впервые, на отечественном материале, дана комплексная оценка клеточного состава мокроты и эндобронхиальных факторов: количественная характеристика, оценка функциональной активности клеток бронхиального эпителия, альвеолярных макрофагов, нейтрофилов при сахарном диабете.

Впервые научно установлено, что биомаркеры воспаления в трахеобронхиальном дереве, коррелируют с клинико-функциональными характеристиками сахарного диабета и выраженностью респираторных симптомов у пациентов.

Впервые на основании проведенных клинико-морфофункциональных исследований дана оценка деятельности МЦС у больных сахарным диабетом. Показана значимость функциональной недостаточности МЦК как одного из патофизиологических механизмов заболеваний дыхательной системы при сахарном диабете.

Впервые у больных с сахарным диабетом проведен анализ показателей энергетического метаболизма и выявлены нарушения активности ключевых митохондриальных ферментов, проявляющиеся разнонаправленными изменениями распределения цитохимических показателей ферментативного

статуса лимфоцитов. Установлена ультраструктурная дезорганизация митохондрий и влияние на функциональные параметры митохондрий воспалительного процесса в бронхолегочной системе вследствие пролонгированного воздействия гипергликемии.

Определено влияние гипергликемии на развитие комплексных ультраструктурных и морфометрических реорганизаций трахеобронхиального дерева и легочной ткани при экспериментальном диабете. Установлены общие закономерности тканевой реорганизации бронхиального дерева и легочной ткани в этих условиях: атрофия компонентов эпителиальной выстилки с увеличения толщины и уменьшением плотности расположения ресничек мерцательного эпителия, увеличение толщин АГБ, сопровождающиеся его гипергидратацией на фоне снижения секреторных функций ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа.

Доказана патогенетическая обоснованность и результативность применения рибоксина, тиамин, липоевой кислоты, карнитина, витамина Е, аскорбиновой кислоты, триметазидина, для предупреждения энергозависимых патологических изменений со стороны дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе новые данные о механизмах преобразования воздухоносных путей и легочной ткани расширяют представления о механизмах формирования патологии дыхательной системы при сахарном диабете, что позволяет разработать методы профилактики и лечения с учётом эндокринно-метаболических нарушений.

По результатам исследования для практического здравоохранения разработана, обоснована и внедрена система комплексной анкетной скрининг-диагностики состояния респираторной системы у пациентов с сахарным диабетом. Данные, полученные при анкетировании респондентов, позволяют определить контингент лиц, которым необходимо углубленное обследование респираторной системы.

Конкретизированные особенности количественных показателей, цитологические, цитохимические показатели мокроты и жидкости БАЛ позволили разработать дополнительные критерии и установить диагностические признаки поражения воздухоносных путей при хронической гипергликемии.

С использованием оригинальных подходов научно обоснована и разработана совокупность критериев и способов диагностики МЦН, основанных на применении функциональных, эндоскопических и морфофункциональных методах оценки состояния дыхательных путей. Данный диагностический комплекс рекомендуется применять при обследовании больных с СД и включать в план динамического наблюдения. Это является важным для своевременной диагностики МЦН, прогнозирования уровня контроля заболеваний дыхательной системы с

позиции нарушений деятельности МЦС, выбора адекватной базисной терапии с учетом ее потенциальной способности к коррекции МЦН.

Наличие клинических признаков поражения респираторной системы, определяет необходимость выявления ранней диагностики нарушений клеточной биоэнергетики у пациентов с СД. Наиболее доступным и экономически выгодным для практического здравоохранения является определение уровня активности митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы лимфоцитов периферической крови.

Экспериментально обоснованное заключение о роли гипергликемии в формировании ультраструктурных реорганизаций воздухоносных путей и респираторного отдела лёгких имеет важное теоретическое значение для развития общей концепции механизмов формирования патологии дыхательной системы при сахарном диабете.

Ранняя диагностика респираторных нарушений позволит назначать своевременно комплексную лечебно-профилактическую терапию, которая улучшит качество жизни больных с сахарным диабетом.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явились исследования отечественных и зарубежных ученых в области изучения проблемы диагностики заболеваний дыхательной системы в условиях гипергликемии, изучения механизмов повреждения нижних воздухоносных путей и легочной ткани при СД.

Дальнейшие методологические обследования базировались на системном подходе:

- для оценки общесоматического состояния пациентов использовали клинические методы (анамнез жизни, анамнез болезни, антропометрические исследования, физикальное обследование);
- для определения симптомов поражения дыхательной системы применяли специализированные опросники;
- для оценки функционального состояния углеводного и липидного обменов определяли: гликозилированный гемоглобин (HbA1c), общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности.
- для оценки функционального состояния трахеобронхиального дерева и легочной ткани применяли цитологические, инструментальные (ультразвуковой ингалятор, бронхоскопический) методы;
- для установления митохондриальной активности использовали цитохимический метод с определением сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ);
- для определения влияния хронической гипергликемии на дыхательную систему использовали гистологическое и ультраструктурное исследование воздухоносных путей и легочной ткани;

— для обобщения результатов проведенного исследования и определения его достоверности использовали аналитико-статистические и математические методы обработки.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с СД наблюдается высокая распространенность ключевых респираторных симптомов и их сочетание является важным диагностическим признаком при формировании скрининг-анкет для раннего выявления патологии дыхательной системы.
2. Возможность применения у пациентов с СД бронхоскопических методов исследования позволяет выявить у них развитие вторичного эндобронхита различной степени активности и оценить его влияние на систему местной защиты бронхов и легких.
3. У больных с СД имеется выраженный дисбаланс в процессе энергопродукции проявляющийся нарушением активности ключевых митохондриальных ферментов СДГ и ЛДГ, находящийся под влиянием активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве в условиях гипергликемии.
4. Под воздействием экспериментальной гипергликемии в тканях дыхательной системы происходит увеличение количества структурно изменённых митохондрий, сопровождаемое изменением стереометрических характеристик.
5. Экспериментальная гипергликемия приводит к морфофункциональным нарушениям МБ, проявляющимся перестройкой морфологических компонентов бронхиального эпителия, нарушением пролиферативной активности клеточных структур эпителиальной выстилки.
6. В условиях экспериментальной гипергликемии развивается гидратация АГБ, что морфометрически подтверждается увеличением средней арифметической и средней гармонической толщины. Функциональные нарушения АГБ характеризуются уменьшением площади заполнения ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа резервными сурфактантами.
7. Разработан метод лечебно-профилактических мероприятий, направленных на замедление прогрессирования энергозависимых патогенетических изменений со стороны дыхательной системы при сахарном диабете с использованием энерготропных препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины: стратификационные критерии, рандомизация, адекватность математических методов обработки данных поставленным задачам. Результаты получены с применением сертифицированного оборудования. Все выводы и рекомендации опубликованы в рецензируемых изданиях, критические замечания отсутствуют.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – объединение усилий» (Москва, 2013), IX конгрес патологів України «Актуальні проблеми патології» (Луганськ, 2013), научно-практической конференции с международным участием «Современные научные достижения – 2014» (Прага, 2014), II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Vienna, 2014), 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Stockholm, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (Київ, 2015), 17th International Congress of Endocrinology (Beijing, 2016), 20th ESE Postgraduate Training Course on Endocrinology DIABETES AND METABOLISM European Society of Endocrinology (ESE) (Moscow, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 24 в изданиях включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 12 – в материалах съездов, конференций, тезисов докладов. Результаты исследования отражены в учебно-методическом пособии «Диагностическая программа для раннего выявления метаболического поражения респираторной системы у больных сахарным диабетом».

Внедрение результатов работы в практику. Данные, полученные в процессе выполнения работы, внедрены в практику лечебных учреждений: ГУ ЛНР Луганской республиканской больницы № 2 (поликлиническое отделение, терапевтическое отделение); ГУ ЛНР Луганской городской поликлиники № 9 (дневной терапевтический стационар); ГУ ЛНР Луганской городской многопрофильной больницы №8 (терапевтическое отделение); ГУ ЛНР «Специализированной железнодорожной больницы» (терапевтическое отделение), а также в педагогический процесс ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (кафедра внутренней медицины ФПО, кафедра внутренней медицины, эндокринологии, пульмонологии и аллергологии).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 394 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 10 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 647 ссылок (из них 538 латиницей), иллюстрирована 110 рисунками и 54 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 120 пациентов с СД 1 и 2 типа (50 мужчин – 41,7% и 70 женщин – 58,3%), в возрасте 45–58 лет. I группу составили 57 (47,5%) пациентов СД 1 типа, во II группу вошли 63 (52,5%) пациента с СД 2 типа.

С целью получения собственных нормативных показателей нами было обследовано 48 практически здоровых лиц – разовых доноров Станции переливания крови, которые проживали в г. Луганске и Луганской области. Опрос и осмотр позволили исключить у них наличие хронических заболеваний в течение последних шести месяцев.

Согласно медицинской документации: формам 003/о, 025/о – больные не находились на диспансерном учете по заболеваниям бронхо-легочной системы. В обследованных группах не было зафиксировано курящих исследуемых. Воздействия на дыхательную систему физически опасных и вредных производственных факторов было исключено. В исследование не включались пациенты, принимавшие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Во время пребывания в стационаре у пациентов проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Анкетирование респондентов проводилось с использованием многоступенчатых диагностических скрининг-анкет, включающих диагностическую программу кашля с его классификационными характеристиками и двухэтапного анкетного скрининга одышки. Исследование трахеобронхиального содержимого и бронхолаважной жидкости производилось с учетом опубликованных рекомендаций. Бронхоскопическое исследование выполнялось бронхофиброскопом фирмы «OLYMPUS» модель TX-20 (Япония). Выраженность воспалительного процесса в нижних дыхательных путях изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ). Пристеночная эндобронхиальная эндоскопическая рН-метрия проводилась с использованием аппаратно-программного комплекса компьютерной внутриволокнистой рН-метрии. Цитохимический анализ основывался на изучении степени активности митохондриальных дегидрогеназ – сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы по методу Пирса (1957) в модификации Р.П. Нарциссова (1986) с использованием программного обеспечения «Видео-Тест 4,0 Авто».

С целью коррекции метаболических нарушений, направленных на снижение активности эндобронхита, нормализацию вторичной митохондриальной дисфункции при СД, использовались метаболические препараты с энергезирующими свойствами, влияющие на различные звенья энергопроцесса в клеточной органелле. Метаболическая терапия осуществлялась на протяжении 30 дней с ежедневным введением препаратов.

В целях стимуляции энергопродукции в дыхательной цепи использовали рибоксин (200 мг/сутки в/в струйно), для восполнения дефицита коферментов и субстратов – тиамин (50 мг/сутки в/м) и тиоктовую кислоту (1200 мг/сутки в/в, разведенную в 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия), с целью коррекции внутриклеточного нарушения обмена жирных кислот – левокарнитин (Элькар) (300 мг/мл – 2,5 мл внутрь 2 раза в день за 30 минут до еды), для предупреждения кислород-радикального повреждения митохондриальных мембран – альфа-токоферол ацетат (100 мг/сут внутрь после еды), и аскорбиновую кислоту (100 мг/сут в/м), на заключительном этапе, с целью повышения кумуляции митохондриальной энергии в форме АТФ – триметазидин (35 мг по 1 табл. 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды в течение 30 дней).

Включение в комплексное лечение метаболических препаратов переносилось пациентами удовлетворительно, не было отмечено ни одного случая непереносимости данных лекарственных средств.

В качестве экспериментального объекта стрептозотоцинового диабета использовали 47 самцов белых крыс линии Wistar с начальной массой $234,0 \pm 2,64$ г., в возрасте $5,8 \pm 0,02$ месяцев и 43 особи контрольной группы с массой тела $231,5,00 \pm 1,91$ г., в возрасте $5,9 \pm 0,01$ мес., которые выращивались в виварии в стандартных условиях. Модель экспериментального сахарного диабета (ЭСД) воспроизводили однократным внутрибрюшным введением стрептозотоцина (SIGMA, США) в 0,1 М цитратном буфере pH 4,5, крысам Wistar в дозе 60 мг/кг. Введение стрептозотоцина осуществляли после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохраненном доступе к воде. С целью изучения морфологических особенностей компонентов мукоцилиарного и аэрогематического барьеров при СД крыс выводили из эксперимента путем декапитации. Длительность жизни лабораторных животных составляла 18 недель (после регистрации гипергликемии).

У животных брали кусочки ткани из идентичных участков бронхиального дерева, нижних долей обоих легких и из верхушки сердца. Для гистологического исследования использовался материал, фиксированных в 10% нейтральном формалине. Согласно стандартных методик изготавливались парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Обработку гистологического материала проводили на светло-оптическом микроскопе Olympus (Japan) BX-41 с использованием программного обеспечения для анализа видеоизображения – QuickPhoto Micro 2.3 (Германия). Построение морфограмм производилось согласно методики стандартизированной методике авторов – Гомоляко И.В., Бобкова А.Г., Петунина Ю.И. Фиксацию материала для ультрамикроскопического исследования производили немедленно, внося образцы ткани в забуференный 2,5% раствор глутарового альдегида. Дофиксация материала осуществлялась с помощью реактива Колфилда (на основе 2% раствора четырехоксида осмия, pH – 7,3) (все используемые реактивы фирмы Sigma, США); обезвоживание материала производили в спиртах возрастающей

концентрации, абсолютных спирте и ацетоне; последующая заливка в эпон–аралдит (фирмы Fluka, Швейцария) проводилась по общепринятой методике. Ультратонкие срезы толщиной 40–60 нм для просмотра в электронном микроскопе контрастировали 1% раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца (все используемые реактивы фирмы Sigma, США) по методике Рейнольдса. Просмотр препаратов для ультрамикроскопического исследования осуществляли с помощью электронного микроскопа ПЕМ-125К (Украина). Морфометрические и стереометрические исследования проводили, базирясь на подходах Вейбеля.

Метаболическая терапия применялась в дозировках, которые были экстраполированы из разовых доз терапевтического диапазона для человека, учитывая различия в величине относительной площади поверхности или массы тела. Выбор разовых доз был основан на опубликованных экспериментальных данных о воздействии препаратов на состояние клеточных органелл. Метаболическая терапия осуществлялась с 13 недели эксперимента и продолжалась 30 дней с ежедневным введением препаратов.

Рибоксин (инозин) вводился в терапевтической дозе 2 мг/кг, тиамин в дозе 50 мг/кг в сутки, липоевая кислота – 50 мг/кг (в 0,9 % физиологическом растворе), аскорбиновая кислота – 100 мг/кг внутривенно, левокарнитин (Элькар) – 2 мг/кг и альфа токоферол ацетат – 2 мг/100 г массы тела внутримышечно. Для коррекции патологии вводили водную суспензию триметазидина в дозе 10 мг/кг внутримышечно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения.

Математический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакета лицензионных программ «Statistica 6,0», «Microsoft Excel». Проводился расчет следующих статистических показателей: М-средняя арифметическая для каждого вариационного ряда; доверительных интервалов для средних значений; коэффициента асимметрии; m-ошибка средней арифметической; критериев согласия для определения нормальности распределения данных; корреляционных матриц; критерий χ^2 ; t-критерий (Стьюдента) или нормированное отклонение по общепринятым уравнениям.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно проведенному изучению вербальной множественной описательной шкалы кашля, установлено, что в группе пациентов с СД 1 и 2 типов дневной приступообразный кашель беспокоил опрашиваемых в 4,1 и 3,3 раз чаще при сравнении с контрольной группой, соответственно. При этом, приступы кашля, нарушающие жизнедеятельность в 2 раза чаще выявлялись при СД 1 и 2 типа в отличие от контрольной группы, где данные признаки не были зафиксированы (рисунок 1).

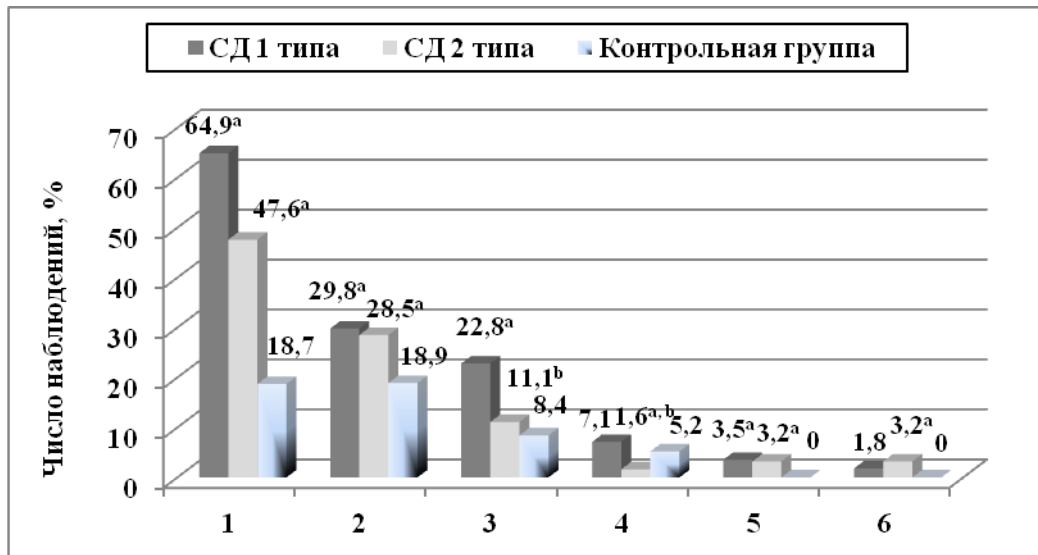


Рисунок 1. Мониторинг дневного кашля у исследуемых групп.

1 – наличие кашля; **2** – одно- и двукратные приступы кашля; **3** – трёхкратные и более приступы кашля; **4** – приступы кашля не влияющие на жизнедеятельность; **5** – приступы кашля нарушающие жизнедеятельность; **6** – приступы кашля препятствующие жизнедеятельности

Примечания:

1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений мониторинга кашля у больных СД 1 типа и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой;

2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений мониторинга кашля у больных СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа.

Хотя в исследовании установлено статистически достоверное преобладание в 6 раз дневного кашля над ночным среди пациентов с СД, однако приступообразный ночной кашель в 2 раза чаще беспокоил пациентов с СД 1 типа, чем пациентов с СД 2 типа и респондентов из контрольной группы. Стоит отметить, что в группе с СД 2 типа в 2,5 раза больше зафиксировано респондентов с частыми приступами кашля, не влияющими на жизнедеятельность (рисунок 2).

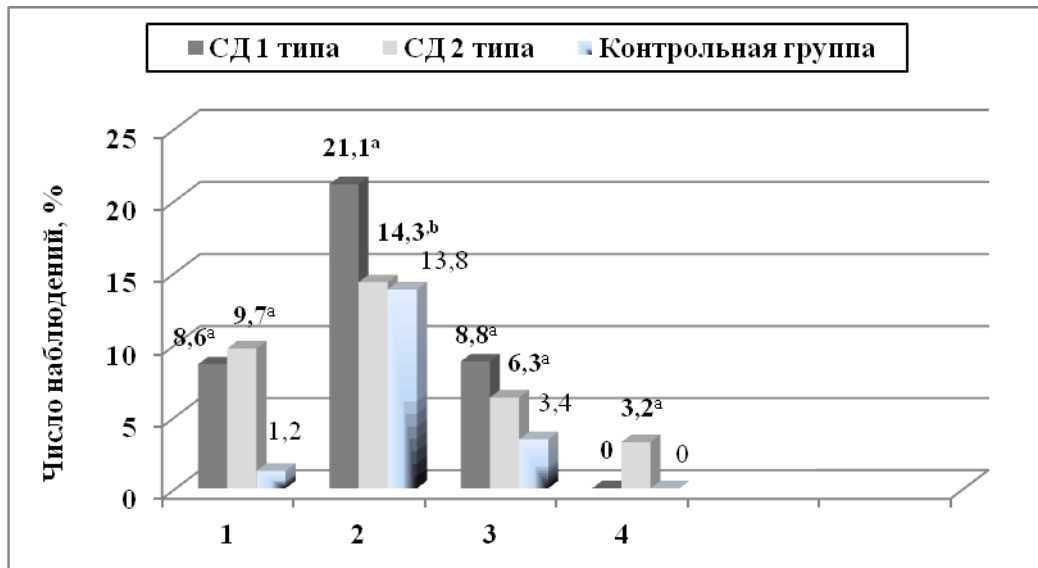


Рисунок 2. Мониторинг ночного кашля у исследуемых групп.

1 – наличие кашля; **2** – одно- и двукратные приступы кашля; **3** – трёхкратные и более приступы кашля; **4** – приступы кашля не влияющие на жизнедеятельность.

Примечания:

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений мониторинга кашля у больных СД 1 типа и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой;
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений мониторинга кашля у больных СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа.

Анализируя основные характеристики кашля было выявлено статистически достоверное доминирование в 2,4 и 4,1 раза непродуктивной экспекторации у больных с СД 1 типа при сравнении с обследованными с СД 2 типа и контрольной группы, соответственно, а так же преобладание в 1,8 раза группировочного признака у лиц с СД 2 типа, чем у респондентов без диабета ($p < 0,001$). Статистически достоверное преобладание продуктивной экспекторации в 1,7 и 5,5 раза наблюдалось в группе с СД 2 типа при сравнении с исследуемыми с СД 1 типа и пациентами без диабета, соответственно ($p < 0,05$).

В группе анкетированных лиц с СД 1 типа, отмечался статистически достоверный численный перевес развития подострого кашля при сравнении с показателями в группе с СД 2 типа и обследованных без диабета – в 4,8 и 3,4 раз соответственно ($p < 0,001$). Имея данные анкет, установлено статистически достоверное превалирование хронического кашля у респондентов с СД 2 типа в 2,2 и 9,7 раз при сравнении с показателями группы с СД 1 типа и контрольных лиц ($p < 0,01$).

Использование метода анализа многомерных данных позволило установить, что первая факторная ось у пациентов с СД 1 и 2 типов имеет

статистически достоверную корреляционную взаимосвязь с такими показателями как дневной кашель ($PCA=0,48$) и тип экспекторации ($PCA=0,57$), а у пациентов с СД 2 типа – первая факторная ось дополнительно коррелировала с показателем продолжительности кашля ($PCA=0,51$).

Количественная и качественная оценка одышки позволила установить статистически достоверное превалирование в 1,5 и 4,1 раз чувства одышки среди пациентов с СД 2 типа по отношению к больным с СД 1 типа и контрольной группы, ощущение одышки в виде затруднённого выдоха отмечалось в 4 и 2 раза чаще при СД 1 типа, по отношению к респондентам с СД 2 типа и контрольной группе, чувство удушья – в 6 чаще препятствовало нормальной жизнедеятельности пациентам с СД 2 типа чем здоровым лицам, и больным с СД 1 типа у которых данный группирующий признак не был зафиксирован (рисунок 3).

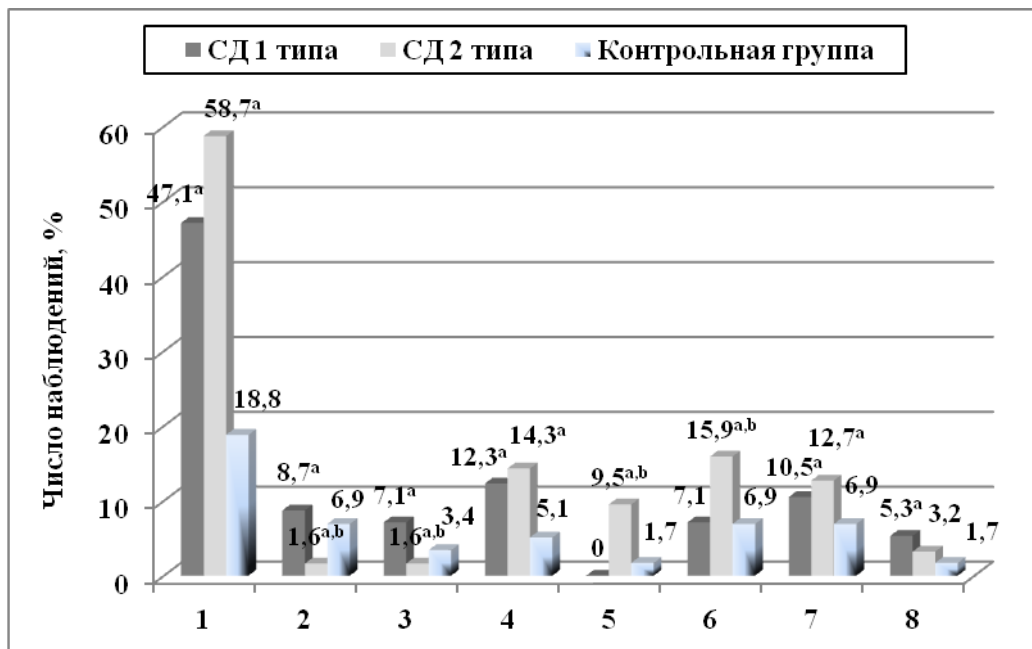


Рисунок 3. Видовая характеристика частоты развития респираторных ощущений одышки в исследуемых группах

1 – наличие одышки; **2** – ощущение одышки; **3** – ощущение затруднённого выдоха; **4** – поверхностное дыхание; **5** – чувство удушья; **6** – чувство нехватки воздуха; **7** – чувство «сдавления» в груди; **8** – чувство «тяжёлого дыхания»

Примечания:

1) ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений респираторных ощущений одышки у больных СД 1 типа и СД 2 типа по сравнению с контрольной группой;

2) ^b – $p<0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений респираторных ощущений одышки у больных СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа.

В результате проведения II этапа анкетирования было установлено, что очень лёгкая и лёгкая одышка в 2,6 раза чаще наблюдалась в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и в контрольной группе ($K-S\ d=0,26$, $W=0,79$, $p=0,000$). Отчасти тяжёлая и очень тяжёлая (почти максимальная) одышка в 2,5 раза чаще зафиксирована при СД 1 типа при сравнении с пациентами с СД 2 типа и в 5 раз чаще при сравнении с контрольной группой соответственно ($K-S\ d=0,21$, $W=0,73$, $p=0,004$).

Анализ метода главных компонент показал, что вторая факторная ось у пациентов с СД 1 и 2 типов коррелировала с ощущением одышки у 29 (50,9%) и у 37 (58,7%) пациентов соответственно, тогда как в контрольной группе лишь у 19 (32,8%) человек, при $PCA=0,51$. Выявлено статистически достоверное соотношение лёгкой степени одышки у больных с СД 2 типа до физической нагрузки – у 27 (42,9%) и после – у 34 (54%) наблюдаемых соответственно и аналогичной степени одышки у лиц контрольной группы – 18 (31,1%), при $PCA=0,42$ и $PCA=0,39$. Учитывая распознавание второй факторной оси, выявлено её воздействие на толерантность к физической нагрузке у пациентов с СД 1 и 2 типов, где PCA составлял 0,46 и 0,53 соответственно.

Качественная оценка одышки позволила выявить особенности ощущений одышки, характерные для категории пациентов с СД 1 типа в виде «поверхностного дыхания» и «сдавления в груди», для лиц с СД 2 типа – «чувства удушья», «нехватки воздуха» и равнозначных для СД 1 типа – «поверхностного дыхания», «сдавления в груди» характерны для данных типов заболевания.

Уменьшение дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста было обусловлено не только наличием высокого уровня гликемии, но и присутствием таких осложнений СД, как диабетическая микроангиопатия. Наличие патологических изменений в дыхательной системе следует предполагать у лиц, имеющих совокупность ключевых респираторных симптомов, что в равнозначной мере регистрировалось в группах анкетированных с СД 1 и 2 типов. Но, согласно стандартизированным опросникам, частота развития симптоматических признаков значительно чаще регистрировалась среди пациентов с СД 2 типа.

Существует мнение, что некорректируемые нарушения углеводного обмена могут сопровождаться необратимыми анатомо-функциональными изменениями в системе органов дыхания (Litwak L., 2013; Knight D.A., 2013; Tangedal S., 2014; Whitsett J.A., 2015). Статистически достоверное снижение времени элиминации у 60% и 81,6% больных с СД 1 2 типа, соответственно, свидетельствовало о нарушении МЦТ (рисунок 4).

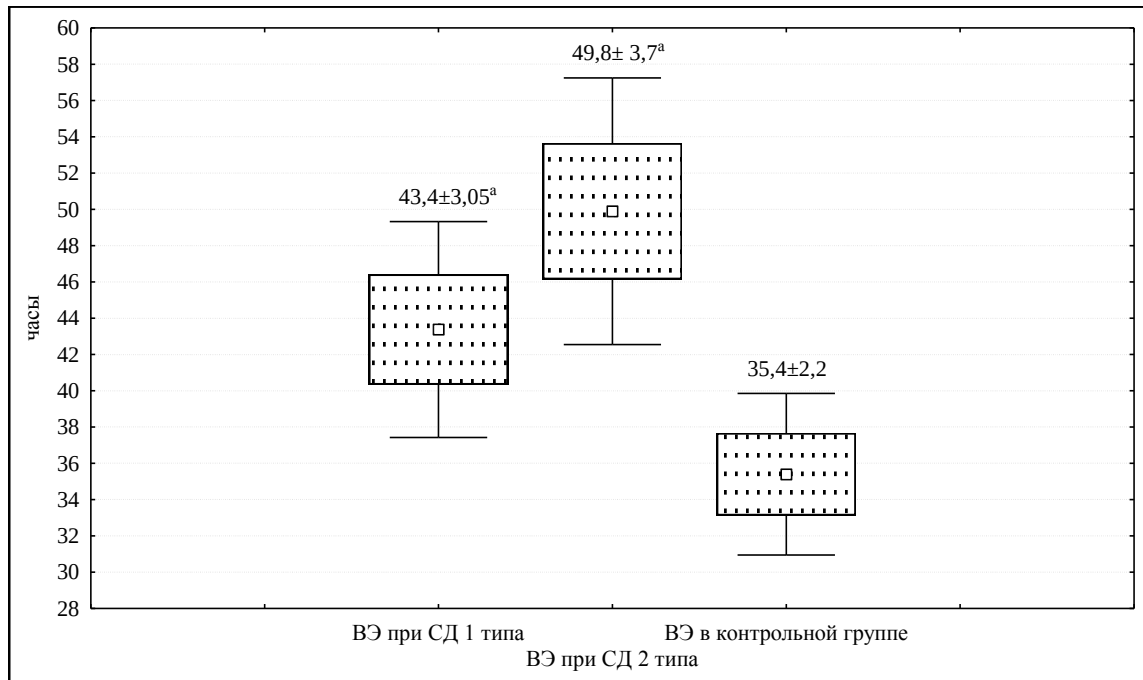


Рисунок 4. Время экспекторации в исследуемых группах

Примечание. ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий времени экспекторации у пациентов с с СД 1 и 2 типа при сравнении с контрольной группой.

ВЭ при СД 1 типа/ВЭ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 2,06$; $p = 0,042$; $F\text{-отн.дисп} = 2,00$.

ВЭ при СД 2 типа/ВЭ в контр.гр: $t\text{-знач.} = 3,34$; $p = 0,0012$; $F\text{-отн.дисп.} = 2,58$.

Результатом нарушения координированной деятельности механизмов очищения бронхов могло являться скопление трахеобронхиального секрета в воздухоносных путях, изменение его реологических свойств.

Установлено уменьшение суточного количества мокроты с превалированием при СД 1 типа ($p = 0,000015$) с содержанием лейкоцитов в ранге малого содержания при СД 2 типа ($p = 0,0019$). Рассчитанная степень остроты воспалительного процесса нативного материала была равнозначной при СД, но 2,5 раза ($p = 0,00003$) превосходила данное значение у здоровых лиц, но при этом не выходила за пределы подострого воспалительного процесса. Присутствие липидофагов в трахеобронхиальном секрете у обследуемых с СД подтверждало утверждения многих авторов о развитии обструктивных процессов воздухоносных путей.

На основании полученных результатов, мы можем предположить нарушение процессов продукции мокроты или повреждение механизмов мукоцилиарного транспорта у пациентов с СД, что сопровождается подострым воспалительным процессом в трахео-бронхиальном дереве, который у исследуемых с СД 2 типа протекает активнее. Согласно нашим данным, влияние на эти процессы оказывает степень остроты воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве при СД 1 типа $r = -0,61$ ($p = 0,0000005$), при СД 2 типа $r = -0,87$ ($p = 0,0006$), а также длительность

нарушений углеводного обмена при СД 1 типа $r = -0,39$ ($p = 0,0025$), при СД 2 типа $r = -0,54$ ($p = 0,000003$).

Выраженность изменений функциональной активности клеток жидкости БАЛ при СД в виде снижения жизнеспособности эпителиоцитов, альвеолярных макрофагов (АМ) указывала на напряжение компенсаторных механизмов защиты слизистой трахеобронхиального дерева под влиянием степени активности эндобронхита ($r = -0,78$; $p = 0,0002$; $r = -0,81$; $p = 0,0000$), длительности заболевания диабетом ($r = -0,40$; $p = 0,003$; $r = -0,39$; $p = 0,004$) и поглотительной способности фагоцитирующих клеток под влиянием длительности СД ($r = -0,38$; $p = 0,005$; $r = -0,29$; $p = 0,02$; $r = -0,36$; $p = 0,008$; $r = -0,30$; $p = 0,031$) со статистически достоверным преобладанием уменьшения в группе наблюдаемых с СД 2 типа. Результаты исследования количества нейтрофилов жидкости БАЛ показали, статистически достоверное увеличение абсолютного и относительного числа нейтрофилов в обеих группах пациентов с СД под влиянием степени активности эндобронхита ($r = 0,3094$; $p = 0,0305$; $r = 0,4749$; $p = 0,0004$), что подтверждает наличие воспалительного процесса в дыхательной системе.

Утвердительное мнение о воспалительном процессе дыхательных путей как основного компонента в патогенезе неоспоримо и большая диагностическая информативность бронхоскопии позволила верифицировать у пациентов с диабетом статистически достоверные одно- и двусторонние видоизменения нижних воздухоносных путей в сочетании с гипертрофией слизистой оболочки в группе больных с СД 2 типа и атрофическими изменениями слизистой оболочки у пациентов с СД 1 типа. Формирование модификационных видоизменений слизистой оболочки бронхиального дерева у пациентов с СД 2 типа находилось в прямой статистически достоверной зависимости от индекса массы тела ($r = 0,4253$; $p = 0,2935$; $r = 0,6094$; $p = 0,3906$), а также уровня гликозилированного гемоглобина у больных с СД 1 и 2 типов ($r = 0,6151$; $p = 0,0192$; $r = 0,5938$; $p = 0,0196$), соответственно.

Расчёт индекса активности эндобронхита (ИАЭ), позволил нам подтвердить ранее предполагаемые патологические нарушения в трахеобронхиальном дереве у пациентов с СД. Отличительным признаком данного процесса у наблюдаемых с СД 2 типа являлась тяжесть процесса в виде 3 степень выраженности с умеренным и выраженным уровнем скопления слизисто-гнойного и гнойного секрета и частично диффузными изменениями в слизистой оболочке дыхательных путей, что может свидетельствовать о развитии вторичного бронхита при нарушениях углеводного обмена (см. табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости различной
степени активности эндобронхита в исследуемых группах

Степень выраженности эндобронхита	Группы обследованных		
	СД 1 типа (n=18)	СД 2 типа (n=23)	Контрольная группа (n=15)
I степень	4 (22,2%)	5 (21,7%)	5 (33,3%)
II степень	7 (38,9%) ^a	6 (26,09%) ^a	2 (13,3%)
III степень	3 (16,7%) ^{a, b}	11 (47,8%) ^a	1 (6,7%)

Примечания:

1) ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий степени выраженности эндобронхита при сравнении с контрольной группой;

2) ^b – $p < 0,01$ статистическая достоверность степени выраженности эндобронхита при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа.

Неблагоприятное влияние на формирование вновь установленных нарушений оказывала повышенная масса тела у обследуемых с СД 2 типа ($r=0,5312$; $p=0,0091$) и уровень гликемии у пациентов с СД 1 и 2 типов, соответственно ($r=0,6955$; $p=0,0014$; $r=0,4714$; $p=0,1691$). Таким образом, ИАЭ может быть использован как диагностический критерий для оценки местного воспалительного процесса в бронхах, а также для контроля за эффективностью лечения и профилактики бронхолегочной патологии у больных с СД.

Результаты эндобронхиальной пристеночной рН-метрии не выявляли существенных различий между группами больных с СД при сходном у них характере и распространенности эндобронхита, однако отличием изменений рН в группах диабетических больных было уменьшение градиента показателя между проксимальными и дистальными отделами трахеобронхиального дерева. Подобные нарушения, по-видимому, отражали напряжение компенсаторных процессов организма при СД, направленных на устранение воспалительного процесса в нижних воздухоносных путях.

Общеизвестно, что в легких не протекают энергозависимые процессы, тем не менее, цилиарный транспорт в бронхах, фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, сокращение гладкомышечных элементов бронхов, синтез сурфактанта и его секреция в просвет альвеол требуют интенсивного энергообеспечения и могут замедляться под воздействием метаболических изменений, сопровождающих течение СД.

В исследовании нами отображены особенности цитоморфометрических параметров активности ферментов энергетического обмена у обследуемых с

СД в виде снижения активности СДГ и ЛДГ на фоне изменения качественного состава реагирующих клеток при гипергликемии (см. табл. 2).

Таблица 2

Уровень активности митохондриальных дегидрогеназ
в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	СД 1 типа (n=57)	СД 2 типа (n=63)	Контрольная группа (n=48)
АСДГ (усл.ед.)	12,4±0,9 ^a	11,6±0,8 ^a	19,8±0,7
АЛДГ (усл.ед.)	11,5±0,9 ^a	9,4±0,8 ^a	23,6±1,1

Примечание. ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня активности сукцинат- и лактатдегидрогеназы у пациентов с СД 1 и 2 типа при сравнении с контрольной группой.

АСДГ при СД 1 типа/АСДГ в контр.гр.: t -знач.= -6,28; $p=0,000004$; F -отн.дисп.=1,74.

АСДГ при СД 2 типа/АСДГ в контр.гр.: t -знач.= -7,91; $p=0,00003$; F -отн.дисп.= 1,22.

АСДГ при СД 1 типа/ АСДГ при СД 2 типа: t -знач.=0,72; $p=0,49$; F -отн.дисп.= 1,41.

АЛДГ при СД 1 типа/АЛДГ в контр.гр.: t -знач.= -8,25; $p=0,000002$; F -отн.дисп.=1,47.

АЛДГ при СД 2 типа/АЛДГ в контр.гр.: t -знач.= -10,59; $p=0,00001$; F -отн.дисп.= 2,05.

АЛДГ при СД 1 типа/ АЛДГ при СД 2 типа: t -знач.=1,73; $p=0,08$; F -отн.дисп.= 1,39.

Выявленное при диабете снижение цитоморфометрических параметров активности ферментов энергетического обмена находилось под статистически значимым влиянием эндобронхиального воспалительного процесса: ИАЭ при СД1 типа/АСДГ при СД1 типа: $r = -0,53$; $p=0,02$; ИАЭ при СД1 типа/АЛДГ при СД1 типа: $r = -0,39$; $p=0,01$ и ИАЭ при СД2 типа/АСДГ при СД2 типа: $r=-0,44$; $p=0,03$; ИАЭ при СД2 типа/АЛДГ при СД2 типа: $r=-0,59$; $p=0,003$, соответственно, а также уровня воздействующей гликемии: НвА1с при СД 1 типа/ АСДГ при СД1 типа: $r=-0,39$; $p=0,003$, НвА1с при СД 1 типа/ АЛДГ при СД1 типа: $r=-0,29$; $p=0,03$ и НвА1с при СД 2 типа/ АСДГ при СД 2 типа: $r=-0,39$; $p=0,001$, НвА1с при СД 2 типа/ АЛДГ при СД 2 типа: $r=-0,42$; $p=0,0006$, соответственно.

Установленное в работе снижение АСДГ и АЛДГ лимфоцитов при диабете, возможно, отражало кризис процессов анаэробного превращения углеводов и оказывало влияние на энергозависимые процессы в тканях.

Лабораторная диагностика верифицированных энергетических дисфункций митохондрий являлась бы неполной без использования специальных методов позволяющих объективизировать исследование и получить принципиально новые данные о строении и организации изучаемых структур при гипергликемии.

Имевшееся при ультрамикроскопическом исследовании, в условиях экспериментального диабета, просветление матрикса митохондрий, расширение межкristных промежутков без изменения пространства между внутренней и наружной мембранами доказывало различную степень

набухания изучаемых органелл при диабете, что, в принципе, соответствовало состоянию сниженной выработки АТФ (рисунок 5).

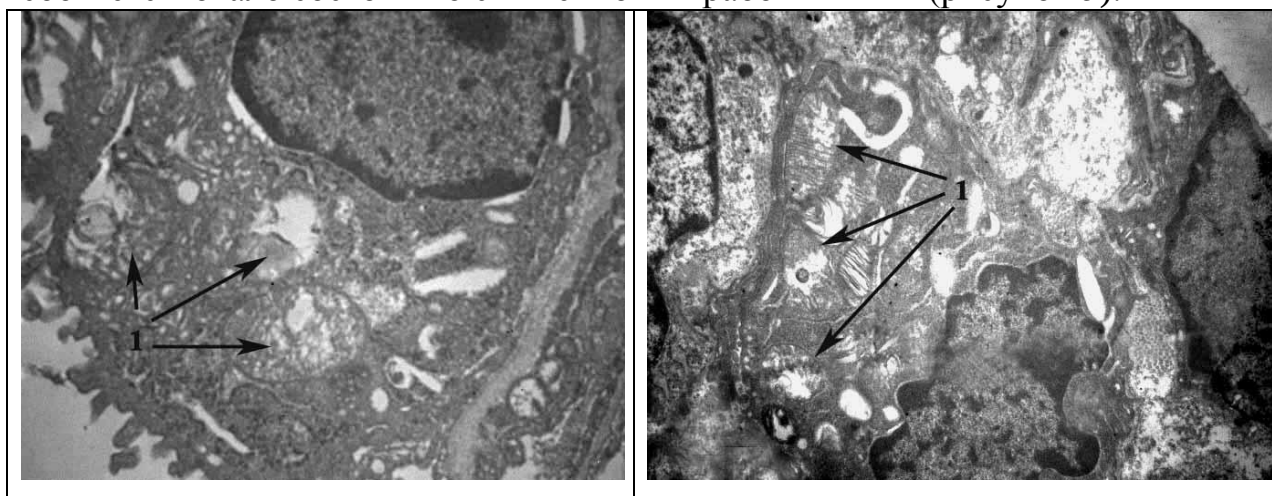


Рисунок 5. Альвеолоцит с признаками деструктивных процессов в митохондриях и отсутствием активации морфогенеза (ув.х12000).

Примечание. 1 – деструкция митохондрий с возрастанием величины их среднего диаметра.

Увеличение количества структурно изменённых митохондрий вплоть до разрушения мембранных слоёв, разрушения крист, изменением митохондриальной плазмы под влиянием гипергликемии можно рассматривать как вторичную митохондриальную дисфункцию нарушающую работу защитных механизмов дыхательной системы в целом (таблица 3).

Таблица 3

Стереометрические характеристики митохондрий
дыхательной системы ($M \pm m$)

Показатели	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)	t-значение	p
Количество структурно изменённых органелл	$15,3 \pm 0,8^a$	$4,6 \pm 0,4$	-12,24	0,000002
Средний диаметр митохондрий	$0,60 \pm 0,02^a$	$0,39 \pm 0,01$	-4,28	0,000047

Примечание. ^a – $p < 0,01$ относительно исходных данных.

Гистологические изменения компонентов МБ диагностируемые в группе крыс с ЭСД свидетельствовали о нарушениях функциональной активности клеточных структур в результате углеводных дистрофических

преобразований мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева (таблица 4).

Таблица 4

Характеристика гистологических изменений мукоцилиарного барьера у лабораторных крыс с экспериментальным сахарным диабетом и в контрольной группе ($M \pm m$)

Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
Утолщение ресничек	15 (31,9%) ^a	3 (6,9%)
Уменьшение количества ресничек	24 (51,06%) ^a	8 (18,6%)
Неравномерность распределения ресничек	12 (25,5%)	12 (27,9%)
Утрата ресничек (облысение)	9 (19,1%) ^a	—
Уменьшение высоты ресничек	21 (44,7%) ^a	5 (11,6%)
Атрофия ресничек	17 (36,2%) ^a	—
Усиление многорядности	8 (17,02%) ^a	1 (2,3%)

Примечание. ^a – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие изменений мукоцилиарного барьера у крыс с экспериментальным сахарным диабетом в сравнении с контрольной группой.

В ходе исследования, гистологические изменения в группе крыс с ЭСД отличались уменьшением общей площади эпителиального пласта, надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток МБ на 26% и 22,1%, соответственно, при сравнении с данными в контрольной группе (рисунок 6).

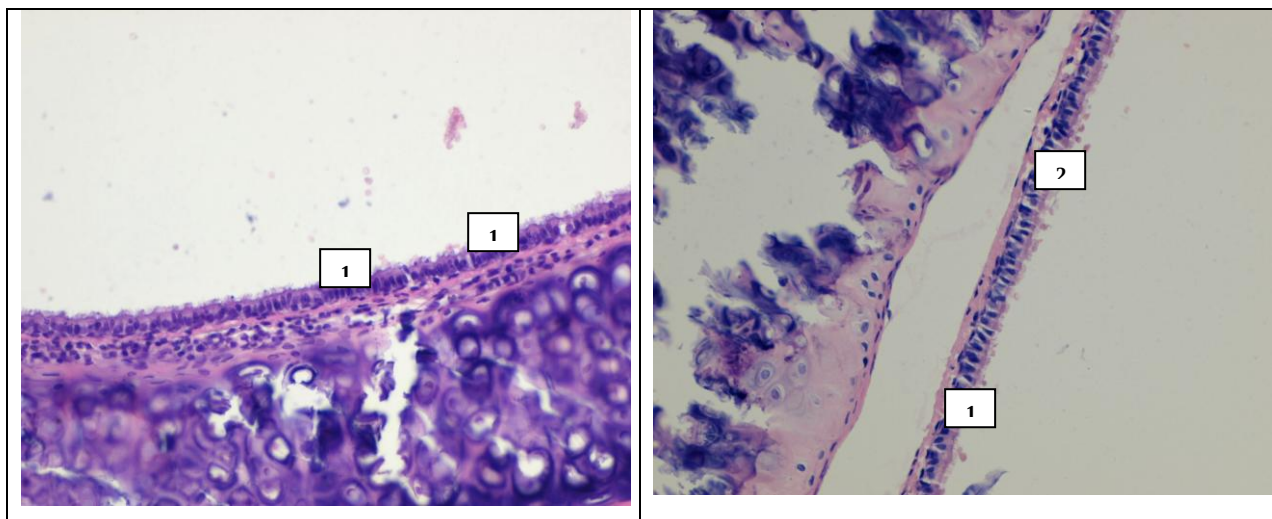


Рисунок 6. Зоны «облысения» эпителиальной выстилки нижних дыхательных путей (окраска гематоксилином и эозином. X200).

Примечания:

- 1) эпителиальная выстилка без наличия ресничек;
- 2) надядерная зона.

Установленное статистически достоверное снижение пролиферативной активности клеточных структур эпителиальной выстилки МБ в группе крыс с ЭСД в виде уменьшения площади ядра на 19,6% при сравнении с контрольной группой, подтверждались наличием 1, 2 и 3 степени морфофункциональных нарушений МБ в целом.

Общеизвестно, что хроническая гипергликемия инициирует развитие патологических изменений во многих органах и тканях. Результатом структурных трансформаций МБ при ЭСД являлся активный воспалительный процесс трахеобронхиального дерева со статистически достоверным преобладанием диффузных изменений и развитием гнойного поражения слизистой оболочки МБ в группе с ЭСД (таблица 5).

Таблица 5

Гистологические особенности диффузных трансформаций воздухоносных путей в исследуемых группах

Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
Резко выраженная клеточная воспалительная инфильтрация	12 (54,5%) ^a	1 (25%)
Разрастанием грануляционной ткани	3 (13,6%) ^a	—
Разрастание в стенке бронха соединительной ткани	8 (36,4%) ^a	—

Продолж.табл.5

Нагноение желез	15 (68,2%) ^a	1 (25%)
Деструктивно-язвенный дефект	6 (27,3%) ^a	–
Дисквамация покровного эпителия	7 (31,8%)	1 (25%)
Гиперплазия эпителия (железистых структур)	2 (9,1%) ^a	3 (75%)
Истончение эпителиальной выстилки	10 (45,5%) ^a	–
Метаплазия цилиндрического эпителия	9 (40,9%) ^a	–
Отёк подслизистой основы	12 (54,5%) ^a	1 (25%)

Примечание. ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между гистологическими особенностями диффузных трансформаций в воздухоносных путях у крыс с экспериментальным сахарным диабетом по сравнению с крысами контрольной группы.

Из характерных электронно-микроскопических отличий слизистой оболочки бронхиального дерева для группы диабетических крыс являлась атрофия паренхиматозного компартмента, сопровождавшаяся выраженной дистрофией и дегенерацией многорядного реснитчатого эпителия. Бронхиальные эпителиоциты в участках атрофии принимали кубическую или еще более уплощенную форму, утрачивали реснички.

Базальные клетки и малодифференцированные эпителиоциты в большинстве наблюдений имели варьирующую по электронной плотности цитоплазму, содержащую множество свободных рибосом и полисом, мелкие митохондрии с плотно упакованными кристами. Ядра имели неровный контур, мелкие глыбки гетерохроматина и крупные ядрышки, иногда определялись многочисленные ядерные поры.

В реснитчатых эпителиоцитах наблюдалось повреждение цилиарного аппарата в виде нарушения регулярного расположения ресничек. Местами реснички выглядели набухшими, их наружная мембрана становилась волнистой. Утраченные реснички замещались различной формы цитоплазматическими выростами и микроворсинками на апикальной поверхности, ядра становились гиперхромными (рисунок 7).

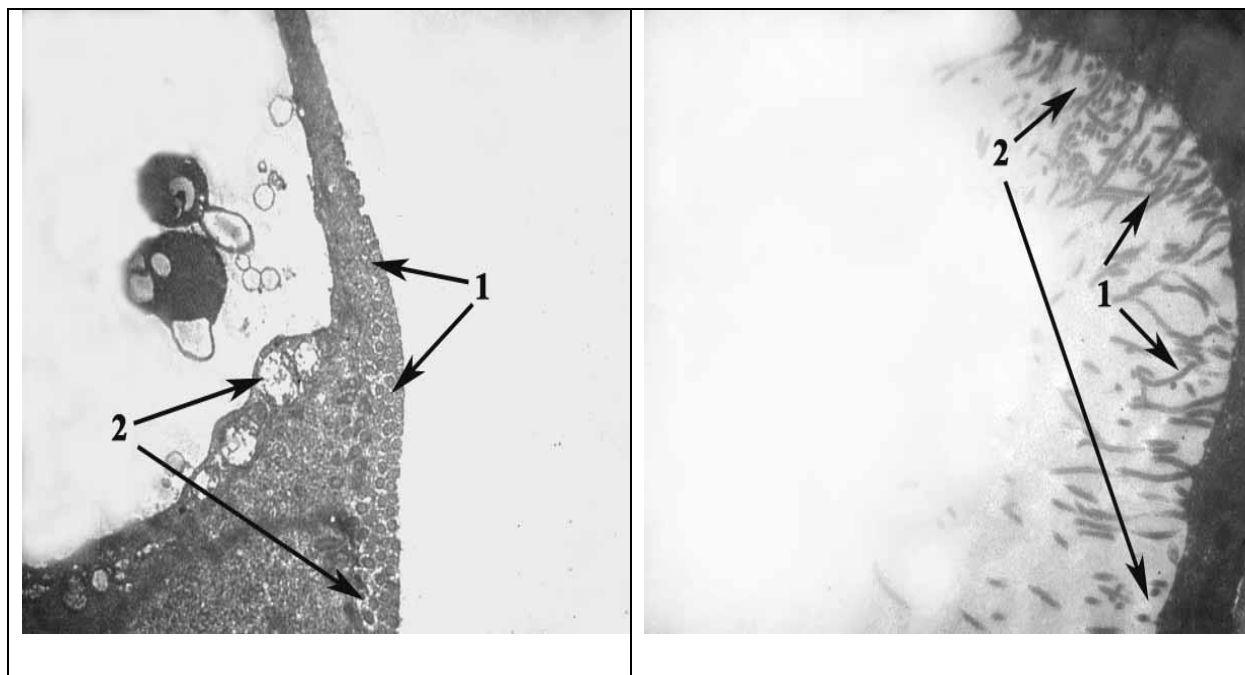


Рисунок 7. Реснитчатые эпителиоциты с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. х 6400).

Примечания:

- 1) реснички;
- 2) отёк.

Главенствующую роль в осуществлении работы МБ, помимо координированной работы ресничек, играет частота биения ресничек, зависящая от их размера и плотности расположения. Установленные электронно-микроскопические преобразования ресничек при ЭСД подтверждали наши предположения о развивающемся нарушении транспортной функции цилиарного эпителия под влиянием повышенного уровня гликемии (таблица 6).

Таблица 6

Стереометрическая характеристика ресничек мерцательного эпителия
нижних воздухоносных путей
в исследуемых группах

Показатели	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)	t-значение	p
Диаметр (мкм)	$1,1 \pm 0,04^a$	$0,7 \pm 0,03$	8,20	0,000006
Плотность расположения (мкм ²)	$4,05 \pm 0,3^a$	$7,8 \pm 0,4$	-8,14	0,000008

Примечание. ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

В группе диабетических грызунов имело место напряжение обменных процессов и процессов синтеза белка в исследуемых тканях (рисунок 8).

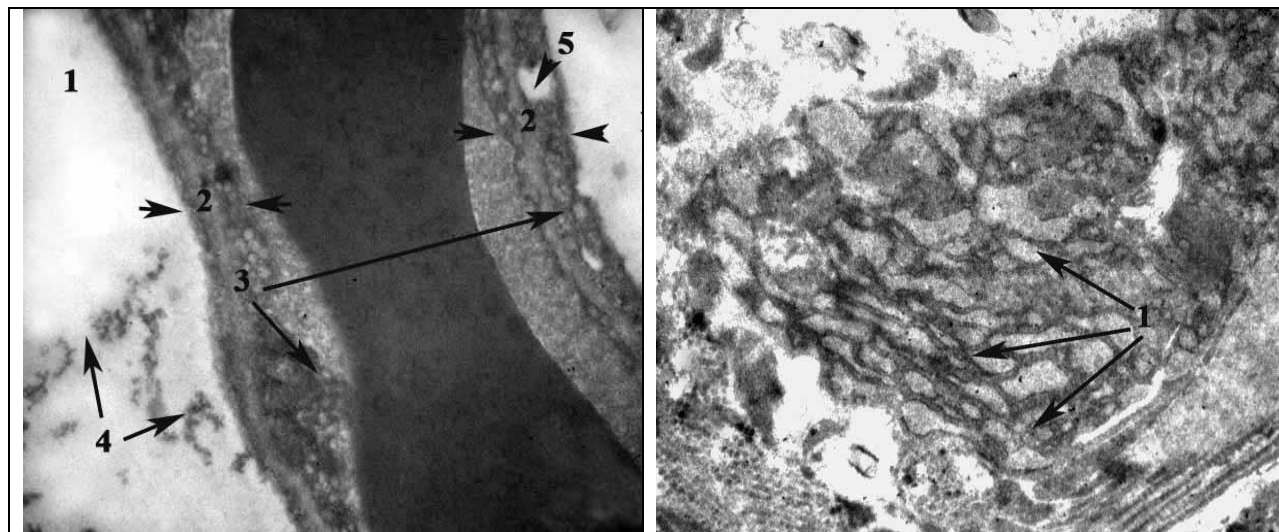


Рисунок 8. Аэрогематический барьер с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. х 12000)

Примечания:

- 1) альвеола;
- 2) аэрогематический барьер;
- 3) микропиноцитозные везикулы;
- 4) внутриальвеолярный отёк;
- 5) локальный отёк.

Установленное наличие вакуолей, позволяло предположить, что при гипергликемии имело место усиление гидратации легочной ткани, что подтверждалось увеличением величин средней арифметической и средней гармонической толщин АГБ при ЭСД. Однако у лабораторных животных с ЭСД утолщались все слои АГБ, что может объясняться развитием в некотором количестве альвеол внутриальвеолярного отека (таблица 7).

Таблица 7

Морфометрическая характеристика толщины слоёв
АГБ в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)	t-значение	p
τ эпителиального пласта (нм)	$98,6 \pm 2,2^a$	$71,6 \pm 3,5$	8,54	0,000001
τ_h эпителиального пласта (нм)	$91,5 \pm 1,7^a$	$65,1 \pm 2,1$	9,60	0,000004

Продолж.табл.7

τ интерстициального пласта (нм)	$92,4 \pm 4,3^a$	$49,2 \pm 3,1$	8,04	0,00004
τ_h интерстициального пласта (нм)	$97,6 \pm 5,2^a$	$46,1 \pm 3,3$	8,22	0,0001
τ эндотелиального пласта	$118,8 \pm 7,1^a$	$63,9 \pm 3,3$	6,77	0,000005
τ_h эндотелиального пласта (нм)	$121,7 \pm 4,2^a$	$50,1 \pm 3,2$	13,23	0,00003

Примечание. ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Выявленное общее увеличение толщины АГБ, объясняло нарушение газообмена при диабете, установленное в исследованиях других авторов, так как в утолщенных участках барьера и через толстые участки септальной стромы газообмен происходит в значительно малых количествах.

Наиболее лабильным и чувствительным компонентом АГБ является сурфактантная система легких. Установленное уменьшение площади заполнения ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа резервными сурфактантами при ЭСД, может быть свидетельством либо снижения их синтеза, либо секреции на поверхность альвеолы без адекватного возрастания секреции (таблица 8).

Таблица 8

Показатель заполнения ламеллярных телец в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)	t-значение	p
Площадь заполнения (%)	$26,9 \pm 3,2^a$	$42,8 \pm 3,3$	3,40	0,0009

Примечание. ^a – $p < 0,001$ в сравнении с экспериментальной группой.

Таким образом, сурфактант мог бы препятствовать развитию отека АГБ, но установленные нарушения процессов его синтеза из-за повреждения энергозависимых митохондриальных процессов под воздействием гипергликемии у диабетических крыс не предоставляют такой возможности, что способствует усугублению патологических изменений.

Применяемая метаболическая энерготропная терапия в группе пациентов с СД 1 и 2 типов, у лиц без диабета, статистически достоверно уменьшала частоту возникновения дневного кашля в 1,3, 2,3 и 2,5 раз при сравнении с исходными показателями ($p<0,001$), соответственно, ночного кашля среди пациентов с СД 1 и 2 типов в 2,5 и 3,5 раз и исчезновение данного признака у респондентов группы контроля ($p<0,001$). Одно- или двукратные короткие приступы дневного кашля перестали беспокоить пациентов с СД 2 типа, исследуемых недиабетической группы и уменьшились в 2,8 раз у респондентов с СД 1 типа по сравнению с исходными показателями ($p<0,01$), одно- или двукратные короткие приступы ночного кашля после проведенного лечения беспокоили пациентов с СД 1 и 2 типов в 1,4 и 2,2 раз реже, а опрашиваемые контрольной группы жалоб не предъявляли ($p<0,001$). В результате использования комплексной метаболической терапии, отмечалось статистически достоверное увеличение уровня толерантности к физической нагрузке у обследованных лиц по сравнению с исходными данными: 6MWD(i) и 6MWD при СД 1 типа в 1,1 раз ($p<0,001$), 6MWD(i) и 6MWD при СД 2 типа в 1,3 и 1,5 раз ($p<0,001$), 6MWD(i) и 6MWD в контрольной группе – 1,3 и 1,2 раз ($p<0,001$), соответственно.

Позитивное влияние препаратов было зарегистрировано в отношении количественного и качественного состава клеток бронхоальвеолярного пространства при анализе цитологического состава трахеобронхиального секрета, что позволило выявить тенденцию к уменьшению количества лейкоцитов у больных с СД 1 и 2 типов. ЖЭ и ЖАМ жидкости БАЛ, после применения энерготропных лекарственных средств достоверно увеличивалась при СД 1 типа и в контрольной группе в 1,1 раза, при СД 2 типа в 1,2 раза, соответственно (таблица 9).

Таблица 9

Влияние метаболической терапии на жизнеспособность клеток
бронхоальвеолярного пространства
в исследуемых группах ($M\pm m$)

Показатели	СД 1 типа		СД 2 типа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЭ (%)	51,2 $\pm$ 1,5 ^a	57,9 $\pm$ 1,3	48,4 $\pm$ 2,3 ^a	59,8 $\pm$ 1,7	57,6 $\pm$ 1,9 ^a	64,3 $\pm$ 1,7
ЖАМ (%)	79,2 $\pm$ 2,8	85,2 $\pm$ 1,9	72,6 $\pm$ 2,3 ^a	86,5 $\pm$ 1,7	85,3 $\pm$ 2,7 ^b	91,4 $\pm$ 1,8

Примечания:

1)^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие относительно исходных данных;

2)^b – $p<0,05$ статистически достоверное отличие относительно исходных данных в контрольной группе.

Влияние применяемых препаратов на качественно-количественный показатель активности воспалительного процесса являлось положительным и выражалось в снижении ИАЭ и уровня бронхиальной секреции у пациентов с СД 2 типа в 1,3 и 1,4 раза, а у больных с СД 1 типа и в контрольной группе – имела тенденция к снижению по сравнению с первоначальными значениями (таблица 10).

Таблица 10

Влияние метаболической терапии на индекс активности эндобронхита и бронхиальную секрецию в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	СД 1 типа		СД 2 типа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИАЭ (%)	22,8 $\pm$ 5,5	19,4 $\pm$ 4,1	41,1 $\pm$ 5,4 ^a	32,5 $\pm$ 3,1	7,6 $\pm$ 2,7	7,4 $\pm$ 1,5
БС (баллы)	0,89 $\pm$ 0,1	0,81 $\pm$ 0,5	1,86 $\pm$ 0,1 ^a	1,37 $\pm$ 0,7	0,53 $\pm$ 0,01	0,51 $\pm$ 0,03

Примечание. ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие относительно исходных данных при СД 2 типа.

Включение в терапию метаболических препаратов несколько увеличивало темп устранения воспалительного процесса в нижних воздухоносных путях. Под влиянием лечения у пациентов с СД 2 типа к моменту выписки из стационара в дистальных отделах бронхиального дерева наблюдалась уменьшение выраженной гиперемии слизистой. В группе с СД 1 типа верифицировали незначительное уменьшение распространённости воспалительного процесса ограниченного характера.

Положительная динамика относительно уровня митохондриальных ферментов АСДГ и АЛДГ определялась статистически достоверным повышением цитохимических показателей при СД 1 и 2 типов, лиц контрольной группы в 1,1, 1,8 и 1,3 раза и 1,1, 2,1 и 1,2 раза, соответственно, при сравнении с исходными данными (таблица 11).

Таблица 11

Влияние метаболической терапии на уровень митохондриальных дегидрогеназ в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	СД 1 типа		СД 2 типа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АСДГ (усл.ед.)	12,4 $\pm$ 0,9	14,9 $\pm$ 0,5	11,6 $\pm$ 0,8 ^a	20,3 $\pm$ 1,1	19,8 $\pm$ 0,7	24,6 $\pm$ 0,8
АЛДГ	11,5 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 0,98	9,4 $\pm$ 0,8 ^a	19,2 $\pm$ 0,7	23,6 $\pm$ 1,1 ^a	27,3 $\pm$ 0,8

(усл.ед.)						
-----------	--	--	--	--	--	--

Примечание. ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие относительно исходных данных.

Положительное влияние метаболической терапии проявлялось увеличением в БАЛ жизнеспособности эпителиальных клеток и АМ, снижением интенсивности воспалительного процесса бронхиального дерева, более выраженном у пациентов с СД 2 типа. Наблюдаемая положительная динамика цитохимических показателей энергетической дисфункции свидетельствовала о прямом участии в формировании нарушений дыхательной системы при СД митохондриальных повреждений.

Экспериментальная эффективность применения сочетанной метаболической терапии выражалась в статистически достоверном снижении КИМ и СДМ лёгких в группах лабораторных животных с ЭСД 1,9 и 1,4 раз, соответственно (рисунок 9).

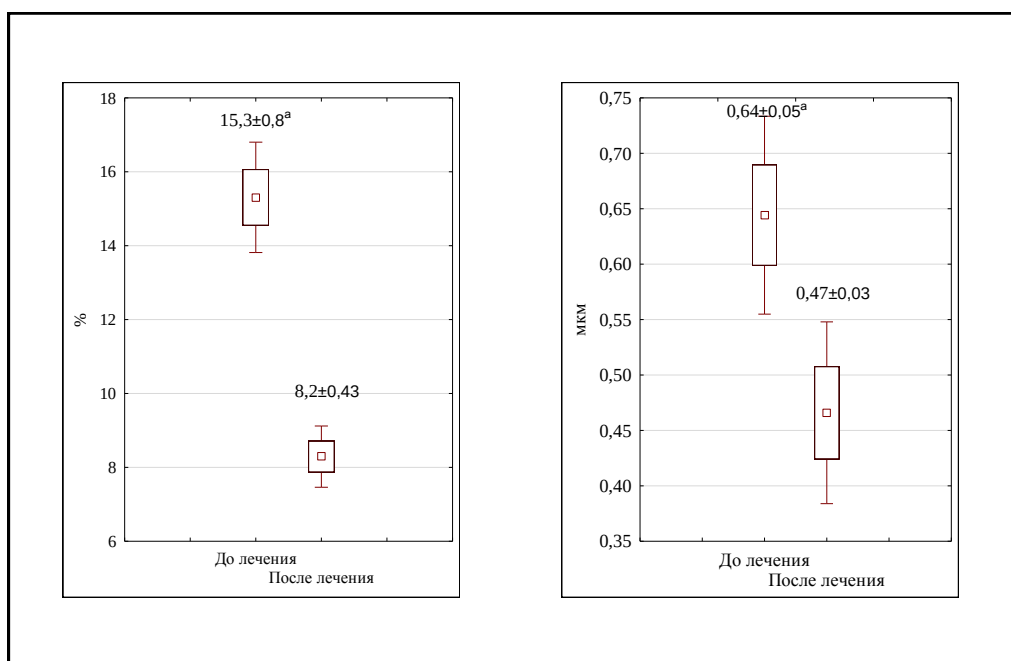


Рисунок 9. Влияние метаболической терапии на количество структурно изменённых митохондрий и среднего диаметра митохондрий лёгких при экспериментальном сахарном диабете

Примечание. ^a – $p < 0,001$ относительно исходных данных

КИМ при ЭСД до лечения/ КИМ при ЭСД после лечения: t -знач.=8,04; $p=0,000002$; F -отн.дисп=3,24;

СДМ при ЭСД до лечения/ СДМ при ЭСД после лечения: t -знач.=2,88; $p=0,0048$; F -отн.дисп=1,08.

Использование метаболических препаратов с энерготропным эффектом статистически достоверно увеличивало ПЗЛ в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами в 1,4 раза в группе исследуемых крыс с ЭСД.

Под влиянием лечения отмечалась тенденция к уменьшению показателя S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий

респираторной системы при ЭСД в 1,2 раз и статистически достоверным уменьшением показателей V_v , S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий миокарда в 1,3 раз, 1,4 раза, при сравнении с аналогичными показателями в группе интактных крыс.

Количество структурно измененных митохондрий в СС и ИМФ популяциях митохондрий у лабораторных крыс с ЭСД было в 1,2 и 1,1 раз меньше, по отношению к подобным изменениям, зафиксированными в группе до лечения. При этом, средний диаметр митохондрий у подопытных животных с ЭСД после проведенной терапии был статистически достоверно ниже аналогичных значений, наблюдаемых до лечения, как в СС так и в ИМФ популяции митохондрий, соответственно в 1,5 и 1,4 раз.

Таблица 12

– Морфометрические и стереометрические характеристики митохондрий в миокарде у исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	До лечения		После лечения	
	СС МХ	ИМФ МХ	СС МХ	ИМФ МХ
КИМ, %	$6,7 \pm 1,3$	$5,5 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,9$	$4,9 \pm 1,31$
СДМ, мкм	$0,86 \pm 0,07^a$	$0,60 \pm 0,07^a$	$0,59 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,06$

Примечание.^a – $p < 0,01$ относительно исходных данных

Использование в лечении энерготропных препаратов позволяло уменьшить патологическое преобразование энергетических органелл, что сопровождалось увеличением секреции сурфактанта.

ВЫВОДЫ

1. В диссертационной работе на основании изучения структурных компонентов дыхательной системы установлено, что повреждение бронхопульмональных защитных барьеров (механизмов) является первичным в формировании патологического ремоделирования респираторного тракта при СД по сравнению с аналогичными показателями у обследуемых контрольных групп.

2. Сочетаемость дневного кашля, типа экспекторации, респираторных показателей одышки при СД 1 и 2 типа и продолжительности кашля у пациентов с СД 2 типа, являлась специфичным предиктором формирования патологических изменений в дыхательной системе с превалированием симптоматических признаков у лиц с СД 2 типа.

3. У пациентов с СД отмечается увеличение периода экспекторации, сопровождаемое изменением количественных показателей, функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства, преобладающее у больных с СД 2 типа, что свидетельствует о развитии хронического подострого воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве.

4. При СД 1 типа имеют место двусторонние атрофические изменения, при СД 2 типа – односторонние гипертрофические модификации слизистой

оболочки бронхиального дерева в сочетании с гипертрофией и 3 степенью активности эндобронхита, сочетающееся с умеренным и выраженным уровнем скопления слизисто-гнойного и гнойного секрета и частично диффузными изменениями.

5. У больных с СД пристеночный уровень рН нижних воздухоносных путей уменьшался от проксимальных к дистальным отделах и был выше показателей здоровых лиц. Значения рН у пациентов с СД зависели от характера бронхиального секрета.

6. Гипергликемия способствует развитию вторичной митохондриальной патологии тканей дыхательной системы в виде нарушения их ультраструктурной организации, формируя стойкое энергодефицитное состояние этих органоидов.

7. При моделировании экспериментальной гипергликемии у лабораторных животных, было установлено, что точкой патологического воздействия на энергозависимые ткани является субсарколемальная и интрамиофибрилярная субпопуляция митохондрий.

8. Морфологические трансформации дыхательной системы при экспериментальной гипергликемии характеризовались разрастанием грануляционной ткани, деструктивно-язвенными дефектами, истончением эпителиальной выстилки, метаплазией цилиндрического эпителия, морфометрические преобразования – уменьшением общей площади эпителиального пласта, надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток, количества и площади ядер эпителиального пласта.

9. В условиях экспериментальной гипергликемии в ультраструктуре МБ отмечаются атрофия паренхиматозного компартмента, уплощение бронхиальных эпителиоцитов, в реснитчатых эпителиоцитах – нарушения регулярного расположения ресничек, в бокаловидных клетках – повышенная осмиофильность цитоплазматического матрикса и секреторных гранул, в базальных клетках и малодифференцированных эпителиоцитах – варьирующая электронная плотность цитоплазмы в сравнении с группой интактных крыс.

10. Стереометрический анализ МБ установил увеличение толщины и уменьшения плотности расположения ресничек мерцательного эпителия на слизистой оболочке нижних воздухоносных путей у крыс с ЭСД в сравнении с группой интактных крыс.

11. В условиях экспериментальной гипергликемии отмечались ультраструктурные особенности АГБ в виде набухания и выпячивания эндотелиальных клеток, увеличения числа микропиноцитозных везикул, наличия вакуолей крупного размера в клетках альвеолярного эпителия, очаговых просветлений цитоплазмы в пневмоцитах I типа, уменьшение площади заполнения ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа резервными сурфактантами. Стереометрический анализ установил увеличение средней арифметической и средней гармонической толщин АГБ с уменьшением

количества активных капилляров в нем при ЭСД в сравнении с группой интактных крыс.

12. Использование метаболической энерготропной терапии в течение 1 месяца в стандартной дозировке в качестве дополнения к лечению сахароснижающими препаратами сопровождалось улучшением клинико-функциональных показателей респираторных нарушений, повышением активности митохондриальных дегидрогеназ. Экспериментальная эффективность применения метаболической терапии сопровождалась положительными изменениями стереометрических показателей митохондрий изучаемых тканей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для пациентов с СД необходимо ввести образовательные программы, направленные на повышение информированности о респираторных симптомах. С целью ранней диагностики заболеваний органов дыхания у больных с СД рекомендуется использовать многоступенчатые диагностические опросники для скринингового обследования.
2. Критериями дисфункции МБ наряду с респираторными симптомами у больных с СД являются показатели времени экспекторации, суточного количества мокроты и цитоморфологическая характеристика бронхоальвеолярного секрета: общее количество лейкоцитов, нейтрофилов, ЖЭ, ЖАМ, функциональная способность фагоцитирующих клеток (ФЧ и ФИ).
3. Индикатором тяжести ремоделирования компонентов защитных механизмов дыхательной системы при СД являются уровни ИАЭ и пристеночной эндобронхиальной рН-метрии в селективных точках трахеобронхиального дерева.
4. Выявленные изменения активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови позволяют считать цитохимические показатели критерием ранней диагностики нарушений энергетического обмена при СД на фоне патологического процесса в защитных механизмах дыхательной системы.
5. Положительное влияние комбинированной метаболической энерготропной терапии рибоксином (200 мг/сутки), тиамином (50 мг/сутки) и тиоктовой кислотой (1200 мг/сутки), левокарнитином (300 мг/мл), альфа-токоферолом ацетат (100 мг/сутки), аскорбиновой кислотой (100 мг/сут), триметазидином (70 мг/сутки) 30-дневным курсом при СД с начальными проявлениями нарушений дыхательной системы аргументирует перспективу применения данных лекарственных средств с лечебно-профилактической целью. Прогноз корригирующего потенциала применяемых средств в отношении митохондриальных нарушений, основан на данных цитохимических показателей, ультрамикроскопического и стереометрического анализа и является важным для пересмотра схемы лечения и своевременного назначения дополнительной симптоматической метаболической терапии.

ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Учебно-методическое пособие

1. Диагностическая программа для раннего выявления метаболического поражения респираторной системы у больных сахарным диабетом (учебно-методическое пособие) / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский, Р.С. Куликова, Ю.Н. Колчин // ГЗ «ЛГМУ», Луганск, 2015. – 88 с.

Публикации в рецензируемых научных изданиях

2. Пивоварова О.А. Бронхофиброскопическая оценка изменений нижних воздухоносных путей у больных с сахарным диабетом 2 типа / О.А. Пивоварова, Т.А. Чхетия, Р.С. Куликова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 5. – С. 154–157.

3. Пивоварова О.А. Бронхоскопическая характеристика бронхолегочного аппарата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.А. Пивоварова, Ю.Г. Лазарева, Б.Н. Маньковский // Міжнародний медичний журнал. – 2011. – Т. 17, № 4 (68). – С. 49–53.

4. Пивоварова О.А. Факторы, влияющие на состояние трахеобронхиального секрета у больных сахарным диабетом / О.А. Пивоварова, Т.В. Дорошенко, Р.С. Куликова, А.А. Казакова и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 73, № 4. – С. 37–39.

5. Пивоварова О.А. Комплексное исследование трахеобронхиального секрета у пациентов с сахарным диабетом / О.А. Пивоварова, Р.С. Куликова, А.А. Казакова, А.Б. Скларова и др. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 176–180.

6. Пивоварова О.А. Вплив ендогенних чинників на формування мукоцільярної недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу / О.А. Пивоварова, Р.С. Кулікова, Т.А. Чхетія, Б.М. Маньковський // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 138–139.

7. Лоскутов О.А. Структурные изменения митохондрий при экспериментальной ишемии миокарда / О.А. Лоскутов, О.А. Пивоварова // Університетська клініка. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 178–183.

8. Пивоварова О.А. Функциональное состояние мукоцилиарной системы у больных с нарушением углеводного обмена / О.А. Пивоварова // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 203–206.

9. Пивоварова О.А. Структурно-функціональна реорганізація епітеліальної вистилки нижніх повітроносних шляхів у щурів при експериментальному цукровому діабеті / О.А. Пивоварова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 189–192.

10. Пивоварова О.А. Оценка нарушений функциональной активности мукоцилиарного аппарата дыхательных путей у крыс при стрептозотоциновом диабете / О.А. Пивоварова // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 24–26.

11. Лоскутов О.А. Ультраструктурная характеристика митохондрий в условиях экспериментальной ишемии миокарда / О.А. Лоскутов, О.А. Пивоварова // Морфологія. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 54–59.

12. Пивоварова О.А. Проллиферативная активность эпителиального пласта слизистой оболочки нижних воздухоносных путей при экспериментальном сахарном диабете / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 3. – С. 27–29.

13. Пивоварова О.А. Вариабельность морфофункциональных нарушений бронхиального эпителия у крыс при экспериментальном сахарном диабете / О.А. Пивоварова // Світ медицини та біології. – 2013. – Т. 2, № 38. – С. 66–69.

14. Лоскутов О.А. Влияние прекодиционирования севолфлураном на структурные изменения митохондрий при экспериментальной ишемии миокарда / О.А. Лоскутов, О.А. Пивоварова // Медицинская панорама. – 2013. – № 1. – С. 42–44.

15. Пивоварова О.А. Диагностическая значимость эндопульмонарной цитогаммы при сахарном диабете 1 типа / О.А. Пивоварова // Проблеми ендокринної патології. – 2013. – № 4. – С. 31–39.

16. Пивоварова О.А. Морфологическая характеристика эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева при стрептозотоциновом диабете / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 44–48.

17. Пивоварова О.А. Цитологічні особливості бронхоальвеолярних змивів у пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2 типу / О.А. Пивоварова // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 1. – С. 21–24.

18. Пивоварова О.А. Сравнительный анализ цитологических показателей бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с сахарным диабетом / О.А. Пивоварова // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2014. – № 8 (291), Ч. II. – С. 80–86.

19. Пивоварова О.А. Зміна компонентів неспецифічного захисту респіраторної системи при цукровому діабеті / О.А. Пивоварова // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 3(84). – С. 34–38.

20. Пивоварова О.А. Скринінг клінічних факторів, які визначають розвиток патологічних процесів в респіраторній системі при цукровому діабеті, засобами статистичного аналізу / О.А. Пивоварова, Б.М. Маньковський, В.Я. Гальченко // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 74–77.

21. Пивоварова О.А. Диагностические критерии митохондриальной дисфункции при сахарном диабете 2 типа / О.А. Пивоварова // Крымский

журнал клинической и экспериментальной медицины – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 36–44.

22. Пивоварова О.А. Профилактика респираторных осложнений у пациентов с сахарным диабетом / О.А. Пивоварова // Морфологический альманах – 2016. – Т. 14, № 1-2. – С. 32–34.

23. Лоскутов О.А. Ультраструктурные изменения митохондрий в условиях инсулиновой недостаточности / О.А. Лоскутов, О.А. Пивоварова // Медицина неотложных состояний – 2017. – Т. 1, № 80. – С. 52–59.

24. Пивоварова О.А. Ультраструктурна характеристика мукоциліарного бар'єру при експериментальній гіперглікемії / О.А. Пивоварова // Український журнал медицини, біології та спорту – 2018. – Т. 3, №1(10). – С. 65–71.

25. Пивоварова О.А. Экспериментальная эффективность применения комплексной метаболической терапии для коррекции метаболически зависимых осложнений сахарного диабета / О.А. Пивоварова, Ю.Н. Колчин // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова – 2018. – Т. 16, №1. – С. 6–9.

Публикации в других изданиях

26. Пивоварова О.А. Показатели легочной митохондриальной функции при абсолютной инсулиновой недостаточности / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // International Scientific and Practical Conference “WORLD SCIENCE”. – Dubai 2016. – Vol.3, № 10(14). – P. 9–14.

27. Pivovarova O. Feature mitochondrial cytopathology in experimental diabetes / O. Pivovarova, O. Loskutov, E. Rozova, B. Mankovsky // 17th International Congress of Endocrinology Beijing (China).–2016.– August 31 – September 4.– P.195.

Публикации апробационного характера

28. Эндоскопическое исследование бронхиального дерева у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // Материалы научно-практической конференции «Современные технологии в эндокринологии». Тезисы докладов. – Москва. – 27-31 мая – 2012. – С. 185.

29. Патоморфологическое исследование бронхиального эпителия при экспериментальном сахарном диабете / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // VI Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – объединение усилий». Тезисы докладов. – Москва. – 19–22 мая – 2013. – С. 96.

30. Строение слизистой оболочки бронхиального дерева у крыс в условиях экспериментальной гипергликемии / О.А. Пивоварова, И.В. Гомоляко // IX конгрес патологів України «Актуальні проблеми патології». Тези доповідей. – Луганськ – 15–17 травня – 2013. – С. 203.

31. Морфометрический анализ мерцательного эпителия трахеи у крыс при стрептозотоциновом диабете / О.А. Пивоварова, И.В. Гомоляко // IX конгрес патологів України «Актуальні проблеми патології». Тези доповідей. – Луганськ – 15–17 травня – 2013. – С. 204.

32. Анализ факторов, определяющих развитие бронхо-легочной патологии при сахарном диабете / О.А. Пивоварова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Современные научные достижения – 2014». Тези доповідей. – Прага. – 27.01–05.02 – 2014. – С. 3–5.

33. Ультраструктурная характеристика аэрогематического барьера при стрептозотоциновом диабете / О.А. Пивоварова, Б.Н. Маньковский // Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии». Сборник тезисов. – Москва. – 25–28 мая 2014. – С. 172.

34. Morphometric characteristics of the air-blood barrier in experimental diabetes mellitus / O. Pivovarova, E. Rozova, B. Mankovsky // 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. – Vienna . Austria. – 15 – 19 september. – 2014. – P. 1331.

35. Інформаційна модель патологічного процесу в респіраторній системі при цукровому діабеті / О.А. Пивоварова, Б.М. Маньковский, В.Я. Гальченко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету» Тези доповідей. – Харків. – 11 вересня 2014. – С. 109.

36. The changes of the mitochondria in the lung parenchyma in streptozotocin-induced diabetes / O. Pivovarova, E. Rozova, B. Mankovsky // 51th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes – Stockholm. – 14–18 september 2015. – P. 1141.

37. Особливості змін ультраструктури ендотелію в капілярах легень та серця при експериментальному цукровому діабеті / Е.В. Розова, О.А. Пивоварова, А.М. Шиш // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» Тези доповідей. – Київ. – 12–13 листопада 2015. – С. 138–139.

38. Indicators of respiratory mitochondrial function in diabetes mellitus / O. Pivovarova // 20th ESE Postgraduate Training Course on Endocrinology «Diabetes and Metabolism» Abstract/Poster – Moscow. – 20–22 april 2017.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМ	—	альвеолярные макрофаги
АГБ	—	аэрогематический барьер
АЧН	—	абсолютное число нейтрофилов
АЭ	—	активность эндобронхита
БАС	—	бронхоальвеолярный секрет
БС	—	бронхиальная секреция
ВЭ	—	время экспекторации
ДР	—	диаметр ресничек
ЖАМ	—	жизнеспособность альвеолярных макрофагов
ЖЭ	—	жизнеспособность эпителиоцитов
ИАЭ	—	индекс активности эндобронхита
ИМТ	—	индекс массы тела
ИМФ	—	интрамиофибриллярная субпопуляция
КАК	—	количество активных капилляров
КИМ	—	количество структурно-изменённых митохондрий
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
МЦБ	—	мукоцилиарный барьер
МЦН	—	мукоцилиарная недостаточность
МЦС	—	мукоцилиарная система
МЦК	—	мукоцилиарный клиренс
МЦТ	—	мукоцилиарный транспорт
НbA1c	—	гликозолированный гемоглобин
НСТ-тест	—	тест восстановления нитросинего тетразолия
НЯЗ	—	надъядерная зона
ОКМ	—	общее количество митохондрий
ОПЭП	—	общая площадь эпителиального пласта
ОтСН	—	относительное содержание нейтрофилов
ПЗЛ	—	площадь заполнения ламеллярных телец
ПР	—	плотность расположения ресничек
ПЯЭП	—	площадь ядра эпителиального пласта
СД	—	сахарный диабет
БАЛ	—	бронхоальвеолярный лаваж
СДГ	—	сукцинатдегидрогеназа
СДМ	—	средний диаметр митохондрий
СКМ	—	суточное количество мокроты
СС	—	субсарколеммальная субпопуляция
ФИ	—	фагоцитарный индекс
ФЧ	—	фагоцитарное число
ЭСД	—	экспериментальный сахарный диабет

τ	—	средняя арифметическая толщина тканевых биологических барьеров
τ_h	—	средняя гармоническая толщина тканевых биологических барьеров
6-MWT	—	тест с 6-минутной ходьбой