

**Министерство здравоохранения
Луганской Народной Республики
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**

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

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Колчин Ю.Н.

Донецк – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Анализ распространённости, обращаемости и проблемы ранней диагностики заболеваний дыхательной системы при сахарном диабете	22
1.1. Определение респираторных симптомов для раннего установления трахеобронхиального поражения с использованием скрининг-анкеты.....	29
1.2. Алгоритмизация ранней диагностики заболеваний легочной ткани посредством скрининг-анкеты.....	30
Глава 2. Современные представления о механизмах формирования заболеваний дыхательной системы при сахарном диабете. Обзор литературы.....	35
2.1. Современные представления об особенностях ремоделирования бронхопульмональных защитных барьеров при сахарном диабете	35
2.1.2. Патогенетические аспекты развития мукоцилиарной недостаточности.....	36
2.1.2.1. Изучение роли клеточных факторов в формировании функциональных изменений трахеобронхиального дерева.....	39
2.1.2.1.1. Клеточный состав мокроты как маркер воспалительного процесса при хронических заболеваниях респираторного тракта.....	40

2.1.2.1.2. Клиническое значение цитологических показателей в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.....	48
2.1.2.2. Эндоскопическая диагностика мукоцилиарной недостаточности.....	52
2.2. Значение ремоделирования воздухоносных путей в формировании трансформаций дыхательной системы при сахарном диабете	56
2.2.1. Структурная организация и функциональные особенности эпителия дыхательных путей	57
2.2.2. Особенности морфологической характеристики ресничек	58
2.3. Структурно-функциональная реорганизация аэрогематического барьера.....	62
2.4. Современные представления о митохондриальной дисфункции как одной из ступеней патогенеза болезней органов дыхания.....	64
2.4.1. Биохимические маркеры энергетической дисфункции митохондриальных нарушений.....	68
2.4.2. Морфологические преобразования митохондрий при патологических процессах.....	74
2.5. Проблемы коррекции метаболически-зависимых осложнений сахарного диабета.....	78
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика обследованных пациентов и методы исследования.....	85
3.1. Общеклиническая характеристика обследованных групп больных.....	85
3.2. Анкетный скрининг симптомов поражения дыхательной системы у больных с сахарным диабетом.....	92
3.3. Методы обследования пациентов.....	93
3.3.1. Физикальные методы обследования.....	93
3.3.2. Исследование трахеобронхиального содержимого.....	95

3.3.3. Исследование бронхолаважной жидкости	95
3.3.4. Бронхоскопическое исследование трахеобронхиального дерева.....	98
3.3.5. Изучение функционального состояния мукоцилиарной системы трахеобронхиального дерева	99
3.4. Экспериментальное исследование.....	100
3.4.1. Объекты исследования.....	100
3.4.2. Создание модели стрептозотоцинового диабета у крыс Wistar.....	100
3.4.3. Гистологическое исследование.....	101
3.4.4. Ультрамикроскопическое исследование.....	103
3.5. Цитохимический анализ функции митохондрий.....	107
3.6. Статистическая обработка результатов исследования.....	109
ГЛАВА 4. Комплексная анкетная скрининг-диагностики патологии дыхательной системы у больных с сахарным диабетом.....	110
4.1. Особенности и компоненты алгоритмов, моделей построения скрининг-анкет в ранней диагностике заболеваний воздухоносных путей при сахарном диабете.....	110
4.2. Особенности и компоненты алгоритмов, моделей построения скрининг-анкет в ранней диагностике поражения легочной ткани при сахарном диабете.....	118
ГЛАВА 5. Механизмы формирования патологических изменений защитных барьеров дыхательной системы при сахарном диабете....	126
5.1. Характеристика цитологического состава трахеобронхиального секрета у больных с сахарным диабетом.....	126
5.2. Морфологические и биохимические показатели бронхоальвеолярного секрета: жизнеспособность и функциональная активность бронхоальвеолярных клеток.....	138
5.3. Эндоскопический анализ состояния слизистой бронхов у больных с сахарным диабетом.....	159

5.3.1. Бронхофиброскопическая оценка изменений нижних воздухоносных путей.....	159
5.3.2. Качественно-количественный анализ показателей активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве.....	165
5.3.3. Показатели раздельного пристеночного кислотно- основного состояния трахеи и бронхов.....	174
5.4. Оценка функционального состояния мукоцилиарной системы у больных с сахарным диабетом.....	182
ГЛАВА 6. Оценка диагностической ценности основных признаков митохондриальных нарушений дыхательной системы в сочетании с сахарным диабетом.....	190
6.1. Характеристика цитохимических параметров активности ферментов энергетического обмена.....	190
6.2. Структурно-функциональные особенности организации митохондрий трахео-бронхиального дерева и легочной ткани.....	198
ГЛАВА 7. Патоморфологические изменения трахеобронхиального деревя и легочной ткани у интактных крыс и крыс линии Wistar при стрептозотоциновом диабете.....	207
7.1. Гистологическая специфичность звеньев мукоцилиарного барьера.....	207
7.2. Морфометрическая характеристика эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева.....	220
7.3. Морфографическая характеристика эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева.....	234
ГЛАВА 8. Ультраструктурные изменения трахеобронхиального деревя и легочной ткани у интактных крыс и крыс линии Wistar при стрептозотоциновом диабете.....	240
8.1. Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки нижних воздухоносных путей.....	240

8.2. Электронно-микроскопическое исследование аэрогематического барьера лёгких	248
ГЛАВА 9. Сравнительная характеристика митохондриальных преобразований различных по энергозависимости тканей при стрептозотоциновом диабете.....	270
ГЛАВА 10. Влияние метаболической терапии на клинические проявления и патогенетические механизмы развития респираторной патологии при сахарном диабете.....	279
10.1. Эффективность применения сочетанной метаболической терапии при ранних патологических изменениях дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом.....	279
10.2. Экспериментальная эффективность применения сочетанной метаболической терапии при патологических изменениях дыхательной системы.....	285
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	291
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	316
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	318
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	389

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре заболеваемости населения, количество больных с сахарным диабетом (СД) постоянно возрастает. Так, по данным Международной диабетологической ассоциации на 2014 г., в мире количество больных СД достигло 315 млн. человек, а к 2030 г. прогнозируется рост этого показателя до 439 млн. человек [110,111]. При этом максимальные темпы прироста количества больных СД в прогнозируемый период ожидаются в Латинской Америке (+102%) и Африке (около 80%). Согласно данным Европейской ассоциации по изучению СД рост этого показателя прогнозируется на уровне +21% [112,113].

В 2014 г. распространенность СД (в возрастной группе 20–79 лет) в мире составляла 7,1%, а к 2030 г. этот показатель увеличится до 7,8%. Ежегодно у 7 млн. жителей планеты выявляют СД, то есть каждые 10 секунд численность больных увеличивается на 2 человека [114,115]. Если суммировать количество пациентов с этой патологией и нарушения толерантности глюкозы, то практически у каждого 10–12-го жителя планеты отмечают нарушение функции поджелудочной железы [1,2].

Значительна первичная инвалидизация больных с СД составляет 4%, а в трудоспособном возрасте 5% от всего количества. Ежегодно регистрируется 3 млн. смертей, обусловленных СД [3,116,117]. В эндокринологии 95% смертей связано именно с СД, причем в трудоспособном возрасте погибает 32% больных. В целом (с учетом осложнений) СД занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [4, 118].

В настоящее время общепризнана роль хронической гипергликемии в развитии поздних осложнений СД, что определяет высокую социальную значимость данного заболевания. Патологические изменения при СД затрагивают все системы, включая трахеобронхиальный аппарат и легочную ткань.

Конечно, роль экзогенных факторов в развитии заболеваний респираторной системы неоспорима, однако, многолетнее изучение проблемы хронических болезней легких в различных ее аспектах привело к приоритетности эндогенных факторов над экзогенными в генезе этой патологии [119].

Согласно данным различных авторов, СД сочетается с хроническим бронхитом и ХОБЛ от 2 до 37% случаев, с бронхиальной астмой – от 10% до 34%, пневмонией – до 38% [120,121], туберкулезом – до 42% [122], раком трахеи и легких – от 10% до 17% случаев [123,124].

В связи с этим, выяснение причин данной проблемы является одним из важнейших заданий современной медицинской науки.

Анализируя литературу, касающуюся диагностики заболеваний дыхательной системы, нельзя не заметить, что особое внимание уделяется наличию ключевых респираторных симптомов [125,126]. Распространенность респираторных жалоб варьирует в разных социальных и возрастных группах и достигает во взрослой популяции 40-48% [127]. Так, частота встречаемости хронического кашля составляет от 15% до 44% среди мужчин и 6-17% среди женщин [128]. Многочисленные международные исследования посвящены оценке встречаемости респираторных симптомов [129,130] не отображают распространённость признаков среди диабетического контингента больных, и, несмотря на наличие множества диагностических программ для выявления бронхо-легочной патологии, в настоящее время не существует стандартизированных скрининг-анкет для выявления этих нарушений у больных с СД.

Согласно исследованиям Yoshinori M. и соавт., в патогенезе респираторной патологии значительную роль играет воспалительный процесс в бронхах и

легочной ткани, но характер, механизмы и отличия воспаления при СД до конца не изучены [131].

Между тем, характер воспаления в дыхательной системе при СД можно оценить путем исследования биопсийного материала слизистой бронхов и лаважной жидкости, полученных при фибробронхоскопии.

Однако это инвазивные процедуры и они не могут повторяться многократно в некоторых случаях. Альтернативой могут быть неинвазивные методы получения материала для исследований. Изучение бронхиального секрета путем исследования мокроты относится к таким методам. Признано, что мокрота отражает процессы, происходящие в трахеобронхиальном дереве, и может быть использована для изучения клеточных и внеклеточных показателей воспаления [132,133,134]. Изучение её компонентов при хронических воспалительных заболеваниях легких представляется чрезвычайно важным и потому, что доступно на ранних стадиях их развития [135].

Изучение мокроты позволяет получить информацию о выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях, однако то обстоятельство что мокрота представляет собой неконтролируемую смесь бронхиального секрета, слизи носоглотки и слюны резко снижает ее диагностическую ценность.

Современными экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями убедительно показано, что «золотым стандартом» исследования в широкой пульмонологической практике, является инвазивный метод фибробронхоскопии с цитологическим исследованием жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), бронхиальном смыве [5].

С целью уточнения этих вопросов, имеющих существенное значение для улучшения бронхологической диагностики при СД, необходимо проведение дальнейших исследований. Поэтому является актуальным изучение возможностей совершенствования бронхологических методов и повышения их результативности в диагностике заболеваний бронхолегочной системы у пациентов с хронической инсулиновой недостаточностью.

Анализ литературы свидетельствует о нескольких путях развития патологии респираторной системы. Одним из таких звеньев патогенеза является нарушение функционирования мукоцилиарной системы (МЦС), что проявляется снижением эффективности бронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК) и формированием мукоцилиарной недостаточности (МЦН) [6,7]. Предполагается, что именно воспалительный процесс приводит к ремоделированию морфологических структур воздухоносных путей и нарушению цилиарной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов [136,8].

На сегодняшний день недостаточно освещен вопрос взаимосвязи МЦН с воспалением трахеобронхиальной системы при хронической инсулиновой недостаточности.

Согласно исследованиям, развивающаяся патология воздухоносных путей, несомненно, захватывает и структуры аэрогематического барьера (АГБ) [137,138].

Известны лишь некоторые особенности структурной реорганизации элементов аэрогематического барьера при нарушениях углеводного обмена. Однако этот вопрос в настоящее время не имеет экспериментального подтверждения.

Целостная взаимосвязанная картина структурной реорганизации эпителиальных барьеров воздухоносных и респираторных отделов органов дыхания при воздействии гипергликемии отсутствует.

Благодаря успехам совместных исследований клиницистов, биохимиков, генетиков, морфологов начался этап активного изучения митохондриальных болезней, обусловленных дефектами структуры и функции митохондрий и, как следствие, недостаточностью энергетической продукции клеток, что может явиться причиной тяжелых расстройств различных органов и систем [9,139].

К первичным митохондриальным болезням, детерминируемым дефектами ядерной и митохондриальной ДНК, относят заболевания, обусловленные нарушениями внутримитохондриальных процессов [140].

По мнению исследователей, причинами вторичного угнетения митохондриальной активности могут быть токсические агенты, лекарственные препараты, гормональные нарушения [141,142].

По мнению ряда авторов, пациенты с СД имеют нарушения клеточной энергетики, которые могут сказываться на характере течения патологического процесса.

Различия в пороговой чувствительности тканей к недостаточности продукции АТФ накладывает существенный отпечаток на клиническую картину митохондриальных дисфункций [143,144]. Исследования последних лет убедительно показали, что нарушение функционирования органов дыхания может быть обусловлено нарушением строения и функций митохондрий, вследствие чего развивается недостаточность тканевого энергетического обмена клеток респираторной системы [145,146].

Однако, в существующих публикациях не нашло достаточного отражения состояние митохондриального звена респираторной системы при инсулиновой недостаточности.

Отсутствие адекватных, относительно простых методов исследования до настоящего времени тормозило создание диагностических программ, направленных на раннее выявление нарушений биоэнергетического обмена у пациентов с СД.

Выявление энергетических нарушений в различных тканях возможно при проведении дорогостоящих и трудоемких методов, таких как позитронно-эмиссионная томография и магнитно-резонансная спектроскопия. В литературе больше нет указаний на более простые способы оценки уровня энергетического обмена, которые могли бы шире использоваться в практике и служить как ориентиром для оценки степени энергетического дефицита, так и быть критерием эффективности терапии митохондриальных нарушений у пациентов.

Более предпочтительным в таком случае может быть цитохимический анализ ферментного статуса лимфоцитов периферической крови, достоверно отражающий энергетический обмен клеток и тканей.

Таким образом, лабораторная характеристика статуса митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови может служить для анализа полисистемной митохондриальной недостаточности [10].

Лимфоцит – клетка с преимущественным аэробным типом обмена – является одним из многочисленных клеток-мишеней митохондриальной патологии. Исследования в области клинической цитохимии показали, что метаболические изменения в лейкоцитах крови отражают аналогичные сдвиги во внутренних органах [11]. При этом относительная простота и малая травматичность при получении материала делают это исследование чрезвычайно значимым.

Для диагностики митохондриальной недостаточности целесообразно определение активности дегидрогеназ лимфоцитов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), так как эти ферменты занимают ключевые позиции в аэробном и анаэробном энергообеспечении клетки и снижение их активности является маркером митохондриальной дисфункции [12,13].

Таким образом, все вышеизложенные факты диктуют необходимость расширить представления об особенностях 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

Проблема повышения эффективности диагностики заболеваний лёгких при СД неоднократно поднималась в эпидемиологических исследованиях. Согласно установленным результатам, диагноз нередко устанавливается пациентам, которые уже имели тяжелое течение болезни. Определённое влияние на решение такой задачи оказывали исследования реологических свойств трахеобронхиального секрета, 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, 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, но механизмы повреждения МЦБ у больных с СД описываются довольно фрагментарно. В последние годы неоднократно рассматривался вопрос заболеваний, при которых имеется митохондриальная дисфункция, но исследователями выделяются только первичные митохондриальные болезни, хотя существует обширный класс состояний, характеризующийся энергетическим дисбалансом и вторичной митохондриальной недостаточностью. 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 и 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 метаболической и 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 метаболической и 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 увеличением 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.

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 сахарным диабетом 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 сахарным диабетом. Наиболее доступным и экономически выгодным для практического здравоохранения является определение уровня активности митохондриальных ферментов [2] 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 сахарном диабете.

Дальнейшие методологические обследования базировалась 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 сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 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 в изданиях, рекомендованных ВАК Украины – 18, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации – 3, рекомендованных ВАК Белоруссии – 1, рекомендованных ВАК ЛНР – 2, в материалах съездов, конференций, тезисов докладов – 12. 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).

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой самостоятельную работу соискателя. Вклад автора заключается в осуществлении информационно-патентного поиска, результаты которого свидетельствуют об отсутствии аналогов

научных разработок, подборе, деления на группы, комплексном обследовании больных СД. Особым вкладом автора является определение направления работы. Автор лично принимала участие в определении (мукоцилиарного транспорта) МЦТ, проведении бронхоскопического исследования, определении митохондриальных маркеров. Автор самостоятельно воспроизводила модель экспериментального диабета и готовила материал для последующей микроскопической обработки. Соискатель участвовала в проведении оценки гистологического и морфометрического, ультрамикроскопического состояния бронхиального дерева и легочной ткани. Диссертант готовила к печати статьи по материалам работы и провела текстовое и графическое оформление материалов. Формулировка выводов и рекомендаций работы проводилось совместно с научными консультантами. Соискателем не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций. Автором самостоятельно систематизированы, статистически обработаны и проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы, практические рекомендации, написан текст диссертации и автореферата.

ГЛАВА 1

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ, ОБРАЩАЕМОСТИ И ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), СД является одним из наиболее распространенных заболеваний и занимает важное место не только в структуре эндокринных болезней, но и среди заболеваний неинфекционной природы – третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии [14].

В развитых европейских государствах распространенность диабета колеблется от 3% до 10% в популяции, а у лиц с факторами риска и в возрасте после 50 лет, доходит до 30% от общего количества населения, при этом впервые диагностированный СД достигает 58–60% случаев от общего числа пациентов [147,148]. Согласно анализам специалистов ВОЗ, в 1995 г. пациентов с СД зарегистрировано 135 млн., а ранее в 2001 г. их количество достигало 175,4 млн. к 2005–2010 г. равнялось 200–239,4 млн. заболевших [15,149]. На сегодняшний день, СД болеет около 230 млн. человек на планете, что составляет приблизительно 6% взрослого населения земного шара [150]. Но навряд ли эти цифры отражают реальную распространенность. Исследования показывают, что фактическая распространенность СД больше регистрируемой в 3,1 раза для больных в возрасте 30–39 лет, в 4,1 раза – для возраста 40–49 лет, в 2,2 раза – для 50–59-летних и в 2,5 раза – для 60–69-летних [151]. Прогнозируется, что к 2025

году это число заболевших в мире возрастет до 300 млн. и к 2030 году достигнет 366 млн. человек [152].

Инвалидизация и высокая смертность среди пациентов с СД является самой ранней, что и определило СД в качестве приоритетов в национальных системах здравоохранения всех стран мира, которые закреплены Сент–Винсентской декларацией. Финансовые средства, потраченные на организацию помощи больным диабетом достигают более чем 5% от общих расходов в отрасли здравоохранения в каждой отдельно взятой стране [153,154]. Расходы ведущих фармацевтических компаний мира, вложивших финансовыми средствами в течение 2010–2016 гг. в научные разработки по изучению СД исчисляются огромными расходами: например, в Европе – более 33 млн. евро и дополнительно 3 млн. евро планируется в ближайшие годы [155,156].

В данный период времени, в соответствии с обращаемостью населения, насчитывается 246 миллионов больных СД, причем в среднем 50% всех больных приходится на активный, работоспособный возраст от 40 до 59 лет [157,158]. Основываясь на темпах роста распространенности этого заболевания, эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2025 году численность болеющих СД увеличится в 1,5 раза в большей степени с причинно связанным с избыточной массой тела – СД 2 типа [159].

По данным исследований, еще быстрее увеличивается доля населения с избытком массы тела и ожирением. По прогнозам, к 2025 году, их численность может достигнуть 500 млн. человек и более. Отмечено, что ежегодно около 15% лиц с избытком массы тела заболевают СД 2 типа [160]. Контингент больных СД 2 типа превысит 17% населения при увеличении средней продолжительности жизни. Среди жителей старше 60 лет больные диабетом составляют 16%, а после 80 лет – 20–24% [161]. Максимальный рост заболеваемости диабетом 2 типа прогнозируется на Ближнем Востоке, в Африке и Индии, Азии, а каждые 10–15 лет будет удваиваться. В целом данные исследования Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab), свидетельствуют о том, что на каждого человека с диагностированным СД 2 типа приходится 1 больной с недиагностированной

патологией углеводного обмена. В других странах частота случаев недиагностированного СД еще больше: например, до 60–90% в Африке. Однако в США их только 30% [162]. Третье национальное исследование здоровья и питания (NHANES III), проведенное в США, также выявило высокий уровень распространенности недиагностированного СД 2 типа среди населения: в среднем он составляет 2,7%, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет – 3,3 и 5,8% соответственно. Большинство исследователей указывает на превалирование женщин в общем контингенте больных СД, проценты которых колеблется от 57% до 65% [163].

Более 3% в год – такими темпами растет количество больных СД 1 типа, который называют «диабетом молодых». Однако медицинская статистика свидетельствует: диабет 2 типа тоже молодеет. Ежегодно диагноз «СД 1 типа» ставят 70 000 подростков в возрасте от 14 лет и старше. Продолжительность жизни заболевших в детстве при компенсированном течении диабета – 50–60 лет и более.

На самом деле, распространенность СД превышает регистрируемую, аналогичны результаты в отношении распространенности его сосудистых осложнений. Такая обстановка типична во многих развитых стран мира. Поэтому Американская диабетическая ассоциация ввела новые диагностические критерии СД, с помощью которых возможно определять диагноз в ранние сроки и будут предотвращать развитие поздних осложнений СД.

Следует сказать, что за последние десять лет произошли определенные изменения в течении СД, продолжительности жизни больных и причин смертности. Продолжительность жизни больных увеличилась, но, впрочем диабет стал одной из основных причин утраты зрения, инвалидности населения трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Средняя длительность жизни больных диабетом уменьшилась от 6% до 12%. Нарушение зрения у больных СД регистрируется в 25 раз чаще, чем в недиабетической популяции, а нетрудоспособность по зрению отмечается более чем у 10% больных СД [164].

В настоящий период имеются сообщения, что поддержка стойкой и своевременной компенсации диабета на протяжении многих лет может значительно сократить, от 40% до 60%, возможно остановить прогресс многих осложнений СД. Точный и ранний диагноз, правильная терапия, могут предупредить формирование слепоты в 50% случаев. Например, приводятся различные сведения о частоте диабетической ретинопатии (любая стадия): спустя 5–7 лет после начала заболевания клинически определяемые симптомы диабетической ретинопатии обнаруживают в 15–20% случаев, через 10 лет — в 50–60%, через 15–20 лет — в 80%, а через 30 лет — почти у всех больных [165].

СД смертельно опасен своими поздними осложнениями. По результатам ВОЗ, каждые 10 секунд во всем мире умирает один больной СД; каждый год умирает, ориентировочно, 4 млн. больных — это столько же, сколько от ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита. Ежегодно в мире производится около 1 млн. ампутаций нижних конечностей, 600 тыс. больных в полном объеме теряют зрение, ориентировочно у 500 тыс. больных прекращают функционировать почки, что требует подключения к лечению гемодиализа [166].

СД — это заболевание, в патогенезе которого лежат нарушения всех видов обмена веществ с последующим развитием ангиопатии.

В промышленно развитых странах, диабет находится на 4 месте в рейтинге особо частых причин смерти. Ежегодно от осложнений СД, в том числе и сердечно-сосудистых, умирает 3,8 млн. больных. Смерть из-за наличия диабета, его осложнений совершается каждые 10 секунд. У больных СД смертность от болезней сердца и инсульта выше в 2–3 раза, слепота — в 10 раз, нефропатия — в 12–15 раз, гангрена нижних конечностей — почти в 20 раз, чем среди населения в целом [167,168].

В современной клинической практике часто встречаются пациенты, у которых СД сочетается с различными заболеваниями дыхательной системы и по данным различных авторов данное соотношение составляет от 2 до 16% [16,17].

Согласно данным Европейской Белой книги, среднее количество консультаций пациентов с СД и заболеваниями трахеобронхиальной системы в 19

странах Европейского союза существенно превосходит численность консультаций относительно бронхиальной астмы, пневмонии, туберкулеза, рака трахеи и легких. В США в 2000 году с представленной коморбидной патологией зарегистрировано 8 млн. визитов к врачу, 1,5 млн. обращений в отделение неотложной помощи и 673 тыс. госпитализаций [18,19].

В свою очередь, проведение исследования Global Burden of Disease Study представило данные, что заболевания дыхательной системы занимают на 6 место среди главенствующих причин смертности в мире, на 5 месте в Европе, на 4 месте в США.

Во многих странах мира отмечается неуклонный прирост распространенности патологических изменений дыхательной системы, особенно в экономически развитых государствах с большой продолжительностью жизни. Например, распространенность заболеваний лёгких выше среди мужчин [20]. Выявлено, что в последнее время в большей степени рост заболеваемости обструктивными заболеваниями лёгких отмечается у женской половины населения, составляя 69% тогда как у мужчин до 25% [21,22,23]. Согласно прогнозам ВОЗ к 2020 г. ожидается дальнейший рост распространенности хронических заболеваний дыхательной системы. Конечно, увеличение распространенности заболеваний органов дыхания в настоящее время объединяют с неблагоприятной тенденцией в отношении табакокурения, ухудшением экологических факторов, повышением промышленно–производственной деятельности, несвоевременным проведением профилактических мероприятий [24].

Некоторые авторы, утверждают, что одной из главных причин развития обструктивных повреждений воздухоносных путей это вдыхание производственной пыли и химикатов. Действительно, результаты обследования рабочего населения удостоверяют о наличии взаимосвязи всех зарегистрированных случаев обструкции с работой во вредных условиях производства или проживание вблизи них [25,26]. Исследование NHANES III,

проведенное в США представило, профессиональное воздействие как важный фактор риска развития легочной патологии.

Часть пациентов с заболеваниями дыхательной системы, связанных с воздействием профессиональных вредностей, составляет почти 19,2% для популяции и 31,1% не куривших больных [27,28]. По данным Американского торакального общества, профессиональная вредность может быть причиной 10% или 20% всех функциональных нарушений внешнего дыхания и проявления респираторных признаков.

Однако, по данным ряда исследований, к факторам риска смерти пациентов с бронхо-пульмональной патологией, относят не только вышеперечисленные факторы в популяции, но и СД.

Современные данные свидетельствуют о том, что СД нужно рассматривать как один из серьезных факторов риска, приводящего к летальному исходу при патологии бронхиального дерева и лёгких, на что и указывают исследования, в которых показано, что смертность значительно выше у больных с хроническим поражением трахеобронхиального дерева, которые были госпитализированы с обострением и недостаточным гликемическим контролем [29,30].

В целом, в нынешний период определено важное значение коморбидных заболеваний – СД, в течении и исходах заболеваний дыхательного тракта [31,32]. Однако данные особенности при СД изучены недостаточно, особенно для ранней диагностики.

Оценить истинную распространенность представленной сочетанной патологии сложно. Высокое медико–социальное значение явилось основанием для разработки документов для диагностики, лечения, предупреждения заболеваний дыхательной системы ВОЗ и респираторными сообществами многих стран. Однако цифры распространенности среди населения зависят от применяемых диагностических критериев – руководства Британского торакального общества, Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Глобальной Инициативы против ХОБЛ.

Используемые единые критерии для диагностики позволяют проводить объективную оценку распространенности патологий респираторной системы, сравнивать полученные данные с результатами иных эпидемиологических исследований. Этот факт – свидетельством того, что настоящая распространенность заболеваний является больше зарегистрированной официально.

Некоторые авторы обозначают, что понятие «своевременная диагностика» заболеваний респираторной системы может быть условным. Правильнее говорить о ранней диагностике, что радикально повлияет на течение болезни и задержит ее прогрессирование [33,34].

Возможной причиной поздней диагностики патологии дыхательной системы при СД является недостаточная осведомленность больных о симптомах заболевания, их значимости, негативное отношение к диагнозу хронического заболевания и невозможность получать адекватную терапию.

Несмотря на то, что заболевания бронхо–легочной системы при СД можно предупредить, существенных результатов в данной сфере в настоящее время не достигнуто. Это обуславливает обязательность использования наиболее эффективных диагностических приемов и качественных методов динамического мониторингирования для выявления респираторной патологии.

Важным методом выявления заболеваний бронхо–легочной системы при СД, является целенаправленный скрининг с использованием адаптированных к пациентам, опросников.

Иницируемая ВОЗ разработка ряда глобальных проектов, призвана решить вопросы диагностики болезней органов дыхания хронического характера при коморбидных состояниях на ранних этапах. Для этого был создан Глобальный альянс по лечению хронических заболеваний органов дыхания, первой целью которого является повышение выявляемости хронических респираторных заболеваний [35,36]. При этом, задачами Глобального альянса по лечению хронических заболеваний органов дыхания по диагностике хронических заболеваний органов дыхания являются:

- усиление образовательного уровня, информационная доступность, касающаяся хронических респираторных заболеваний для больных и членов их семей;
- усовершенствование информационного обмена относительно хронических респираторных заболеваний среди участников программы (коммуникация);
- углубление глобальных механизмов защиты, мобилизация по хроническим респираторными заболеваниями (усиленное обслуживание);
- внедрение и разработка инновационных методик по выявлению, профилактике, контролю за хроническими респираторными заболеваниями.

Учитывая вышесказанное, мы установили, что в настоящее время ещё не создана поэтапная и интегрированная программа по предупреждению и контролю за заболеваниями дыхательной системы при СД, что является первоочерёдным шагом для ранней диагностики и возможного предупреждения дополнительных осложнений при нарушениях углеводного обмена.

1.1. Определение респираторных симптомов для установления трахеобронхиального поражения с использованием скрининг–анкеты

В основу диагностики респираторных симптомов, в первую очередь, внесена оценка бронхиальной проходимости. Но и оценка респираторных жалоб в диагностике заболеваний дыхательной системы имеет важное значение [169]. Например, предшествуют развитию ограничения скорости воздушного потока, кашель и выделение мокроты, по этим симптомам пациента можно отнести в группу риска по развитию патологии дыхательной системы. Данную аномалию необходимо предполагать у пациентов, которые имеют кашель, отделение мокроты и анамнестические данные о воздействующих факторах риска, к которым относится нарушение углеводного обмена [170].

По многочисленным эпидемиологическим исследованиям осуществлялся поиск ключевых симптомов заболеваний органов дыхания хронического характера, к которым относили все виды кашля и экспекторацию мокроты [171].

Эпидемиологическое исследование IBERPOC, проводимое в Испании включало 4035 человек в возрасте от 40 до 69 лет, представило значительную

распространенность респираторных жалоб. О присутствии респираторных симптомов заявило 48% населения.

Встречаемость частоты кашля в среднем составила 13,5%, отделения мокроты – 10,7%, свистящего дыхания – 40,2% при распространенности хронического бронхита в среднем 4,8% (8,3% среди мужчин и 1,4% у женщин) [172]. Выявление распространенности респираторных признаков среди 6610 взрослых жителей Швеции свидетельствовало о высокой частоте их встречаемости. О наличии как минимум одного из симптомов заявили 41% респондентов обоего пола, на выделяемую мокроту указали 22% опрошенных, 14% сообщили о присутствии свистящего дыхания. Эпидемиологические исследования, включающие более 18 тыс. человек и проведенные в 16 европейских странах, удостоверяли, что у 10% взрослого населения присутствует хронический сухой кашель и у стольких же имеется постоянный продуктивный кашель [173]. Частота встречаемости во взрослой популяции хронического кашля и выделение мокроты составила 15–44% среди мужского пола и 6–17% среди женского [174,175]. Согласно данных эпидемиологических опросов, постоянный кашель имели 18% жителей США, 16% жителей Англии, и 11% проживающих в Швеции [176,177]. Перекрестное исследование, включавшее 18 тыс. взрослого населения Италии выявило наличие у 11,9% респондентов беспокоящего их более чем 3 мес. в году, кашля и мокроты [178].

К сожалению, в литературе недостаточно данных об изучении причин, мониторинге кашля, как одного из первых признаков патологических изменений бронхиального дерева у пациентов с СД. Поэтому данное исследование является своевременным и необходимым.

1.2. Алгоритмизация ранней диагностики заболеваний легочной ткани посредством скрининг–анкеты

Данные Фремингемского исследования установили зависимость распространения одышки от пола и возраста среди опрошенных от 37 до 70 лет. [179]. По шкале MRC 3, среди населения старше 70 лет распространенность одышки составляла 23% [180].

Установлено, что присутствие кашля и продуктивной мокроты ассоциируется с частым развитием хронических заболеваний трахеобронхиального дерева, включая обострения, требующие госпитализаций [181].

Остается актуальной проблема понимания, представления и определения одышки. Объективизация ее тяжести является важным показателем оценки состояния здоровья [182]. Разработаны различные специальные шкалы для оценки выраженности одышки, определения функционального статуса больного. Ощущаемая при физической нагрузке одышка возникает в среднем на 10 лет позже кашля [183]. Этот признак является одним из основополагающих факторов, которые влияют на качество жизни больных с заболеваниями органов дыхания [184]. Определено, что одышка, начинающаяся при физической нагрузке, ассоциируется с возрастом, присутствием хронического бронхита, бронхиальной астмы, стажем курения [185].

Многочисленные исследования изучают особенности взаимоотношений ощущения одышки и параметров дыхания [186]. В них показано, что между показателями функции внешнего дыхания и выраженностью одышки прослеживается различной степени корреляционная связь. Тем не менее, одни пациенты указывают на выраженность одышки при незначительном нарушении показателей газообмена, а другие отмечают субъективно наименьшее восприятие одышки при больших по тяжести функциональных нарушениях [187].

Несмотря на значительность респираторных симптомов, по данным исследования DIMCA PROGRAMME, только 31% вновь выявленных респондентов с патологией воздухоносных путей информировали, что они иногда посещали врачей из-за наличия респираторных жалоб [188].

Заболевания органов дыхания зачастую диагностируются поздно, по причине адаптации пациентов в течение некоторого времени к своему состоянию, а врачами не уделяется должного внимания наличию у больных респираторных симптомов [189,190]. На ранней стадии поражения легочной ткани состояние больных может быть относительно удовлетворительным, а возникающие

признаки трактуются больными и лицами групп риска как несущественные и могут интерпретироваться как возрастные или какие-либо другие изменения.

Например, хронический кашель является ожидаемым последствием воздействия факторов окружающей среды. При тяжелой и чаще всего, средней тяжести течения заболевания это может приводить к запоздалой обращаемости за медицинской помощью [191].

G. Van den Boom и соавт. выявили, что снижение легочной функции и наличие респираторных жалоб у пациентов не является весомым аргументом для обращения к врачу [192]. В большем числе, пациенты обращаются за медицинской помощью только в случае выраженной одышки, которая препятствует нормальной жизнедеятельности.

На основании исследований G.Viegi с соавт. и Po Delta Valley, отметили значительную распространенность респираторных симптомов в исследованной популяции, в большей степени у лиц старше 65 лет [193]. Присутствие респираторных симптомов отмечали 64,2% некурящих лиц. Также авторы отмечали, что на распространенность респираторных симптомов оказывала влияние сопутствующая патология [194]. Неоднократно учёными было установлено снижение легочных объемов, диффузионной емкости легких, уменьшение динамической растяжимости легочной ткани. Отмечалось уменьшение диффузионной емкости легких у обследованных с СД при отсутствующих изменениях бронхиальной проходимости и легочных объемов [195].

Но при данных нарушениях, у пациентов с хронической гипергликемией должны быть зафиксированы респираторные симптомы и их выраженность увеличивалась бы пропорционально тяжести поражения дыхательной системы. Однако, в литературе данный вопрос освещён недостаточно. Хотя изучение респираторных симптомов при СД может предоставить важную дополнительную информацию для верификации диагноза и контроля лечения больных.

В других проведенных обследованиях было установлено снижение диффузионной емкости и рестриктивные нарушения у больных при хронической

гипергликемии. Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе в наименьшей степени подвергались данным изменениям [196]. Показатели жизненной и диффузионной емкости легких, пиковой объемной скорости, парциального напряжения кислорода артериальной крови снижались у пациентов с СД при сравнении с лицами без диабета.

Между морфологически подтвержденной микроангиопатией легких и видоизменениями легочных функций была показана взаимосвязь [197]. Рестриктивные вентиляционные нарушения при СД формировались параллельно с микрососудистыми осложнениями. Выраженные микрососудистые осложнения и тяжелое течение СД ассоциируется со снижением диффузионной способности легких и уменьшением общей емкости легочной ткани.

Использование различных вариантов опросников при исследовании структуры респираторных симптомов, в том числе и стандартизированных, для установления обструктивных заболеваний лёгких, бронхиальной астмы, аллергического ринита обоснованно, так как они являются одними из самых важных инструментов в респираторной эпидемиологии и должны применяться на протяжении длительного срока [198].

С другой стороны, возможность верификации патологического легочного преобразования с помощью анализа респираторных симптомов и опросников неоднозначна. Так, в одних осмотрах указывают на высокую чувствительность и специфичность методов, в других – наоборот [199].

Некоторые вариации опросников могут предусматривать самооценку присутствия хронического респираторного заболевания. Однако информация о распространенности болезней, полученная с помощью опросников, не соответствует данным, выявленным иными специалистами [200]. Сведения о распространенности диагнозов бронхиальной астмы и хронического обструктивного заболевания лёгких предоставленные непосредственно пациентами были вдвое выше – 9,7%, чем распространенность заболеваний, основанная на информации врачей – 5,2% [201]. Лиц в возрасте старше 60 лет нередко отмечали случаи недостаточной оценки существующего заболевания.

По данным многочисленных исследований, информация, полученная путем анкетного скрининга населения, может быть полезна в верификации патологических изменений со стороны дыхательной системы при СД в качестве предупредительных мер для снижения числа осложнений диабета, в первую очередь со стороны респираторной системы, а также для оценки прогноза заболевания [202].

Учитывая тяжёлые осложнения со стороны дыхательной системы при СД, в настоящее время остается актуальной проблема ранней диагностики заболеваний воздухоносных путей или легочной ткани при СД, а проведение анкетного скрининга респираторных симптомов среди таких пациентов позволит осуществить отбор лиц, которым необходимо провести дополнительные методы обследования органов дыхания, что в свою очередь повысит эффективность и экономичность раннего их выявления.

ГЛАВА 2

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

2.1. Современные представления об особенностях ремоделирования бронхопульмональных защитных барьеров при сахарном диабете

Защитным барьером воздухоносных путей, который предохраняет макроорганизм от патогенного влияния разнообразных экзогенных факторов, поступающих с вдыхаемым воздухом является эпителий. Эпителиальные клетки формируют плотные межклеточные взаимосвязи и выполняют разнообразные физиологические функции, участвуя при этом в транспортировке ионов, эвакуации слизи, секреции и синтезе различных биологически активных веществ, таких как β -дефензим, лизоцим, лактопероксидаза, лактоферрин, антимикробный трахейный пептид [37,203].

Существует мнение, что при заболеваниях нижних воздухоносных путей у пациентов с СД имеет место нарушение их локальной или местной защитной системы. Защитный эффект обуславливается взаимодействием и специфических, и неспецифических механизмов. Действие защитных неспецифических механизмов, например, фагоцитоза, направлено против всякого чужеродного агента, а специфические механизмы осуществляются при содействии местного иммунного ответа [204,205].

Клетки эпителия воздухоносных путей относят к компонентам иммунной системы, обеспечивающих неспецифическую врожденную защиту макроорганизма [206,207]. Тем не менее, иммунологические функции эпителия не

ограничиваются формированием факторов местной доиммунной защиты. Они связаны со способностью влиять на индуктивное и регуляторное воздействие на иммунный ответ посредством синтеза ряда цитокинов и экспрессию поверхностных клеточных рецепторов, участвующих в реализации реакций иммунного воспаления, в том числе, при хронизации воспалительных процессов трахеобронхиального дерева [208,209,210,211].

Таким образом, дальнейшее исследование структурных и функциональных особенностей бронхиального эпителия, являющегося основной зоной локализации патоморфологических изменений, позволит приблизиться к пониманию сложных патогенетических механизмов преобразования бронхолегочной системы при СД и позволит ответить на вопрос о влиянии гипергликемии на формирование и прогрессирование осложнений со стороны дыхательной системы.

2.1.2. Патогенетические аспекты развития мукоцилиарной недостаточности

Известно, что у больных с поражением дыхательных путей патологические изменения в клеточном составе бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), взаимосвязаны с хроническим воспалением и гиперреактивностью дыхательных путей, отражающих в значительнейшей мере нарушения защитной, транспортной и слизеобразующей функции слизистой оболочки бронхиального дерева, что и определяет деятельность МЦС [212,213,214].

Известно, что гомеостаз дыхательной системы обеспечивается одной из важнейших защит – неиммунологическим защитным механизмом – МЦК [215,216]. Появляемые в литературе сведения о МЦН, свидетельствуют, что они могут представлять клинически значимые патофизиологические расстройства, которые существенно воздействуют на формирование неконтролируемого течения заболевания у большей части больных. Совершенно обоснованно, выглядит гипотеза ученых, о том, что следствием развивающейся и постоянной МЦН, а именно мукостаза может быть воспаление хронического характера, а также последующие фиброзные изменения в дистальных

бронхах, ослабление влияния лекарственных препаратов для базисной терапии заболеваний дыхательной системы [217].

Если роль МЦН в достижении гомеостаза легочной системы значима при СД, то ограниченные в данное время для клинической эндокринологии сведения о характере МЦК и его нарушениях у больных с нарушениями углеводного обмена не позволяют проводить целенаправленную патогенетическую коррекцию МЦН в полной мере, что может повлиять на результаты терапии больных и результативность профилактических мер [218].

Недостаточно разработанные до настоящего времени диагностические подходы, должны быть направлены на раннее обнаружение нарушения МЦК у пациентов с СД. Использование и введение в клиническую практику доступных, простых диагностических способов МЦН содействовало бы своевременной коррекции на ранних стадиях развития и значительно увеличило бы терапевтическую эффективность.

В исследованиях установлено, что характеристика мукоцилиарного аппарата – это скоординированная работа ресничек мерцательного эпителия, а так же определенное физико–химическое состояние секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток [219,220].

Большое значение для нормального функционирования МЦС имеют эластичность, вязкость секрета от которых зависят реологические характеристики трахеобронхиального секрета. [221,222]. Устойчивость секрета к деформации определяет его вязкость, а способность восстанавливать форму после прекращения нагрузки – эластичность [223]. Обводненности оказывает влияние на эластичность и вязкость секрета, а так же входящие в его состав кислые (сиаломуцины и сульфомуцины) и нейтральные (фукомуцины) гликопротеины [224,225,226]. Существующие физиологические пределы параметров вязкости и эластичности, их нормальных значений, гарантируют результативное функционирование мукоцилиарного транспорта – «прямоугольник Puchelle» [227].

Несмотря на значительную чувствительность, организацию, мукоцилиарная защитная система изменяется под воздействием многих эндогенных и экзогенных факторов.

МЦН возможно отнести к рангу универсальных патологических синдромов, которые характерны для обширного спектра болезней респираторной системы и сопровождаются обратимым и необратимым компонентами бронхиальной обструкции [228].

Существующие обширные литературные сведения, подчеркивают, что очищение воздухоносных путей от ингалированных частичек зависит от множества факторов, обуславливающих морфофункциональное состояние отдельных структур бронхиальной стенки. Основным условием результативности системы МЦК служат следующие факторы: сохранная цилиарная активность мерцательного эпителия, оптимальные количественная и качественная характеристики секрета бронхов, морфологическая целостность структуры гладких мышц подслизистой оболочки дыхательных путей [229,230].

Например, транспортные нарушения содержимого бронхов в результате уменьшения численности цилиарных клеток, изменения секрета или его избыточного образования, реологических изменений приводят к снижению транспортировки слизи и недостаточному очищению бронхиальных путей от патогенного материала, который оседает на слизистой оболочке, что и приводит к развитию МЦН [231,232].

Тем не менее, характер взаимосвязи дисфункционального состояния МЦС и характер реакции в трахеобронхиальном дереве у пациентов с СД изучен недостаточно. Не используются потенциальные возможности стандартной бронхопульмональной цитограммы для диагностики МЦН у данного контингента больных.

Весьма фрагментарно описаны нарушения деятельности МЦС – значимого механизма защиты структурных элементов и функции множественных клеточных элементов воздухоносных путей от разнообразных аллергенов, бактериальных и вирусных агентов, у больных с хронической гипергликемией, Некоторые авторы

указывают на незначительное снижение эффективности бронхиального МЦК, другие отрицают формирование МЦН. Хотя, результатом мукостаза и стойкой МЦН может быть развитие хронического воспаления и последующих фиброзных изменений в мелких дыхательных путях [233,234,235]. Поэтому, своевременная диагностика МЦН у больных СД, на наш взгляд, имеет существенное значение.

Кроме этого, число клинических исследований, которые характеризуют работу МЦК у больных СД, крайне малочисленно, а в большинстве случаев они фрагментарны [236,237,238,239]. Остаются невыясненными отдельные патофизиологические механизмы развития МЦН у пациентов с нарушением углеводного обмена. До этого времени плохо разработаны и не внедрены в клиническую практику диагностические подходы, влияющие на раннее выявление изменений МЦК с позиции нарушения функции МЦС. Простые и доступные способы диагностики МЦН, могли стать основой для дифференцированного терапевтического вмешательства, обращенного на своевременную коррекцию МЦН и оптимизацию терапевтических воздействий при СД. Необходимо обратить внимание на поиск наилучших способов патогенетической коррекции МЦН, особенно на ранних этапах формирования нарушений.

В современных литературных данных ещё недостаточно изучены механизмы последнего свойства, что определено имеющимися методическими трудностями при его оценке. Таким образом, в современных условиях, необходимы дальнейшие разработки, совершенствование методик, разрешающих оценивать особенности МЦК в клинических условиях в целях уменьшения инвалидизации и смертности пациентов с СД.

2.1.2.1. Изучение роли клеточных факторов в формировании функциональных изменений трахеобронхиального дерева

Важнейшую роль клеточные механизмы неспецифической защиты играют главным образом в респираторном отделе дыхательной системы, в отличие от механизмов действия в бронхиальном дереве. Здесь главными клетками, из множества, являются макрофаги, эозинофилы, лейкоциты, лаброциты. При

обширной бактериальной агрессии совершается выброс этими клеточными элементами различных хемокинов, компонентов системы комплемента, что играет важнейшее значение при формировании различных воспалительных процессов в органах дыхания [240,241].

Возникновение инфекционного процесса, которому часто подвержены больные с СД, становится вероятным при нарушении защитных механизмов, в частности, токсическими ингалянтами, респираторными вирусами [242]. Тем не менее, особенности взаимодействия отдельных защитных механизмов, особенно на клеточном уровне до сих пор не выяснены. Отсутствуют дифференциально-диагностические критерии поражения дыхательного тракта на основании изучения особенностей клеточных элементов секрета нижних воздухоносных путей при СД.

Таким образом, одним из важнейших вопросов является исследование местных факторов защиты респираторного тракта у пациентов с хронической гипергликемией.

2.1.2.1.1. Клеточный состав мокроты как маркер воспалительного процесса при хронических заболеваниях респираторного тракта

Исследование защитного барьера дыхательной системы многие годы проводят по стандартным методикам с помощью изучения клеточного состава мокроты, что и сейчас является наиболее распространенным, информативным методом диагностики заболеваний дыхательной системы цитологической направленности [243,244]. Выделение мокроты объединено с увеличением числа и видоизменением состава трахеобронхиального секрета, к примеру, при аллергическом или инфекционном воспалении слизистой оболочки бронхиального дерева, действия раздражающих факторов во вдыхаемом воздухе, нарушения механизмов его удаления.

В мокроте могут обнаруживаться различные форменные элементы. При длительном приеме антибиотиков, бронхиальной астме в мокроте отмечается значимое количество эозинофилов [245]. Клетки Пирогова-Лангханса, характерные для туберкулеза легких, крайне редко находятся в сочетании с

элементами творожистого некроза в виде скопления мелких зернышек среди бесструктурной массы и обрывков эластических волокон [246]. При сопровождающих инфекциях у пациентов часто встречаются – нейтрофилы, гистиоциты, моноциты. Повышенное содержание гистиоцитов возможно свидетельствует о стойкой ремиссии заболевания. Клетки бронхиального эпителия при обструктивном поражении наряду с гиперчувствительностью, порой имеют цитоплазму вакуолизированного типа, что свидетельствует о деградации эпителия усиленного характера и является крайне неблагоприятным признаком в отношении прогноза заболевания [247,248,249].

При методически правильном выполнении цитологического исследования мокроты и в настоящее время сохраняется высокая практическая значимость для диагностики мелкоклеточного и плоскоклеточного рака трахеи и крупных бронхов, а так же, в момент проведения скрининговых исследований [250,251].

В современной практике широко используют индуцированную мокроту – субстрат, который отхаркивает пациент после ингаляции 3–5% раствора хлорида натрия. Биоматериал возможно получить при этих обстоятельствах в 75–100% случаев даже у здоровых лиц [252].

Изучение индуцированной мокроты и её клеточного состава может быть способом оценки интенсивности, типа воспалительного процесса, сопровождающего острые и хронические заболевания легких, в том числе и на доклинической стадии [253]. Повышение базофилов, тучных клеток, абсолютного и относительного количества эозинофилов, характеризует состав индуцированной мокроты некоторых больных [254]. У пациентов, которые принимают глюкокортикоиды, возможно преобладание нейтрофилов в индуцированной мокроте за счет сниженного содержания эозинофильных клеток [255].

Значение эозинофилии в проспективных исследованиях мокроты, для диагностической оценки течения заболеваний респираторной системы не проводилось, хотя вероятность применения данного показателя для оценки результативности медикаментозной терапии активно изучалась. Видоизменение цитограммы индуцированной мокроты при обострении патологического процесса

со стороны бронхиального дерева отличалось содержанием нейтрофилов и было достоверно выше при эндогенной форме патологии при сравнительной характеристике с экзогенной и контрольными показателями [256]. При тяжелом течении заболевания в сочетании с гиперреактивностью, в сравнении с легким и среднетяжелым, отмечено повышение общего числа нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и клеток реснитчатого эпителия [257].

При обострении хронических обструктивных процессов вместе с ростом общего цитоза, количества эозинофилов и нейтрофилов в индуцированной мокроте, отмечалось снижение содержания плазмоцитов, макрофагов, клеточного плоского эпителия, камбиальных клеток, реснитчатых эпителиоцитов [258,259]. Тяжелое течение процесса в органах дыхания характеризовало увеличение общего цитоза за счет количественного роста нейтрофилов на фоне понижения численности макрофагов.

Таким образом, цитологическое исследование мокроты может быть использовано в качестве добавочного оценочного критерия состояния параметров местной бронхопульмональной защиты у больных с гипергликемией.

Доказано, что в бронхолегочной системе существует несколько звеньев местной защиты: гуморальное звено – лизоцим, иммуноглобулины, антипротеазы, лактоферрин, комплемент, интерферон; мукоцилиарный аппарат и клеточное звено, которое включает нейтрофилы, альвеолярные макрофаги (АМ), лимфоциты и бронхоассоциированную лимфоидную ткань.

Известно, что АМ являются центральной клеткой защиты трахео–бронхиального дерева от вторжения взвешенных частиц и патогенных микроорганизмов [260,261], прежде всего его дистальных отделов. Они участвуют в иммунологической защите [262], поглощают «истощенные» эпителиоциты и «изношенный» сурфактант, секретируют лизосомальные ферменты, компоненты комплемента, простагландины, лейкотриены, гранулопозетины, интерлейкин–1, интерферон и др. АМ участвуют в инициации иммунного ответа, обладают мощным фагоцитарным литическим потенциалом, способны секретировать

компоненты комплемента, простагландины, лейкотриены, гранулопоэтины, интерлейкин-1, интерферон, противоопухолевые факторы [263].

Макрофаги легочной ткани являются единственными резидуальными макрофагами в альвеолярных пространствах и к защите легочной ткани от различных инфекционных агентов, пылевых частиц неорганической природы детерминированы изначально [264]. Период полураспада фагоцитированными АМ различных частиц составляет примерно 24 часа, а при проникновении их в легочную ткань он может продолжаться до нескольких месяцев. Весьма значительным свойством АМ является способность к фагоцитозу неопсонизированных объектов, что предполагает присутствие высокоорганизованной структурной комплементарности лиганда с мембранными рецепторами [265,266].

У АМ имеется поверхностный антиген, используемый для опсониннезависимого поглощения, а производимый трансмембранный сигнал, соответствует активации комплекса лиганд – рецептор со следующей интернализацией лиганда, являясь общим для опсонин–независимого и иммунного фагоцитоза.

Подобно прочим мононуклеарным фагоцитам, АМ принимают участие в иммунологических реакциях, локализация АМ в респираторном тракте дает возможность им первыми контактировать с ингалируемыми антигенами [267]. Участие АМ в инициации иммунного ответа определяется способностью представлять антиген аллореактивным Т-лимфоцитам, рестриктивным субрегионам I-A и I-E, и возможностью секретировать интерлейкин-1 [268,269]. Вместе с тем на моделях поликлональной и антигенспецифической Т-клеточной активации *in vitro* обнаружено супрессивное действие на иммунный ответ у АМ человека [270]. Проявление супрессивного или иницирующего действия АМ находится в прямой зависимости от их количественного соотношения с Т-лимфоцитами в культуре [271], а преобладание в альвеолах АМ в физиологических условиях должно обеспечивать их супрессивный эффект [272]. Хорошая аэрофикация альвеол, равно как супрессивный эффект сурфактанта,

могут потенцировать эту направленность биологического действия АМ, которая может оказаться диаметрально противоположной в условиях миграции этих клеток в регионарные лимфатические узлы. Супрессивное действие АМ в физиологических условиях может обеспечиваться и их способностью инактивировать антиген – перерабатывать его в неиммуногенную форму, что обуславливает слабое представление антигена и снижение вероятности гиперсенсibilизации и повреждения легких [273]. Логично предположить, что возможность осуществления эффективного фагоцитоза зависит по меньшей мере от функциональной полноценности АМ и условий его функционирования.

Функционально полноценные АМ способны самостоятельно элиминировать грамположительные микроорганизмы, для уничтожения грамотрицательных необходимо привлечь другие гуморальные и клеточные факторы защиты респираторного тракта [274], главными, из которых являются система комплемента, иммуноглобулины, и полиморфноядерные лейкоциты.

Способность грамотрицательной микрофлоры активировать комплемент опосредована наличием липополисахарида. Локальная секреция компонентов комплемента АМ в определенной степени способствует поддержанию необходимых их концентраций в альвеолах. К настоящему времени достаточно четко определена роль АМ в реакциях гиперчувствительности замедленного типа [275]. На современном этапе предметом дискуссии могут служить несколько механизмов вовлечения АМ в патогенез обструкции трахео-бронхиального дерева. Им отводится важная роль в формировании гиперактивности бронхов [276]. Реальна вероятность вовлечения их в фагоцитоз, метаболизм и представление аллергенов иммунокомпетентным клеткам. АМ специфически активируются аллергенами через IgE–зависимый механизм, высвобождая при этом лизосомальные ферменты и медиаторы аллергии: лейкотриены B₄, D₄, простагландины, супероксиды и тромбоцитарноактивирующий фактор [277]. Таким образом, АМ, вероятно, ответственны за отсроченные реакции.

Известна способность эндотоксинактивированных АМ бронхоальвеолярного состава вести к освобождению хемотаксического фактора с

развитием нейтрофильного альвеолита [278]. В то же время АМ участвуют в метаболизме лейкотриенов, снижая их концентрацию в тканях легких. Повреждение клеток респираторными вирусами, различными минеральными и химическими частицами, состояние внутренней среды организма нарушает инактивацию лейкотриенов и способствует проявлению их биологических свойств. Возможен непрямой путь стимуляции АМ при взаимодействии с медиаторами тучных клеток. Оценка функционального состояния АМ больных с патологическими изменениями дыхательной системы в целом обнаруживает снижение супрессорной активности этих клеток и активацию фагоцитоза на этапах поглощения антигена при наличии различной сопутствующей патологии [279,280].

Популяция макрофагов по своей ультраструктуре, метаболической, пролиферативной и функциональной активности является гетерогенной. Особенно важна их роль на первых стадиях воспалительного процесса, до размножения специфических клонов Т-лимфоцитов, появления антител и эффекторных Т-клеток [281]. Имеющиеся данные цитогрaмм у больных СД с патологией респираторного аппарата указывали на незначительное усиление десквамации эпителия при минимальной активности эндобронхита и уменьшение количества эпителиоцитов по мере усиления патологического процесса [282,283,284]. Согласно материалам других авторов, имеет место увеличение общего цитоза и уменьшение относительного содержания АМ.

Определенную роль АМ играют в патогенезе системной эндотоксинемии [285]. Липополисахарид-активированные АМ, освобождая, супероксиды и протеолитические ферменты, повреждают близлежащие эпителиальные клетки, неколлагеновые компоненты базальной мембраны (фибронектин), способствуют отложению фибрина в альвеолах [286,287]. N. Freudenberg и соавт. [288] в экспериментах на крысах отмечают поразительную взаимосвязь между появлением липополисахарид-пожительных АМ и повреждением легочной ткани.

Вместе с тем имеется ряд ситуаций, при которых АМ могут явиться непосредственным иницирующим фактором легочной патологии. К таковым

относятся пневмосклероз и эмфизема. Патогенез эмфиземы связан с дисбалансом эластазы и антиэластазных факторов [289]. Причиной дисбаланса могут быть АМ, секретирующие эластазу после стимуляции различными агентами или освобождающие ее при своей гибели. *In vitro* либерация энзима АМ может быть вызвана внесением в культуру цитохалазина, колхицина или экспозицией в дымовой камере [290]. Протеолитическая теория эмфиземы легких подтверждается и другими фактами: более высокой вероятностью возникновения ее у людей с врожденным дефицитом ингибитора α_1 -антитрипсина [291] и отсутствием способности сыворотки крови этих пациентов предупреждать деградацию эластина.

Нарушение секреторной активности АМ может быть иницирующим звеном развития пневмосклероза, так как повреждение или гибель АМ вызывает осаждение аттрактантов для фибробластов, что стимулирует десмопластический процесс [292]. Депонирование различных пылевых частиц определенного размера и структуры в альвеолах стимулирует коллагеногенез в их стенках.

Дальнейшее изучение роли АМ в патогенезе легочных заболеваний при нарушении углеводного обмена является перспективным в плане разработки рациональных методов их терапии, направленной на коррекцию функций АМ.

Показано, что количество АМ и нейтрофилов в легких увеличивается в ответ на развитие воспалительных процессов в клетках-мишенях [293,294]. Однако остаются практически не изученными роль АМ и нейтрофилов в развитии осложнений, часто возникающих на фоне повышенного уровня глюкозы в организме. Вместе с тем, давно установлено, хотя и остается без должного внимания исследователей, что гипергликемия способствует возникновению хронических воспалительных процессов, в том числе и в тканях респираторной системы [295,296,297]. При этом есть доказательства, что избыточное количество циркулирующих нейтрофилов удаляется из организма, главным образом, через легкие, которые являются одним из мест их секвестрации и метаболизации.

Немногочисленные исследования указывают на увеличение содержания нейтрофилов в просвете бронхов у больных инсулинозависимым СД и

одновременного увеличения числа лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов и тучных клеток в биоптатах стенок бронхов, по данным гистологического исследования [298].

По мнению авторов, приведенных сведений, различия между клеточным составом бронхоальвеолярного секрета и биоптата, обусловлены быстрой миграцией через слизистую исключительно нейтрофилов, которые привлекались туда компонентами комплемента.

Что касается роли нейтрофилов в защите организма при развитии инфекционного процесса в легких у больных с СД, то до сих пор она считается спорной и неоднозначной [299,300]. Кроме того, остается неясным, как изменяется под влиянием длительной гипергликемии численность и функциональная активность АМ и нейтрофилов в легких.

Имеются сообщения об уменьшении количества активных в НСТ-тесте АМ при гнойном эндобронхите у пациентов с СД. Другие авторы, при такой сочетанной патологии, выявляли прямую зависимость жизнеспособности и функциональной активности АМ от выраженности бронхообструктивного синдрома и сохранение нарушений после достижения клинической ремиссии заболевания воздухоносных путей [301]. В этот период было зарегистрировано так же снижение метаболизма в нейтрофилах бронхоальвеолярного пространства.

Нейтрофильный лейкоцит рассматривается как клетка-эффектор в системе каскадных реакций взаимодействия с лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами и фибробластами [302]. В трахеобронхиальном дереве они мигрируют из кровеносного русла. Благодаря собственной цитокиновой сети нейтрофилы способны модулировать интенсивность и направленность ответа на патогенные агенты, кооперироваться с окружающей соединительной тканью, иммунокомпетентными клетками [303]. Например, в процессах элиминации липополисахаридов бактериальных клеток нейтрофилы рассматриваются как основная транспортная система. Инфильтрация стенок бронхов нейтрофилами и активация их протеолитической активности могут наступать вследствие закисления слизистой оболочки бронхов без участия бактериальных стимулов при

хронической гипергликемии [304]. Следовательно, нарушение pH слизистой трахеобронхиального дерева вследствие изменения метаболической активности эпителия, его морфологической целостности и других причин способных снизить pH, может инициировать многоэтапный процесс морфофункциональной перестройкой слизистой воздухоносных путей [305]. Именно нейтрофильное воспаление в условиях дисфункции антипротеазной защиты ответственно за прогрессирование фиброзных изменений, деформацию и облитерацию мелких бронхов, формирование необратимой обструкции дыхательных путей. Существует мнение, что значительный нейтрофилез в БАС отражает высокую активность и распространение эндобронхита [306].

Особенностью хронического поражения воздухоносных путей при СД, некоторые исследователи считают воспалительную активность нейтрофилов, которые могут инициировать многоэтапный процесс морфофункциональной перестройкой слизистой трахеобронхиального дерева, что и требует дальнейшего изучения.

2.1.2.1.2. Клиническое значение цитологических показателей в жидкости бронхоальвеолярного лаважа

Общепринятые методики исследования клеточного состава бронхиального дерева охватывают сбор мокроты или её индукцирование, бронхоскопию с проведением в последующем БАЛ. Изучено содержание нескольких нелетучих и более 200 летучих соединений в бронхиальном секрете дистальных отделов респираторного тракта, которые являются биомаркерами разнообразных патологических процессов, совершающихся в легочной ткани [307].

Но на сегодня, одним из наиболее информативных методов изучения системы местной защиты воздухоносных путей является БАЛ [308]. Изучение клеток лаважной жидкости напрямую отражают процессы, проходящие в легочной зоне, являющиеся последствием или влияния на легкие общих заболеваний, или реакцией местного характера на вредоносные агенты, которые поступают через дыхательные пути.

Первые исследования клеток легких, полученных из жидкости БАЛ, были проведены еще до появления гибких бронхоскопов. С развитием бронхологических методов существенно расширялись диагностические возможности в пульмонологии. Использование фибробронхоскопов, которые вошли в клиническую практику с конца 60-х годов, свело к минимуму возможные осложнения бронхоскопии и сделало БАЛ доступным методом прижизненного получения клеток, белков, липидов и других компонентов от пациентов с различной патологией органов дыхания [309].

Связь морфологических подходов к клеточному исследованию БАЛ и мокроты имеет перспективу развития в свете изучения тонких структур организации биологических мембран, с надтканевыми и надклеточными защитно-приспособительными реакциями. Цитологическое исследование и способы получения материала для бронхоскопии включают получение прямых отпечатков с поверхности патологического очага ватным тупфером, соскоба нейлоновой щеткой (щеточная биопсия, браш-биопсия – один из основных способов взятия материала для цитологического исследования). В ряде случаев рационально получать образы неизмененного содержимого бронхов путем прямой аспирации или исследование промывных бронхиальных вод. Иногда материалом для цитологического исследования становятся отпечатки биоптата, полученного при бронхоскопии [310,311].

Для диагностики патологии дыхательных путей и альвеол более всего ценно исследование цитологического состава жидкости БАЛ по причине информативности приближающейся к гистологическим исследованиям. Бронхиальная порция жидкости БАЛ используется для получения качественного, количественного микробиологического и цитологического исследования. Выраженность воспалительных реакций слизистой воздухоносных путей, её патогенетический вариант возможно определять используя параметры клеточного состава [312].

Исследование бронхоальвеолярных смывов цитологическими, иммунологическими, электронномикроскопическими, цитохимическими

методами позволяет установить определенные тенденции в изменении соотношений между отдельными компонентами и дает важную информацию о процессах, происходящих непосредственно в очаге поражения.

По мнению различных научных работ, клеточный состав БАЛ, различается и может содержать легочные макрофаги и лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и другие клетки [313,314]. Согласно работам других авторов – выделены макрофаги и цилиарные клетки, плоские бокаловидные клетки бронхиального эпителия, а также лимфоциты и лейкоциты [315].

При формировании воспалительных процессов дыхательной системы, в бронхоальвеолярном содержимом могут выявляться множественные бронхиальные клетки: полинуклеарные нейтрофилы и эозинофилы. Европейское респираторное общество в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по бронхиальному лаважу считают нормальным состав БАЛ содержащий: бронхиальный эпителий – 5-20% (цилиндрический – 4-15% и плоский – 1-5%), нейтрофилы – 5-11%, АМ – 64-88%, лимфоциты – 2-4%, тучные клетки до 0,5%, эозинофилы до 0,5% [316].

Одной из характеристик, отражающих состояние этих клеток, является их жизнеспособность. Следует иметь в виду, что на жизнеспособность клеток влияет не только правильность техники получения лаважа, но и сопутствующие заболевания обследуемого. Так, при идиопатическом легочном фиброзе в сочетании с сердечно-сосудистой патологией значительно возрастает количество полиморфноядерных клеток [317], при саркоидозе наблюдается лимфоцитоз (24-60% и более) [318], при бронхиальной астме и ожирении увеличивается число эозинофилов и нейтрофилов [319]. Все эти изменения хорошо коррелируют с активностью процесса, по мере клинического улучшения нормализуется и цитограмма жидкости БАЛ.

Изменение общего содержания фосфолипидов, а также их отдельных фракций в жидкости БАЛ свидетельствует о повреждении секретирующих клеток и о вовлечении в патологический процесс альвеолярного эпителия. Обнаруживаемые закономерности имеют определенную диагностическую

ценность. Так, у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом количество общих фосфолипидов значительно снижено по сравнению со здоровыми людьми, при этом доля фосфатидилглицерола меньше, а фосфатидилинозитола больше, чем в норме [320].

Эти данные дополняют результаты исследования функционального состояния пневмоцитов II типа, обнаруживаемых в жидкости БАЛ на разных этапах развития экспериментального процесса. На электронно-микроскопическом уровне были выявлены разной степени выраженности изменения ультраструктуры этих клеток, говорящие об изменении внутриклеточного синтеза и секреции сурфактанта, постепенном развитии деструктивных поражений [321]. Есть сведения о том, что у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и абдоминальным ожирением статистически достоверно уменьшается соотношение фракций фосфатидилхолин/сфингомиелин.

Изучается роль и состав белковой фракции сурфактанта с помощью жидкости БАЛ. На сегодняшний день известно 4 белка, ассоциированных с сурфактантом (SP - surfactant protein): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Два из них (SP-B и SP-C) являются гидрофобными, они способствуют распределению фосфолипидов в виде мономолекулярного слоя на поверхности раздела фаз в альвеолах [322]. С гидрофильными белками (SP-A и SP-D) связывают защитные свойства сурфактанта и именно их фракции резко снижены при СД 1 типа [323,324]. Доказано, что они усиливают фагоцитоз бактерий и вирусов альвеолярными макрофагами, способствуют выработке этими клетками кислородных радикалов (факторов бактерицидности), регулируют продукцию цитокинов и иммуноглобулинов AM и пневмоцитами II типа [325,326,327].

Выяснение молекулярных основ патологии легких, диагностика, и самое главное, прогнозирование течения заболеваний респираторной системы – еще не полный перечень областей возможного применения данных жидкости бронхиального и альвеолярного пространства. Таким образом, исследование жидкости БАЛ может подтверждать гистологические и цитологические диагнозы при различных болезнях легких, дает возможность прогнозировать течение

заболевания и оценить эффективность проводимой терапии. Мы попытались обобщить имеющиеся в литературе сведения об исследованиях клеточного компонентов легких в составе жидкости БАЛ. И хотя работы в этом направлении ведутся достаточно интенсивно, однозначно судить о клинической ценности изучаемых показателей при углеводных нарушениях пока рано. Представляется целесообразным их дальнейшее исследование с позиций, основанных на современных знаниях о функциональном состоянии клеток легких при патологии и о молекулярных механизмах их взаимодействия друг с другом. Это позволит определить дальнейшие перспективы использования БАЛ в качестве диагностического метода при СД.

2.1.2.2. Эндоскопическая диагностика мукоцилиарной недостаточности

Существует мнение, что бронхоскопия относится к самым информативным методам для диагностики патологических процессов в дыхательных путях. Использование бронхоскопии с целью диагностики никогда не вызывало сомнений, поскольку визуально определяемые изменения слизистой оболочки специфичны и присутствуют при различных обструктивных и необструктивных заболеваниях дыхательной системы [328,329,330]. Единственный метод на сегодняшний день, позволяющий провести осмотр внутренней поверхности трахеи и бронхов, исследовать конфигурацию устьев, шпор бронхиального дерева включая ветви шестого порядка. рельеф слизистой оболочки, ее складок, сосудистый рисунок это диагностическая бронхоскопия, ценность которой неоспорима в установлении точного диагноза различных бронхолегочных заболеваний.

По данным отечественной литературы, во время стандартной бронхоскопии при осмотре специалистом эффективность выявления патологических изменений воздухоносных путей составляет 80%.

Так как использование компьютерной томографии не решает проблему выявления скрытых форм заболеваний органов дыхания, одновременно с совершенствованием конструктивных особенностей бронхоскопов в течение последних лет были разработаны и усовершенствованы различные методики

повышения эффективности их раннего выявления [331]. В 1979 г. D. Doiron, A. Profio впервые применили метод флуоресцентной бронхоскопии с производным гематопорфирина (HPD), а в 1991 г. G. Hung и S. Lam заложили основы аутофлуоресцентной и фотодинамической диагностической бронхоскопии, получившие развитие в работах R. Baumgartner, K. Hauzinger и H. Kato [332].

Однако при увеличении бифуркационных и паратрахеальных лимфатических узлов и выявлении опухолей средостения, которые расположены поблизости от трахеи, взятие материала для цитологических исследований можно получить проведя транстрахеальную пункционную биопсию. В начале 70-х годов, использование трансбронхиальной легочной биопсии при диффузных заболеваний лёгких, выполняемой с помощью бронхоскопа, стало ведущим методом диагностики после опубликования трудов H. Andersena [333]. Однако позже проведенные исследования установили, что при трансбронхиальной биопсии легких не постоянно можно получать достаточное количество ткани легких для успешного проведения дифференциальной диагностики при диффузных заболеваниях лёгких, которые сопровождаются фиброзирующим процессом легочной паренхимы.

Бронхоскопия дает возможность у пациентов с нисходящим трахеобронхитом определять дистальные границы поражений бронхиального дерева, интенсивность воспалительного процесса в нем [334,335]. Доказана эффективность эндобронхиальной методики осмотра в поисках дренирующих бронхов при острых абсцессах легкого, при дифференциальной диагностике бактериальных нагноений, распадающегося рака при наличии полости в легком [336,337].

Среди показаний к проведению диагностической бронхоскопии следует назвать терапieresистентный кашель, причина которого невыясненна, который трудно поддается интенсивному лечению в течении минимум 1 месяца. И хотя, по данным литературы, изолированный синдром кашля без тех или иных рентгенологических проявлений редко существует, опыт обследования длительно кашляющих больных [338,339] дает основание некоторым исследователям

доказывать, что бронхоскопическое исследование является самым важным исследованием в комплексной диагностике причины хронического кашля.

При дифференциальной диагностике бронхоскопия играет существенную роль для выявления хронических обструктивных заболеваний легких и нарушения проходимости трахеи и бронхов, которые сопровождаются бронхообструктивным синдромом [340]. К особым формам хронического воспалительного процесса слизистой оболочки авторы относят гипертрофический и атрофический бронхит, которые бронхоскопически характеризуются изменениями окраски слизистой оболочки, сосудистого рисунка, изменениями просвета долевых и сегментарных бронхов, углублением межкольцевых промежутков [341,342]. Происходит также изменение секрета, вплоть до гнойного.

Кроме того, оценка эндоскопической картины даёт характеристику тонуса бронхов, степени пролапса мембранозной части, выраженности дискинезии и ее распространенности при гипоплазии лёгких, трахеобронхомегалии [343].

Определение характера и интенсивности перечисленных компонентов эндоскопической картины позволяет определить качественную сторону патологического процесса в бронхах, а степени распространения воспалительных изменений по длиннику бронхиального дерева – его количественную сторону.

Изучение гистологических и цитологических особенностей различных эндоскопических проявлений воспаления в бронхах заставило вновь вернуться к основным качественно различным формам эндобронхита, в определении которых отражена морфологическая характеристика [344]. Согласно некоторым исследованиям [345,346,347], при диагностической бронхоскопии атрофический бронхит выявляли у 38,3%, гнойный базальный бронхит на фоне атрофии слизистой у 6,8% пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. При этом, эндобронхит 1 степени интенсивности воспаления у 15%, фибринозный эндобронхит у 1,7% больных с заболеваниями почек. Существуют данные о развитии диффузного двустороннего бронхита I и II степени интенсивности воспаления, первично-дистрофической формы атрофического бронхита у пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта [348].

Кроме этого, в отечественной и зарубежной литературе имеются сообщения о сочетанных поражениях органов дыхания и верхних отделов пищеварительного тракта, протекающих с формированием синдрома взаимного отягощения [349] с формированием эндобронхита II степени интенсивности воспаления.

Определение состояния механизмов, характеризующих местный воспалительный процесс, может углубить представление о сущности заболевания респираторной системы при СД и способствовать поиску путей оптимизации их лечения. Чаще всего для изучения состояния внутренней среды трахеобронхиального дерева, исследуют БАС [350], жидкость БАЛ [351], однако их характеристики являются интегральными показателями, биохимическая индивидуальность которых в значительной степени зависит от содержания водной фракции. Количество последней может изменяться при различных погодных условиях, в зависимости от глубины и частоты дыхания, наличия воспалительных состояний в органах дыхания. Например, при обструкции воздухоносных путей, объем респираторного влаговыведений уменьшался на 60%. Кроме того, соотношение белковой и водяной фракций БАС могло изменять эффективность местных клеточных и гуморальных факторов иммунитета [352]. По этой причине кислотно-щелочное состояние бронхоальвеолярного содержимого и жидкости БАЛ не всегда адекватно показывает кислотно-щелочной баланс слизистой трахеобронхиального дерева, по определению которого можно составить представление об особенностях бронхолегочного воспаления, например, при одностороннем или очаговом процессе, и объяснить причины частого посева патогенной микрофлоры в некоторых участках трахеобронхиального дерева, где определялась более щелочная реакция [353,354]. Одним из современных исследований местного состояния защиты трахеобронхиального дерева является изучение показателей пристеночного pH в его селективных участках [38].

Однако при СД не полно изучены и трактуются неоднозначно возникающие изменения в воздухоносных путях при наличии хронического воспалительного процесса в них. Остаются неясными вопросы о влиянии гипергликемии на

степень тяжести воспаления, на течение и исход заболевания респираторной системы. Поэтому изучение бронхоскопических данных является важным для понимания влияния нарушений углеводного обмена на течение патологического процесса в дистальных отделах органов дыхания и индивидуальный прогноз пациента.

2.2. Значение ремоделирования воздухоносных путей в формировании трансформаций дыхательной системы при сахарном диабете

Диабетическая роль поражения респираторной системы при неблагоприятных течениях патологии легких обсуждается продолжительное время [355,356,357]. Работами Ofulue A.F. определены значительные изменения сосудистого русла легких при СД. При диабете экспериментально установлено уменьшение просвета альвеол и капилляров, гиперплазия экстрацеллюлярного матрикса сочетаемая с обогащением его коллагеном, изменение базальной мембраны альвеолярных капилляров, формирование локальных узелков с присутствием инфильтрации нейтрофильного характера, снижение функциональной способности макрофагов [358,359].

Диабетическая микроангиопатия в легких по сравнению с сосудистым руслом других органов, имеет рассеянный характер, и, по мнению некоторых авторов, в связи с этим, патологические модификации острожно компенсированы и обнаруживают в определенных обстоятельствах, например, при неспецифических заболеваниях легких [360,361].

Кроме этого, морфологические изменения характеризовались специфическим для диабета типом нодулярного фиброза [362]. При этом, толщина базальной мембраны бронхиальной эпителиальной клетки при СД была значительно больше, чем у лиц без СД. Утолщение базальной мембраны альвеолярного эпителия [363], эндотелия капилляров встречалось совместно с утолщением базальных мембран других систем, например, ренальных канальцев и гломерулярного капиллярного эндотелия [364,365].

Присутствие микроангиопатии легких у пациентов с СД, как основания для функциональных нарушений в легочной системе подтверждалось снижением

диффузионной емкости легких, жизненной емкости легких, PaO_2 у больных СД, в сравнении с пациентами без диабета [366].

Рядом исследований было определено скопление фибрина, эритроцитов в капиллярах, что приводило к их сужению и обтурации. В свою очередь, снижение числа функционирующих капилляров обуславливало микроциркуляторную гипоксию. Предполагалось, что изменения интерстиция должны характеризоваться усиленным коллагенообразованием и утолщением стромы альвеолярных перегородок, хотя работы других авторов свидетельствуют об отсутствии таких изменений [367,368]. В исследованиях Hwan O. и соавт., было выявлено наличие спавшихся альвеол, которые образуют эмфизематозные поля, зафиксировано фиброзирование тонких альвеолярных перегородок при СД [369].

Некоторые авторы отмечают существенные патологические модификации слизистой оболочки трахеи и бронхов при воспалительных заболеваниях острого и хронического характера [370,371], сопровождающиеся её утолщением и нарушением равновесия между продукцией секрета и его эвакуацией.

Отмечаемая при хронических обструктивных заболеваниях, гиперплазия слизеобразующих клеток, вела к увеличенному содержанию гликопротеинов, повышению фракций геля и увеличению вязкости бронхиального содержимого, в результате чего вязкий трехбронхиальный секрет мог полностью перекрывать просвет мелких бронхов. Однако, четкая характеристика вышеобозначенных изменений при СД является неполной и требует дальнейшего изучения.

2.2.1. Структурная организация и функциональные особенности эпителия дыхательных путей

Обмен газов между организмом и атмосферным воздухом осуществляемый органами дыхания сопровождается поступлением в воздухоносные пути многочисленных агрессивных факторов, а одним из важнейших его компонентов очищения бронхиального дерева является МЦТ – однонаправленное перемещение наружу вместе со слоем слизи инородных частиц в результате гребковых движений ресничек, располагающихся на слизистой оболочке бронхиального дерева [372,373].

Слизистая оболочка воздухоносных путей человека является сложной структурой. Эпителиальный слой сформирован секреторными клетками и многорядным мерцательным эпителием. Секреторные клетки трахеи и бронхов являются бокаловидными клетками. Трансформация данного соотношения за счет утраты ресничек или их модификации может привести к реорганизации механических свойств слизистой оболочки и нарушить транспортную функцию [374]. В последние годы, исследования удостоверили, что в норме объем суточного бронхиального секрета составляет примерно 100 мл. Обнаружено, что 3/4 жидкой части секрета может расходоваться на увлажнение вдыхаемого воздуха, а оставшая часть нужна для увлажнения слизистой оболочки и обеспечения её мукоцилиарного клиренса [375].

Неотъемлемой составляющей мукоцилиарного клиренса является слизь, принимающая участие и в механическом удалении частиц пыли, и различных микроорганизмов с поверхности слизистой оболочки. Секрет слизистой оболочки содержит ряд эффективных (специфических и неспецифических) факторов защиты. Слизевой секрет, таким образом, обеспечивает биологическую и механическую защиту [376].

Значит, четкая и скоординированная работа секретирующих клеток мерцательного эпителия, концевых частей серозных и слизистых желез собственного слоя слизистой оболочки обеспечивает отделение на поверхность слизистой оболочки физиологически состоятельного и соответствующего условиям количества секрета, который имеет определенные химические и физические свойства, нужные для нормального функционирования ресничек мерцательных клеток.

2.2.2. Особенности морфологической характеристики ресничек

В последние годы при изучении морфологических изменений, возникающих при СД, все большее внимание исследователей привлекают мелкие воздухоносные пути. Установлено, что ряд характерных для СД изменений имеют место не только в проксимальных, но и в дистальных воздухоносных путях [377,378,379]. Между тем, в изучении морфологических характеристик при

нарушениях углеводного обмена имеются ряд существенных трудностей. В частности, исследовать морфологические изменения в бронхиолах у живых пациентов с СД не представляется возможным, поскольку взятие биопсийного материала может быть осуществлено лишь из более крупных бронхов, а на результаты изучения аутопсийного материала оказывают влияния изменения посмертного характера. На наш взгляд, это не позволяет в полной мере правильно оценить возникающие изменения.

Реснички клеток мерцательного эпителия человека имеют диаметр в примерно от 0,20 до 0,25 мкм, обычная длина ресничек колеблется от 5 до 10 мкм. Длина ресничек может уменьшаться по мере удаления бронхиальных ветвей от трахеи (в человеческой трахее она составляет 5–8 мкм, в бронхах 7–й генерации – примерно 3,6 мкм) [380,381].

Реснитчатые клетки имеют на собственной поверхности дополнительные реснички в количестве от 50 до 200 [382,383]. Промежутки между ними приблизительно равняются их удвоенному диаметру: 0,3-0,4 мкм [384].

Нарушение в организации ресничек приводит к изгибанию реснички во время своего удара сильно и слой слизистого секрета не проталкивается.

Энергичное скольжение между каждой парой внешних дублетов является одним из самых важных компонентов движений ресничек мерцательного эпителия. Вполне вероятно, что кривизна реснички при ударе тесно взаимосвязана со скоростью и величиной взаимодействия комплекса динеин-микротрубочка [385]. Это может частично урегулировать разнообразные нагрузки при изменении вязкости [386].

Таким образом, реснички представляют сложную тубулин-динеиновую механохимическую систему с частотой колебаний каждой реснички в трахее человека в норме от 8 до 18 Гц [387].

Активность любой реснички можно анализировать как сочетанность простых типов движения. Считается, что момент эффективного удара более короткий и занимает треть времени целого периода биения [388]. Транспортировка слизи реализуется в фазу эффективного удара, при этом

скорость кончика ресничек составляет около $2,5 \cdot 10^{-6}$ м/с (25 мкм/с). Итоги наблюдений многих учёных свидетельствуют о том, что поверхность клеток мерцательного эпителия обладает свойством метакронизма – определенной последовательности гребковых движений ресничек, в расположении которых на поверхности большого числа клеток мерцательного эпителия видна пространственная упорядоченность [389].

Это объясняет трудность подхода к объекту изучения и отсутствием надлежащих неинвазивных методов и аппаратуры для их изучения.

Следовательно, реснички мерцательного эпителия дыхательных путей обладают хорошо скоординированными специфическими формами движения, позволяющим осуществлять важнейшие физиологические функции, сосредоточенные на очищение дыхательных путей. Встречающиеся теоретические и экспериментальные результаты удостоверяют на исключительную сложность биомеханических процессов в ресничках, но не раскрывают причину этих процессов и представляют собой сложную проблему в силу труднодоступности объекта исследования.

Проблему изучения ресничек с практической точки зрения усложняет клиническая необходимость исследовать активность реснички у определенных больных с разными процессами при той или иной форме патологии. Нарушение МЦТ при отдельных болезнях связывают главным образом с поражением ресничек – уменьшением количества активных ресничек, нарушениями скорости биения и координации или с патологией, связанной с нарушениями аппарата секреции – изменением физико-химического свойства слизи [390,391].

Можно предположить, что нарушения МЦТ при которых его скорость снижалась в дыхательных путях при СД, связаны или с нарушением движений реснички, или с изменением свойства секрета. Эти нарушения у реснитчатых клеток могут влиять на изменения амплитуды и частоты биения реснички, длины реснички или на соотношение количества бокаловидных клеток к числу реснитчатых клеток в слизистой [392].

При этом, Lobo J. и соавт. [393] обнаружили корреляцию между количеством поврежденных ресничек и скоростью транспорта бронхиального секрета. Скорость транспорта в трахее отличалась от нормы ($8,5 \text{ мм-мин}^{-1}$) и составляла $1,8 \text{ мм-мин}^{-1}$, при этом, число поврежденных ресничек – 6,5%, что приводило к значительному понижению скорости транспорта. Madhivanan K. и соавт. установили уменьшение скорости МЦТ связанное с увеличением продолжительности и тяжести заболевания [394].

У больных с хроническими воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы определялись мембранные изменения, увеличение диаметра реснички и атрофия ресничек мерцательного эпителия с формированием на свободной поверхности мерцательных клеток микроворсинок, объединение нескольких ресничек общей мембраной. В работах Yonker L.M. и соавт. отмечалось, что эти модификации являлись результатом воспалительного процесса [395].

Широко проводят исследование в медицинской практике МЦТ в воздухоносных путях человека. У больных с разнообразной патологией и у добровольцев с нормальным состоянием определяют: скорость МЦТ на различных участках бронхиального дерева, частоту биения ресничек, биохимический состав слизевого секрета и его изменения при различных состояниях.

Также изучаются морфологические характеристики ресничек в клетках мерцательного эпителия и секреторных клетках. Вместе с тем данные, получаемые в медицинской практике с помощью имеющихся методик, не создают целостной картины нарушений, которые возникают в слизистой оболочке дыхательных путей при определённых патологических состояниях – хронической гипергликемии. Интенсивно изучаются, но остаются во многом непонятыми механизмы, регулирующие передвижение слизевого секрета в дыхательных путях человека при СД. Поэтому данный вопрос требует дополнительных исследований.

2.3. Структурно–функциональная реорганизация аэрогематического барьера

Поиск патогенетических основ заболеваний органов дыхания при СД остаётся одной из актуальных проблем современной медицины, которые прочно удерживают научный интерес в общей структуре клинических и экспериментальных исследований. Широкое распространение воспалительных заболеваний легких обусловлено множеством причин, среди которых важное значение имеют нарушения углеводного обмена [396].

В настоящее время считается установленным отрицательное воздействие гипергликемии на функцию внешнего дыхания, диффузионную способность лёгких, проницаемость сосудистых стенок и микроциркуляцию в малом круге кровообращения. В специальной литературе имеется сравнительно немного информации о влиянии уровня гликемии на эпителий бронхов, структурные элементы стенок альвеол, легочной сурфактант [397,398,399]. Превалирующее большинство исследований выявляет клинико–функциональную характеристику, а динамика формирования морфологических изменений изучена недостаточно.

АГБ представляет собой структуру, которая не только обеспечивает газообмен, но и участвует в многочисленных неспецифических реакциях организма [400]. Сурфактант системы легких, являясь частью АГБ, характеризуется интенсивными и сложными морфофункциональными отношениями внутри себя и со всеми компонентами АГБ, роль которых для организма совершенно не определена [401,402].

Главная функция сурфактантного отдела АГБ легких заключалась в поддержании стабильности альвеолярного просвета. Помимо этого, легочной сурфактант участвовал в газообмене, в реализации местной защиты легких и поддержании водного баланса в них [403]. Белковый сурфактантный состав легочной ткани состоит из апопротеинов, которые вырабатываются главным образом альвеолоцитами II типа и предназначены для фиксации фосфолипидов на границе раздела воздух–жидкость [404]. Так как, помимо поддержания стабильности альвеолы, сурфактант обладает еще множеством функций,

повреждение его синтеза существенным образом сказывается на развитии негативных изменений в дыхательной системе под воздействием повышенного уровня глюкозы.

Важным патогенетическим звеном развития повреждения легких в условиях изменения углеводного обмена является не только нарушение системы сурфактанта, но и возникновение ателектазов легочной ткани [405]. Результаты работ отдельных авторов указывают, что повреждения сурфактантной системы легких проявляются очень быстро после влияния повреждающих факторов и изменения количественного содержания сурфактант-ассоциированных белков, являются специфическим маркером повреждения легких [406,407]. На отсутствие сурфактант-ассоциированных белков в компонентах АГБ, включая альвеолоциты I типа, указывают результаты полученных отдельных экспериментальных данных [408].

Описываемые белки на внутренней поверхности альвеол во всех наблюдениях выявлялись на поверхности альвеолярных клеток в виде непрерывного или, реже, прерывистого тонкого слоя, выстилающего всю внутриальвеолярную поверхность, что было отражением их тесной связи с секретированными на поверхность альвеолы фосфолипидами сурфактанта легких, формирующими на внутриальвеолярной поверхности мономолекулярную поверхностно–активную пленку [409].

Согласно другим исследованиям, практически все альвеолоциты II типа имели сохранную структуру и принимали активное участие в синтезе и секреции сурфактант–ассоциированных белков на внутриальвеолярную поверхность при повышенном уровне глюкозы в организме [410].

Ранее изученные составляющие АГБ, в частности его капиллярный и эпителиальный компоненты имели особенности межклеточных строений, что предполагало недостаточность барьерной функции легких при экспериментальной гипергликемии [411]. Можно предположить, что в условиях недостаточности и неадекватной реакции взаимодействия с патогенными факторами ответ реализовался альтерацией с последующим развитием воспаления

в легочной ткани. Характер и степень выраженности воспалительного процесса, в значительной мере, определялась компенсаторными возможностями барьера, альтеративными способностями патогенного фактора, а также компенсаторными потенциями системы АГБ в целом [412].

В данное время определено влияние альвеолярного повреждения на компоненты АГБ с быстрым развитием фибропролиферативных процессов в его структурах, что в дальнейшем приводило к прогрессирующей респираторной недостаточности [413].

Однако, надо отметить, что усилия исследователей направлены, прежде всего, на изучение поврежденных структур респираторного отдела в очаге воспаления. При этом изменения не вовлеченных в процесс компонентов, как правило, остаются вне поля исследования. Все же остаются задачи, решение которых с позиций знания частных проблем затруднительно. Необходимо иметь представление о закономерностях перестройки патологически измененного легкого как органа в целом. В этой связи, подход к легкому как к сложной системе может оказаться плодотворным и информативным.

В связи с незначительным количеством исследований и их противоречивостью, особое значение приобретает анализ ультраструктурной характеристики АГБ легких при СД.

2.4. Современные представления о митохондриальной дисфункции как одной из ступеней патогенеза болезней органов дыхания

Существенное значение для структурно-функционального состояния клеток легочной ткани и осуществления ими многочисленных метаболических процессов принадлежит энергообеспечению, а основным путем генерирования энергии посредством синтеза АТФ является митохондрия [414].

Митохондрии, динамические органеллы, которые не только генерируют энергию в виде АТФ, но и урегулируют бесчисленные клеточные функции – образование свободных радикалов, апоптоз, окислительные процессы и гомеостаз кальция [415,416]. Исходя из такой концепции, недостатки метаболизма в клетке считают одной из главных причин для многих патологических состояний

[417,418]. При дисбалансе между использованием нутриентов и их поступлением для выработки энергии уменьшается окисление жирных кислот, в результате чего внутриклеточное скопление продуктов распада жиров, подавляющих реализацию физиологических эффектов инсулина возрастает. В ответ на это увеличивается уровень инсулина в крови с дальнейшим повреждением клеток в результате гиперинсулинемии.

Дисфункция митохондрий возможно имеет место не только в органах-мишенях при диабете, но и в эпителии гладкомышечных клеток дыхательных путей [419].

В этом может заключаться еще одна из взаимосвязей СД и легочной патологии. В норме эпителий непосредственно принимает участие в поддержании гомеостаза легких, секретируя противовоспалительные медиаторы и бронходилататоры [420]. Адекватное функционирование митохондрий должно быть неотделимым условием нормального функционирования эпителия воздухоносных путей. Митохондриальная дисфункция эпителия сопровождается синтезом таких цитокинов, как ИЛ-33, ИЛ-25, тимический стромальный лимфопоэтин, ответственный за Th2-поляризацию [421]. Так, присутствие симптомов митохондриальной дисфункции в дыхательных путях у больных с легочной патологией ассоциируется с нейтрофилией мокроты, ремоделированием бронхов путем гиперплазии и гипертрофии эпителия и гладкомышечных элементов, метаплазии бокаловидных клеток, депозиции коллагена [422].

Установлено, что общими признаками СД и ремоделирования воздухоносных путей являются нарушения метаболизма оксида азота (NO), который регулируется митохондриями, и аргинина. Эндотелиальная синтетаза оксида азота (eNOS) реализует протекторные свойства при обоих патологических состояниях [423]. При ожирении, СД и респираторном воспалительном процессе увеличивается количество асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного ингибитора NO, который снижает доступность аргинина для eNOS. Дисбаланс ADMA/аргинин приводит к эндотелиальной дисфункции – одному из общих факторов патогенеза инсулинорезистентности [424].

В норме эпителий легких продуцирует малые уровни NO, достаточные для поддержки бронхиального тонуса. Например, при состоянии гиперреактивности бронхиального дерева снижается биодоступность L-аргинина для eNOS и увеличивается уровень ADMA, который не только уменьшает доступность аргинина для eNOS, но и способствует увеличению образования свободных радикалов и пероксинитрита – мощного бронхоконстриктора [425]. Такие изменения могут обуславливать митохондриальную дисфункцию и оксинитрозативный стресс, что, возможно и приводит к повреждению и ремоделированию дыхательных путей [426].

Однако, на сегодняшний день, не существует полной ясности не только относительно причин ремоделирования дыхательных путей при хронической гипергликемии, но и некоторых аспектов дисбаланса митохондриальных нарушений.

С другой стороны, физиология и биогенез митохондрий играют центральную роль для запуска и прогрессирования сосудистых заболеваний, которые вызваны окислительными повреждениями. В обеспечении нормального функционирования эндотелиоцитов митохондрии играют значительную роль, так как не только производят АТФ, но и регулируют работу клеточных посредников, таких как кальций и активные формы кислорода, которые играют важную роль в процессах клеточной сигнализации [427].

Взаимодействие митохондрий с другими органеллами вносит значительный вклад в эндотелиальную сигнализацию кальция. Даже выработка NO эндотелием находится в зависимости от митохондриального кальциевого обмена [428]. Малые концентрации активных форм кислорода играют важную роль в процессе сосудистой сигнализации, контролируют деятельность белков-посредников, ионных клеточных каналов и ферментов в клетках эндотелия [429,430]. Так, в частности, эндотелий-расслабляющий фактор – одна из наиболее исследованных молекул сигнала – относится к группе свободных радикалов.

Сопутствующие СД артериальная гипертензия и гиперлипидемия, приводят к дисфункции митохондрий запуская процесс перепроизводства активных форм

кислорода, что влечёт за собой эндотелиальную дисфункцию, апоптоз гладкомышечных сосудистых клеток и макрофагов, пролиферацию, приводя к прогрессированию эндотелиального поражения [431].

Изменение митохондриальной функции в результате увеличения в них величины окисленных форм кислорода, скопления повреждений мтДНК, истощений дыхательных цепей вызывает гибель гладкомышечных клеток и эндотелия, что содействует развитию патологических изменений.

Митохондрии играют существенные функции в инициации апоптоза— ферментативного каскада самоуничтожения [432]. Исследования показали, что апоптоз клеток эндотелия может выполнять особенную роль в патологической физиологии микро- и макроангиопатий при установленных обстоятельствах, таких как СД или гиперлипидемии [433].

Однако, в современных научных работах, посвящённых описанию развития осложнений СД, отсутствует характеристика развития патологических изменений митохондрий в легочной ткани. Поэтому, исследование данного вопроса является актуальной задачей современной эндокринологии.

Ряд авторов описывает механизмы, с помощью которых митохондрии вовлечены в развитие поражений органов [434]. Знание митохондриальной функции в патологических и нормальных условиях имеет весомое значение не только для понятия причины СД, но и для определения терапевтической стратегии. Если нарушение митохондрий напрямую или косвенно содействуют формированию патологического состояния, то ликвидация дисфункций митохондрий должна замедлить прогрессирование болезни или уменьшить его тяжесть. Для терапевтического вмешательства при лечении СД митохондрии возможно будут являться допустимыми мишенями.

В настоящее время, состояние митохондрий легочной ткани при СД изучено недостаточно, хотя, в исследованиях некоторых учёных, например, указано, что только в альвеолоцитах II типа, содержится около 50% митохондриальной массы легких и повреждение данных клеток приводит к различным заболеваниям дыхательной системы [435].

Дальнейшие разработки в этом направлении представляются крайне нужными. Владение точными механизмами, с помощью которых функция митохондрий способствуют формированию осложнений со стороны дыхательной системы при СД, может открыть новые цели для разработки лекарственных препаратов. С иной стороны, информация об изменениях митохондрий может быть использована в качестве информативных маркеров предотвращения легочных осложнений при СД.

2.4.1. Биохимические маркеры энергетической дисфункции митохондриальных нарушений

По нашим данным, многие пациенты с СД в симптомокомплексе своего заболевания содержат признаки полисистемного нарушения клеточной энергетики, тканевой гипоксии. В последние годы число таких пациентов увеличивается. До недавнего времени энергетическая дисфункция организма оставалась нераспознанной [436,437].

Диагностика нарушений клеточного энергообмена выполняется по комплексу показателей. Изолированно или в сочетании у пациентов могут быть синдромы неврологических и миологических нарушений, кардиопатии, нефропатии, патология зрения и слуха, другие расстройства [438,439]. Все более ясным становится, что даже умеренные нарушения энергообеспечения клеток и тканей могут оказывать неблагоприятное влияние на характер течения различных осложнений при нарушении углеводного обмена, включая широко распространенные [440,441,442].

Благодаря прогрессу медико-биологических исследований структуры и функции клеток и внутриклеточных органелл установлено, что энергообеспечение органов и тканей прочно связано с одними из органелл – митохондриями, от состояния которых зависит уровень энергообмена. Распространенность и неблагоприятные последствия дисфункций митохондрий дают основание выделять проблему «митохондриальных болезней» и применять термин «митохондриальная медицина» [443,444].

Энергетическая дисфункция митохондрий – это обособленный патологический процесс, возникающий при разнообразных патологиях, вызванных разными патогенетическими факторами [445,446]. При этом не имеется нозологической и этиологической специфики, что может являться частным процессом в отношении того или иного конкретного заболевания, подключаясь к нему в качестве одного из его механизмов и элементов.

В настоящее время выделяют два типа энергопатологии митохондрий: первичную, как следствие врожденного генетического дефекта, и вторичную, которая возникает при многообразных приобретенных заболеваниях [447,448].

Энергетическая дисфункция клеток сопровождается полиморфизмом клинических симптомов, включая слабо или нечетко выраженные проявления патологии [449]. К основным биохимическим проявлениям нарушения энергообмена относятся увеличение концентрации лактата и пирувата в плазме крови, в моче; наличие органических кислот в моче; изменения в спектре липидов и фосфолипидов крови; увеличение в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов и снижение антиокислительной активности [450,451]. Биохимические показатели не имеют значительного различия в зависимости от конкретного заболевания с митохондриальной недостаточностью – они служат диагностическим ориентиром.

Отталкиваясь от изложенного, сложный механизм формирования осложнений легких нужно анализировать с учетом развития гипоксических изменений при митохондриальных дисфункциях [452]. Все проявления, по своей сущности, обусловлены изменением баланса между доставкой кислорода и потребностью в нем тканей [453].

Превалирование потребностей в кислороде приводит к его дефициту в тканях и развитию тканевой гипоксии. Это в первую очередь отразится на метаболизме в альвеолоцитах в виде нарушений работы органелл вырабатывающих энергию в митохондриальных клетках [454,455]. При условии недостаточности кислорода совершается резкое замедление работы более эффективного энергетически – аэробного пути окисления глюкозы, основную

роль в котором играет пируват-дегидрогеназная реакция и цикл трикарбоновых кислот, которые играют ключевые роли в сопряжении гликолиза в этом цикле [456,457]. Этих два биохимических каскада протекают в митохондриальном матриксе где в итоге образуются субстраты, которые окисляются в митохондриальной дыхательной цепи, находящейся во внутренней мембране митохондрий и напрямую отвечающей за синтез основного энергетического источника для всех процессов, которые протекают в клетке – аденозинтрифосфата [458,459].

Вследствие замедления аэробного окисления глюкозы происходит вынужденное перераспределение энергообразования на анаэробный механизм: происходит активизация гликолитического расщепления глюкозы. Анаэробный гликолиз – сложный ферментативный процесс распада глюкозы, протекающий без потребления кислорода, конечным продуктом которого является молочная кислота [460,39].

Основную роль в процессах гликолиза выполняют несколько ферментов. К их числу относят ЛДГ [40]. ЛДГ функционирует на завершающем этапе гликолиза, протекающего в анаэробных условиях, что сопровождается восстановлением лактата из пирувата. Значительная часть фермента, слабо объединенная с клеточными структурами, находится в цитоплазматическом матриксе, наименьшая его часть прочно прикреплена к мембране митохондрий [461,462].

При угнетении работы цикла трикарбоновых кислот и условиях гипоксии не происходит преобразование пировиноградной кислоты в ацетил-СоА в пируватдегидрогеназной реакции, и весь скопившийся пируват под воздействием ЛДГ переходит в лактат [463].

То есть, при гипоксии накапливается молочная кислота и развивается внутриклеточный ацидоз. Суть этого механизма заключается в передвижении восстановительных эквивалентов в митохондрии из цитозоля [464]. Замедление аэробного окисления глюкозы приводит к разобщению цикла трикарбоновых кислот и гликолиза за счет торможений пируватдегидрогеназных реакций. В

итоге, в цикл трикарбоновых кислот прекращает поступать основной субстрат – ацетил-СоА. Функцию важнейшего его поставщика возлагает на себя бета-окисление свободных жирных кислот [465]. Свободные жирные кислоты не подвергаются никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не активируются. Активация жирных кислот происходит на наружной поверхности митохондриальной мембраны с участием коэнзима А, АТФ и ионов Mg^{2+} . Катализатором реакции является фермент ацил-СоА-синтетаза [466]. Карнитин служит переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю мембрану митохондрий. Реакция проходит с участием специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы [467,468]. Реакция окисления жирных кислот в митохондриях клетки содержит несколько последовательных энзиматических реакций, вследствие которых идёт последовательное отщепление молекул ацетил-СоА с дальнейшим окислением их в цикле Кребса с формированием АТФ [469]. Длинноцепочечная 3-кетоацил-СоА-тиолаза (3-САТ) является одним из ключевых ферментов этого энзиматического каскада [470]. Как уже подтверждалось, такой путь синтеза АТФ требует немалых затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается невыгодным метаболически.

Кроме этого, избышек ацетил-КоА и свободных жирных кислот ведёт к дальнейшему разобщению процессов окислительного декарбоксилирования и гликолиза. Скопление свободных жирных кислот в цитоплазме оказывает повреждающее действие на мембраны клеток, в том числе и на мембранные структуры митохондрий, изменяя их функции [471,472].

Одни из тканей (миокард, головной мозг) обладают высокой зависимостью от аэробного дыхания и изменяются при болезнях митохондрий в первую очередь, а другие (костно-хрящевой аппарат, кожа, лимфоретикулярная система) имеют низкую чувствительностью к дефициту кислорода и обладают способностью не ощущать даже существенные нарушения энергопродукции [41,42,43]. Тем не менее, на протяжении длительного времени оставалось неясно – какое количество кислорода утилизируют сами легкие. Ответ на этот вопрос предоставили итоги опытов с перфузируемыми срезами легочной ткани [473].

Скорость поглощения ими кислорода составляла 30-150 мкл O_2 мин⁻¹ г⁻¹ сухого веса ткани, что существенно было меньше, чем у метаболически активных органов, таких как почки, сердце, щитовидная железа, головной мозг. В то же время, эти уровни больше, чем у менее метаболически активных органов и скелетных мышц в состоянии покоя [474,475].

В то же время, в некоторых исследованиях было установлено, что легочная ткань относится к типу тканей с факультативным потреблением глюкозы [476,477]. В экспериментах с перфузируемым легким скорость поглощения глюкозы составляла 40 мкмоль ч⁻¹г⁻¹ сухого веса ткани при условии аэробноза. При переводе на анаэробный, но неэффективный метаболизм поглощение глюкозы легочной тканью возрастало более чем в 2 раза [478].

Примерно половина метаболизируемой глюкозы превращалось в лактат, свидетельствуя о важной роли гликолиза и ограниченной роли цикла Кребса. Только 22% глюкозы подвергалось в легких аэробному распаду до CO_2 и H_2O [479,480]. Из такого количества 1/4 часть углекислоты образовывалась в цитоплазме в реакции пентозного цикла и 3/4 в митохондриях в реакции окислительного декарбоксилирования изоцитрата и альфа-кетоглутарата в цикле трикарбоновых кислот [481]. Вероятное объяснение высокой интенсивности гликолиза в легочной ткани заключается в том, что лёгкие значительно гетерогенны по клеточному составу и во многих типах клеток число митохондрий, в которых протекают реакции цикла Кребса, мало [482].

Предположительно, митохондриальная дисфункция альвеолоцитов может быть охарактеризована как заболевание, обусловленное приобретенными структурно-биохимическими дефектами митохондрий и сопровождающиеся нарушением тканевого дыхания [483,484].

Результаты многих исследований удостоверяют, что значительная часть глюкозы в легочной ткани подвергается анаэробному распаду с созданием лактата [485]. Из этого можно предположить, что значение аэробного метаболизма в обеспечении энергией легких должно быть не очень важным. Все же, итоги экспериментов с воздействием разобщителей дыхания – фосфорилирования и

ингибиторов аэробного метаболизма в митохондриях на отношение АТФ/АДФ и количества АТФ в перфузируемой легочной ткани не подтверждали подобных выводов а, наоборот, однозначно свидетельствовали о значимой роли аэробного метаболизма в энергообеспечении жизнедеятельности легочной ткани [486,487].

Значит, вследствие обусловленного гипоксией перехода тканевого метаболизма на преимущественное применение, с целью энергообразования, окисления свободных жирных кислот, в противовес аэробному окислению глюкозы, осуществляется накопление в клетках избыточных количеств лактата [488]. В свете полученного материала рассматривается закономерный вопрос о диагностических методиках дисфункции митохондрий у пациентов с СД и уровня ее выраженности.

В настоящее время не существует четко сформированных дифференциально-диагностических показателей энергодисфункции митохондрий из-за отсутствия существенной разницы в уровне биохимических показателей метаболизма при многообразной патологии. Определение концентрации лактата крови возможно использовать в качестве ориентировочных показателей.

Относительная простота и незначительная травматичность взятия и обработки крови повышает интерес к цитохимическому анализу митохондриальной активности в клетках периферической крови с целью диагностики нарушений митохондрий.

Совсем недавно была выявлена достоверная корреляция цитохимических индикаторов в скелетной мышце: активности митохондриальных ферментов и показателей метаболической дисфункции [489,490]. Таким образом, у множества пациентов с митохондриальными нарушениями диагностическую биопсию можно заменить на цитохимический анализ форменных элементов (в первую очередь – лимфоцитов). В данное время установлены доступные методы выявления активности СДГ, ЛДГ [44,45,46].

Следует отметить, что СДГ относится к характерным ферментам, которые прочно связаны с внутренней митохондриальной мембраной и является 8Н–

содержащим ферментом, прочно связанным с митохондриями (митохондриальный маркерный фермент) [491,492].

СДГ относит к классу оксидоредуктаз, катализирующих реакцию окисления сукцината до фумарата в составе цикла Кребса. В результате данной реакции происходит образование восстановленного флавинадениндинуклеотида, электроны от которого через железосерные центры СДГ транспортируются на убихинон электрон-транспортной цепи митохондрий [493,494]. Таким образом, СДГ принимает участие как в транспорте электронов в составе сукцинат: убихинон-оксидоредуктазы (комплекса II) митохондриальной дыхательной цепи, так и в реакции цикла Кребса, вследствие этого, изменяя ее активность влиянием разных химических агентов, можно отрегулировать процессы дыхания клетки и энергетического метаболизма [495].

Таким образом, критерием оценки выраженности митохондриальной дисфункции в респираторной системе при СД может служить уровень активности СДГ и цитоплазматического фермента – ЛДГ.

2.4.2. Морфологические преобразования митохондрий при патологических процессах

Проблема СД является одной из актуальных среди эндокринной патологии человека. Значительная распространенность, тяжесть и многообразие осложнений, приводящих к преждевременной инвалидизации большей части трудоспособного населения, его ранняя смертность обуславливают медико-социальную важность данного заболевания [496,497].

Многочисленные обследования, проводимые на организме человека и животных, позволяют сформировать множество теорий относительно вопросов этиологии и патогенеза респираторной патологии при СД [498,49]. Среди них в последнее время особый интерес вызывает клеточная концепция, оказавшаяся способной дать объяснение множеству противоречий и разнообразных точек зрения на патогенез легочной дисфункции у пациентов с СД [48,499].

Стоит заметить, что в течение последних лет в медицинской практике усиленно разрабатывается «метаболическое» направление, которое ставит своей

задачей осуществить прикладной и теоретический анализ обменных процессов разных степеней как основание или фон для множества заболеваний [500,501]. Особенно активно происходит формирование представлений о роли нарушения метаболизма в клетках при пульмонологической патологии [502,503,504].

Как на уровне целостного организма, так и на уровне органов и тканей, метаболизм, представляет собой комплекс многообразных процессов, организованных сложнейшим образом и обеспечивающих жизнедеятельность [505]. Основным звеном данного комплекса являются митохондрии – органеллы общего назначения, выполняющие жизненно важные функции для каждой клетки, которые изначально рассматриваются только как элементы цитоплазмы, функции которых не были изучены.

Изучения внутренней организации митохондрии начались с исследований Палада [49,50,51] и Шостранда установивших, что митохондриальные мембраны образуют два пространства, заполненное электронно-плотным веществом – митохондриальным матриксом. Пиз [506,507], применяя разработанную фиксирующую методику формалином, определил в межмембранном пространстве митохондрий вещества белкового происхождения.

В настоящее время установлена отличительная ультраструктурная особенность митохондрий – характерная изменчивость внутренней организации в ответ на самые различные воздействия физиологического и ингибиторного характера [508,509,510].

На основании результатов множества детальных исследований, вопрос взаимосвязи структуры и митохондриальной функции считался в основном выясненным. Основное внимание было сосредоточено на изучении причин и характера изменчивости внутренней организации митохондрий на изолированных митохондриях [511,512].

В исследованиях было установлено, что морфология митохондрии – это пространственное расположение и конфигурация внутренней мембраны, соотношение межмембранных пространств и объёмов матрикса. Общий объём митохондрий изменялся в сравнительно обширных пределах в ответ на изменения

патологического состояния организма [513,514,515]. Группой учёных, выявлены важнейшие факторы, воздействующие на ультраструктуру митохондрий: проникающие ионы, субстраты окисления, тоничность среды, ингибиторы окислительного фосфорилирования [516,517].

В дальнейшем, митохондрии анализировались только как «силовые станции», производившие основную часть энергии в виде молекул АТФ в клетке. Были подробно изучены ультраструктурные видоизменения митохондрии при разнообразных состояниях дыхательного цикла, а также описана ультраструктура целого клеточного хондриома, произведены серии работ по изучению структуры аппарата митохондрий в пределах клетки [518,519]. При этом значение митохондрий в формировании патологии ограничивалась нарушением энергообеспечения и только с этих позиций рассматривали все ультраструктурные перестройки митохондрий [520,521,522]. В то же время, множество выявляемых ультраструктурных состояний митохондрий было невозможно определить с точки зрения только таких представлений [523].

Пересмотр функциональной роли митохондрий в клеточном метаболизме и, соответственно, ультраструктурных свойствах данных органелл произошёл в связи с исследованием механизма апоптоза – процесса программируемой гибели клетки [524,52]. Было установлено, что в клетке существует большое количество механизмов запуска апоптоза и большинство из них происходит при участии митохондрий, более того, они играют ключевую роль в усилении и передаче смертоносного сигнала [53,525]. Далее стало известно, что по трансформациям ультраструктуры данных органелл можно судить о фазе формирования процесса апоптоза в клетке и о механизмах его индукции [526,527].

В настоящее время опять происходит расширение представления о митохондриальной роли в клетке. Теперь в центре внимания митохондриологии – участие митохондрий не только во внутриклеточной передаче сигналов, выходе из митохондрий белков, осуществляющих программированную гибель клетки, но и в процессах генерации сигналов, которые вызывают клеточную гибель [528,529].

Тем не менее, несмотря на большое число исследований, которые посвящены изучению механизма повреждения и вызываемого им апоптоза, позиции участия митохондрии в них нельзя считать определенными. На каждом этапе развития данного процесса еще не раскрыты многие принципиальные механизмы, нет идентификации всех компонентов сигнальных связей, не прослеживаются взаимосвязи и соотношения данных процессов с важнейшими биоэнергетическими функциями митохондрии.

Значительная роль при изучении явлений, которые развиваются в митохондриальной клетке принадлежит электронной микроскопии. Электронно-микроскопический осмотр клеточной ультраструктуры при дисфункции позволяет по модификациям ультраструктуры митохондрий не только определять фазу формирования данного процесса в клетке, но и анализировать механизмы индукции запрограммированной смерти в клетке [530,531,532]. Проведение изучения особенностей митохондриальной ультраструктуры в совокупности с современными теоретическими суждениями о митохондриологии весьма перспективны в исследовании обусловленной возрастом патологии не только для теории, но и для разработки профилактических мероприятий и лечения заболеваний.

Таким образом, в настоящее время накопились обширные знания об ультраструктурной организации митохондрий, произведена благополучная попытка углубиться в область исследования закономерностей функциональных видоизменений ультраструктуры митохондрий [533,534,535]. Установлены факты первостепенной значимости состояния ультраструктуры митохондрий при изменениях их функционирования, но при этом, на фоне большого количества изучения состояний ультраструктуры митохондрий при развитиях патологического процесса, и прежде всего в альвеолярной ткани, нет целостного представления о функциональном значении и закономерностях трансформаций ультраструктуры митохондрий при развитии диабетической патологии, обусловленной дефицитом инсулина.

Учитывая это становится ясно, что изменения клеточного метаболизма, в основе которых лежит недостаточность митохондрий, приводят к обширному спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс многих органов и тканей, в том числе дыхательной системы – от умеренных (функциональные заболевания) до выраженных органических поражений, что является диагностически важным для больных с хронической гипергликемией.

2.5. Проблемы коррекции метаболически-зависимых осложнений сахарного диабета

Каждому пациенту с СД необходим рациональный подход к выбору схем лекарственного лечения, направленных на профилактику осложнений метаболических нарушений. Однако, в последнее время, применение препаратов метаболической группы в различных количествах и соотношениях, которые содержат пептиды и аминокислоты, витамины и витаминоподобные вещества, микроэлементы и коферменты, происходит без чётких показаний к применению и установленной дозировки. Таким образом, из-за отсутствия методологически подготовленной базы эффективность лечения крайне низка, что, в свою очередь, часто приводит к сомнениям в его принципиальной результативности.

Эти данные поднимают вопрос необходимости формирования рациональной концепции применения лекарственных средств, относящихся к группе метаболических веществ, особенно с учётом выявляемых нарушений клеточного метаболизма и энергообмена при нарушениях углеводного обмена.

Одна из немаловажных групп таких лекарственных средств представлена энерготропными препаратами, которые имеют возможность усиливать интенсивность обмена энергии на клеточном уровне и в результате стабилизировать метаболически-зависимые процессы в тканях и органах [54,55]. Коэнзим Q₁₀, липоевая кислота, карнитин, триметазидин, никотинамид, тиамин и другие вещества данной группы широко применяются в современной медицине [536,537,56].

Однако, рациональность их применения мало разработана и эффективные подходы недостаточно используются вследствие хаотичного планирования лечения, без учёта их особенностей и возможностей для пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Все эти процессы происходят на фоне активного развития учения о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена – митохондриальной патологии, а изменение функций митохондрий, как известно, является важным этапом повреждения клетки при СД.

Поиск метаболически активных средств, целью которых являются энергетические процессы обмена, воздействующих на внутриклеточные окислительные процессы анаэробного и аэробного окисления при СД продолжается и в настоящее время. Общеизвестно, что основные биохимические процессы, происходящие в митохондриях и имеющие отношение к энергообмену, являются: окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), карнитиновый цикл, окислительное фосфорилирование и транспорт электронов дыхательной цепи [57,538].

Согласно данным некоторых авторов, в различных по этиологии условиях метаболических нарушений, происходит торможение митохондриальной функции, приводящее к образованию свободнорадикальных молекул, оказывающих повреждающее действие на клеточные структуры, что ведёт к развитию полисистемных митохондриальных дисфункций [539,58,540].

На основании комплексных трудов последних лет выдвинуто предположение о наличии разнообразных типов индивидуального энергетического статуса организма и существование скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма, что и требует специфичной «энерготропной» коррекции [59,541].

Также рассматривается вопрос применения энерготропных метаболитов как стимуляторов процессов адаптации при заболеваниях, с неярко выраженной митохондриальной дисфункцией в качестве профилактической составляющей [542]. Например, широко применяемая при СД липоевая кислота, применяется как

препарат с выраженным нейропротекторным эффектом, хотя обладает способностью модифицировать липидный биогенез мембран [543]. В научной литературе появились данные о противовоспалительной активности липоевой кислоты [60]. В настоящее время предлагаются разнообразные рекомендации по дозированию, способам введения и схем назначения, но имеются противоречивые результаты о дозозависимых про- и антиоксидантных свойствах. Однако данные о возможности влияния на энергозависимые процессы, протекающие на уровне клеточных органелл недостаточно отображены.

Конечно, сложность применения метаболитических веществ определяется ожиданием быстрого заместительного эффекта, а также недоверием многих клиницистов к возможности свободного введения тех или иных органических молекул внутрь митохондрии. Например, до недавнего времени ставилось под сомнение не только обоснованность применения одного из ключевых метаболитов митохондрий – янтарной кислоты, но и достоверность наблюдаемых позитивных эффектов этого препарата. Тем не менее, в исследовании Кондрашовой М.Н. была доказана эффективность микродозы препарата путём достижения сигнального, а не заместительного терапевтического эффекта [61].

Комплексные изучения тканевого энергетического обмена привели к изучению целесообразности применения левокарнитина для коррекции метаболитических нарушений [544]. Установлено, что являясь главным кофактором обмена жирных кислот, в тканях, он играет роль основного переносчика длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, где происходит их бета-окисление до ацетил-КоА с последующим формированием АТФ. В других работах определена способность левокарнитина выводить из цитоплазмы метаболиты и токсические вещества, что приводит к улучшению метаболитических процессов и повышению работоспособности, а также стимулировать клеточный иммунитет [545]. Несмотря на имеющиеся данные, применение карнитина у пациентов с СД крайне ограничено по причине недостаточной информированности о дозах, схемах применения и комбинации с другими лекарственными препаратами. Однако, биодоступность карнитина и его синтез в

организме требует участия некоторых аминокислот, витаминов группы В и С, что приобретает дополнительную актуальность в отношении лечебно-профилактических эффектов митохондриальных дисфункций при СД.

Фундаментальные исследования, проводимые в области молекулярного взаимодействия, оценивают повреждение тканей при СД как метаболический феномен, сформированный на развитии биоэнергетической гипоксии в результате уменьшения аэробного синтеза макроэргических соединений [546].

Недостаточность полноценного энергетического обеспечения клеток в условиях гипергликемии снижает работу энергетически зависимых ионных каналов, а компенсаторное увеличение анаэробного синтеза макроэргических веществ приводит к избыточному образованию перекисных соединений и свободных радикалов, которые повреждают клеточные мембраны с образованием в них дополнительных патологических транспортных каналов [547].

Анализируя патогенетические механизмы формирования повреждений тканей с позиции дезорганизации энергообеспечения, предусматривается использование в фармакотерапии повреждений, препаратов, способных оптимизировать процессы дезорганизации энергетического обеспечения в условиях развития биоэнергетических нарушений [62]. Одним из рассматриваемых препаратов являлся предшественник АТФ, принимающий непосредственное участие в обмене глюкозы и способствующем активизации метаболизма – инозин с его доказанной способностью стимулировать цикл Кребса и способностью к активации регенераций тканей [548,549]. Однако до сих пор не даны рекомендации о целесообразности назначения инозина, степени его влияния на митохондриальную функцию тканей дыхательной системы в условиях развития биоэнергетической недостаточности обусловленной развитием нарушений углеводного обмена.

В последние годы, внимание фармакологов привлекают данные о коферментных свойствах тиамин. Тиамин в организме преобразуется в кофермент кокарбоксилазу, входящей в состав значительного числа ферментов, которые катализируют биохимические процессы [63]. В исследованиях

Чукановой Е.И. установлено, что повышение доли углеводов увеличивает потребность в витамине В₁, что нашло широкое применение при нарушениях углеводного обмена [64]. Очевидно, что для нормализации реакции энергообразования и предупреждения осложнений, развивающихся вследствие углеводных нарушений важно не только наличие тиамина.

Разработка и поиск современных, наиболее более эффективных и патогенетически доказательных методик лечения последствий СД привело к изучению процессов повреждения клеточных мембран радикалами кислорода [550]. Вследствие чего, особую роль приобрели функциональные возможности витамина Е и аскорбиновой кислоты, обладающих антиоксидантными свойствами и определяющих их протекторное действие при развитии окислительного стресса [551,552,553]. Однако, терапевтическая значимость этих веществ для коррекции метаболических осложнений при СД со стороны органов дыхания не установлена.

В результате значительного числа эпидемиологических исследований показано, что обмен веществ в условиях гипергликемии и нарушении жирового обмена характеризуется рядом патологических сдвигов, которые включают подавление окисления глюкозы с резким доминированием в энергетическом обмене клеток жирных кислот, что приводит, в конечном итоге, к дефициту АТФ в органеллах [65,66]. Поиск лекарственных препаратов, в последние годы продемонстрировал клиническую эффективность триметазидина у таких пациентов. Установлено, что триметазидин блокирует излишнее окисление жирных кислот и переключает метаболизм на энергетически наиболее выгодный углеводный путь и способен снижать отрицательное влияние на ткани гиперлипидемии, гипергликемии и предотвращать или замедлять развитие ишемических и диабетических поражений, характерных для пациентов с СД [554,555,556]. Общеизвестно цитопротекторное свойство триметазидина, основанное на нормализации энергетического обмена. Однако, его влияние на энергопродуцирующие органеллы бронхиального дерева и лёгких не изучались, что является чрезвычайно актуальным.

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно длительности курса оптимальной энерготропной терапии. Основываясь на клиническом опыте и рекомендациях исследователей, можно предположить, что длительное применение энерготропных препаратов не обязательно и целесообразнее использовать схемы с периодическими назначением и отменой данных препаратов, что и требует дальнейшего уточнения.

И хотя спектр метаболических препаратов достаточно широк, не всегда существует возможность раскрыть конкретное точечное повреждение клеточных органелл при СД и точно подобрать необходимый лекарственный препарат. В связи с этим, вероятно, более эффективным в обширной клинической практике могут быть комплексы метаболических препаратов, которые обладают способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена.

Несомненно, клиническая оценка эффективности применения того или иного препарата является необходимой, а знания о потенциальной эффективности назначенного метаболического лечения уже на ранних этапах смогут помочь в подборе его схемы для дальнейшего использования. Немаловажную роль при этом отводят тестированию лечебного эффекта с помощью легкодоступных методов диагностики.

По мнению некоторых исследователей, показательным методом мониторингирования лечебного влияния и выбора индивидуальных комплексов метаболически энерготропных препаратов является цитохимический анализ активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови [67,68].

Так, результаты Saifan C., Dardano A. и соавт., указывают на то, что при нарушениях углеводного обмена, комплексная и хронотерапевтическая метаболическая терапия позволяет достигнуть значительного клинического эффекта на всех этапах проявления патологического процесса [557,558].

Использование средств энерготропной терапии при поражении сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваниях и других разнообразных

патологических состояниях изучено довольно подробно. Но приоритетная задача медицины на сегодня — это развитие профилактического направления, что для больных с СД является крайне необходимым.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика обследованных групп больных

Под наблюдением находилось 120 пациентов с СД 1 и 2 типа (50 мужчин – 41,7% и 70 женщин – 58,3%), которые находились на лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы г. Луганска в период с 2010–2015 гг. Под данной нозологической формой мы подразумевали заболевание, характеризующееся (согласно критериям ВОЗ от 1999 года) уровнем глюкозы в крови натощак выше 7,0 ммоль/л и (или) 11,1 ммоль/л при определении уровня гликемии в течение дня [559]. Согласно регламентированных критериев заболевания, в группе пациентов с СД 2 типа, пациентов с легкой формой было в 1,9 раз меньше, чем в группе с СД 1 типа, наличие больных со средней и тяжелой формами заболевания проявлялось статистически равнозначным количеством.

Распределение в вариационном ряду длительности заболевания от 5 до 10 лет показало статистически достоверное преобладание в 2,1 раз в группе с СД 2 типа, от 15 до 20 лет – в 1,7 раз у лиц с СД 1 типа. Распределение обследованных пациентов по длительности заболевания представлены таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Распределение больных сахарным диабетом
в зависимости от длительности заболевания (n = 120)

Группа пациентов с СД 1 типа				
К–С d=,15382, p<,01, Лиллиефорса p<,01				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<x<=5,000000	0	0	0,0000	0,0000
5,000000<x<=10,00000	17	17	29,8246	29,8246
10,00000<x<=15,00000	19	36	33,3333	63,1579
15,00000<x<=20,00000	12 ^b	48	21,0526	84,2105
20,00000<x<=25,00000	7	55	12,2807	96,4912
25,00000<x<=30,00000	2 ^c	57	3,5088	100,0000
Группа пациентов с СД 2 типа				
К–С d=,16222, p<,10, Лиллиефорса p<,01				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<x<=5,000000	4 ^a	4	6,34921	6,3492
5,000000<x<=10,00000	35 ^a	39	55,55556	61,9048
10,00000<x<=15,00000	14	53	22,22222	84,1270
15,00000<x<=20,00000	7	60	11,11111	95,2381
20,00000<x<=25,00000	3	63	4,76190	100,0000

Примечания

- 1) ^a – p<0,05 статистически достоверное отличие между количеством больных с длительностью диабета менее 1 года и длительностью заболевания от 1 до 5 лет
- 2) ^b – p<0,05 статистически достоверное отличие между количеством больных с длительностью диабета менее 1 года и длительностью заболевания от 15 до 20 лет
- 3) ^c – p<0,05 статистически достоверное отличие между количеством больных с длительностью диабета менее 1 года и длительностью заболевания более 25 лет

Для установления диагноза ожирение, определяли специальный показатель – индекс массы тела (ИМТ), который позволяет охарактеризовать массу тела в соответствии с ростом. ИМТ рассчитывали как соотношение массы тела к росту в метрах в квадрате. Ожирение диагностировалось при $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$. При ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ диагностировалось ожирение I степени, при ИМТ от 35 до $39,9 \text{ кг/м}^2$ – ожирение II степени, более 40 кг/м^2 – ожирение III степени.

Дополнительно рассчитывали коэффициент, отражающий тип ожирения у обследованных лиц. Этот коэффициент представляет собой соотношение обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ). По рекомендациям ВОЗ (1999), при коэффициенте более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин ожирение определялось как андроидное или абдоминальное.

Суммарная доля пациентов с артериальной гипертензией в группе с СД 2 типа в 1,8 раз превышала аналогичный показатель при СД 1 типа. Под данной нозологической формой мы имели в виду повышение систолического артериального давления более 140 мм и/или диастолического более 90 мм.рт.ст, если такое повышение было стабильным и подтверждалось при повторных измерениях артериального давления не менее 2–3 раза в разные дни в течение 3 недель или в случае, если пациенты получали антигипертензивную терапию.

Согласно медицинской документации: формам 003/о, 025/о – больные не находились на диспансерном учете по заболеваниям бронхо–легочной системы.

I группу составили 57 (47,5%) пациентов СД 1 типа. В соответствии с показателями группирующего признака статистической выборки, отмечалось преобладание в 2,9 раз пациентов в возрасте от 45 до 50 лет – 24 (42,1%) человека.

Распределение обследованных пациентов по возрасту, полу и длительностью заболевания приведены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Общая характеристика групп обследованных
больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Анализируемые признаки	Группы обследуемых		
	I (n=57)	II (n=63)	Контрольная группа (n=48)
Возраст (годы)	53,6±1,1	54,8±0,9	49,4±1,3
Пол (абс. кол-во, %)			
– мужчины	26(45,6%)	24(38,1%)	<u>17(35,4%)</u> ^a
– женщины	31(54,4%)	39(61,9%)	31(64,5%)
Длительность заболевания (годы)	14,2±0,7	10,3±0,5	—

Примечания

1) — $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между количеством мужчин в I и контрольной группах

2) ^a — $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между количеством мужчин во II и контрольной группах

ИМТ в этой группе составлял $26,5 \pm 0,5$ кг/м². Лиц с повышенной массой тела было 9 (15,8%) человек. Абдоминальный тип ожирения установлен у 6 (10,5%) больных.

Артериальное давление у пациентов составляло $139,5 \pm 1,8 / 77,6 \pm 1,9$ мм.рт.ст. Среди больных I группы от гипертонической болезни страдали 24 (42,1%) человека, из них 16 (66,7%) женщин и 8 (33,3%) мужчин.

Показатели гликемии и липидного обмена у пациентов обследованных групп представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Перечень клинических и биохимических показателей
у пациентов обследованных групп ($M \pm m$)

Наименование и величина показателя	Группы обследованных		
	I (n=57)	II (n=63)	Контрольная группа (n=48)
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	7,9±0,5 ^a	8,6±0,3 ^a	4,7±0,4
HbA1c, %	8,5±0,2 ^b	8,6±0,2 ^b	5,6±0,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,2	6,5±0,3 ^{c, d}	4,4±0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,3	1,8±0,01 ^e	1,3±0,02
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,1±0,01 ^f	1,04±0,06 ^g	1,9±0,04
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,9±0,07	3,3±0,01 ⁱ	2,5±0,5

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем гликемии натощак у больных I и II групп по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем HbA1c у больных I и II групп по сравнению с контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистически достоверная разница между уровнем общего холестерина у больных II группы в сравнении с контрольной
- 4) ^d – $p < 0,001$ статистически достоверная разница между уровнем общего холестерина у больных II группы в сравнении с I группой
- 5) ^e – $p < 0,001$ статистически достоверная разница между уровнем триглицеридов у больных II группы по сравнению с контрольной группой
- 6) ^f – $p < 0,001$ статистически достоверная разница между уровнем липопротеидов высокой плотности у больных I группы по сравнению с контрольной группой

7) ^g – $p < 0,001$ статистически достоверная разница между уровнем липопротеидов высокой плотности у больных II группы по сравнению с контрольной группой

8) ⁱ – $p < 0,05$ тенденция к достоверности между уровнем липопротеидов низкой плотности у больных II группы по сравнению с контрольной группой

В I группе больных непролиферативная ретинопатия была выявлена у 10 (17,5%), препролиферативная ретинопатия – у 6 (10,5%), пролиферативная ретинопатия – у 3 (5,3%) человек. Диабетическая полинейропатия была диагностирована у 32 (56,1%), диабетическая микроангиопатия нижних конечностей – у 40 (70,1%) пациентов.

Во II группу вошли 63 (52,5%) пациента. В соответствии с показателями группирующего признака статистической выборки, отмечалось преобладание в 1,9 раз пациентов в возрасте от 55 до 60 лет – 31 (49,2%) больных.

ИМТ в группе составлял $31,1 \pm 0,6$ кг/м². У 29 (46,1%) человек было диагностировано ожирение I степени, у 10 (15,9%) – ожирение II степени, у 2 больных (3,2%) – III степени. Выявлено, что абдоминальный тип ожирения наблюдался у 39 (95,1%) человек.

Систолическое артериальное давление у пациентов составляло $142,5 \pm 1,4$ мм.рт.ст, диастолическое – $87,4 \pm 1,2$ мм.рт.ст.

Показатели гликемии и липидного обмена у пациентов обследованных групп приведены в табл. 3.1.3.

В группе больных СД 2 типа непролиферативная ретинопатия была выявлена у 15 (23,8%), препролиферативная ретинопатия – у 10 (15,9%), пролиферативная ретинопатия – у 4 (6,3%) человек.

Диабетическая полинейропатия диагностирована у 45 (71,4%), диабетическая микроангиопатия нижних конечностей – у 53 (84,1%) пациентов. Перечень клинических и биохимических показателей у пациентов обследованных групп представлен в таблице 3.1.3.

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.

В обследованных группах не было зафиксировано курящих больных. Воздействия на дыхательную систему физически опасных и вредных производственных факторов было исключено. В исследование не включались пациенты, принимавшие ингибиторы АПФ.

Общая характеристика обследованных лиц из контрольной группы и их параметры лабораторных показателей приведены в таблицах 3.1.2 и 3.1.3.

При перкуторном обследовании, аускультации легких у всех обследованных пациентов и у лиц контрольной группы не было диагностировано патологических отклонений.

У обследованных, была статистически достоверная разница между группами лиц СД 1 и СД 2 типа ($p < 0,001$). При сравнительном анализе характеристик больных обеих групп мы обнаружили, что исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания.

Лечение больных было комплексным, направленным на коррекцию углеводного обмена. Больные с СД 1 типа находились на базисно-болюсной инсулинотерапии, с СД 2 типа принимали пероральное гипогликемическое средство, производное сульфонилмочевины II поколения и бигуаниды. 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 в 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия), с целью коррекции внутриклеточного

нарушения обмена жирных кислот – левокарнитином- 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-токоферолом ацетат (100 мг/сут внутрь после еды), и аскорбиновой кислотой (100 мг/сут в/м), на заключительном этапе, с целью повышения кумуляции энергии в форме АТФ – триметазидином (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.

3.2. Анкетный скрининг симптомов поражения дыхательной системы у больных с сахарным диабетом

У всех больных проводился сбор жалоб, истории заболеваний органов дыхания, анамнестических сведений (наследственности, аллергологического и профессионального анамнеза, анамнеза жизни). Затем пациентам проводилось подробное физикальное обследование всех органов и систем, в особенности легких и органов грудной клетки. После клинического осмотра проводилось анкетирование респондентов с использованием многоступенчатых диагностических скрининг-анкет (Приложение А). Анкеты содержали простые вопросы, положительные ответы на которые позволяли с достаточной степенью вероятности предположить наличие респираторных симптомов у обследуемых лиц.

Диагностическая программа кашля включала его классификационные характеристики – вид, степень экспекторации, продолжительность, интенсивность, с использованием скрининг-анкет: вербальной множественной описательной шкалы кашля (ВМОШ) [69], шкалы основных характеристик кашля, визуально-аналоговой шкалы для оценки кашля (ВАШ) [70,71].

Согласно оценочным шкалам кашля, по длительности данный признак классифицировался как острый, при условии его присутствия менее 3 недель,

кашель длительностью от 3 до 8 недель рассматривался как подострый и хронический [72] длительностью более 8 недель.

Оценка данных анкетного скрининга одышки была двухэтапной (Приложение В). Первый этап содержал вопросник качественной оценки одышки [72]. Второй этап [72] оценку одышки во время физической активности с помощью шкалы Борга [560] и внелабораторный тест с контролируемой физической нагрузкой – тест с 6-минутной ходьбой (6-MWD), проводимый по стандартной методике [561]. Пациентам предлагалось пройти по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние за 6 минут. При этом пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста, однако они должны были возобновлять ходьбу, когда сочтут возможным. У всех пациентов во время 6-MWD оценивалась поминутная десатурация. Критериями прекращения теста было возникновение следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах, снижение SaO_2 до 86%. При снижении SpO_2 до 88% тест проводили с O_2 (переносной резервуар с жидким O_2). Фиксировались следующие показатели [72] дистанция, которую пациенты преодолели за 1, 3 и 6 минут и скорость за 1, 3 и 6 минут. До и после теста проводилось измерение насыщения крови. Транскутанное измерение насыщения гемоглобина артериальной крови проводилось при помощи портативного пульсоксиметра «Burdick – Model 100» (Burdick, Inc. Milton, Wisconsin, США).

3.3. Методы обследования пациентов

3.3.1. Физикальные методы обследования

Клиническое обследование больных состояло в изучении жалоб, анамнестических данных, изменений, которые выявлялись физическими методами.

Антропометрическое обследование предусматривало определение массы тела, роста, окружности талии и бедер с последующим расчетом ИМТ и коэффициента, характеризующего тип ожирения.

Масса тела измерялась без верхней одежды с помощью медицинских весов утром с точностью до 0,5 кг. Рост определялся при снятой обуви с точностью до 1

см. ИМТ рассчитывали как долю массы тела и роста в квадрате (в $\text{кг}/\text{м}^2$). Обхват талии измерялся горизонтально наложенной сантиметровой лентой вокруг туловища на уровне талии, а обхват бедер – по расстоянию между выступами бедренных костей. Коэффициент, указывающий на тип ожирения, вычисляли как соотношение обхвата талии к обхвату бедер.

Обязательный объем лабораторных исследований включал определение общеклинических (общий анализ крови, общий анализ мочи, гликемический профиль, глюкозурия, гликозилированный гемоглобин – HbA1c). Содержание глюкозы в капиллярной крови определялся глюкозооксидазным методом с использованием глюкометра «Eksan-g». Исследование суточной глюкозурии проводилось калориметрическим методом Альтгаузена, HbA1c – по принципу ионообменной жидкостной хроматографии на аппарате «D 10» фирмы «BIO-RAD» (Франция).

Состояние сосудистого бассейна глазного дна оценивалось окулистом поликлинического отделения Луганской областной клинической больницы. Для диагностики диабетических поражений сосудов глазного дна использовалась классификация Porta M., согласно которой выделяли три стадии диабетической ретинопатии [562]:

- 1 стадия – непролиферативная;
- 2 стадия – препролиферативная ретинопатия;
- 3 стадия – пролиферативная ретинопатия.

Диабетическая нейропатия диагностировалась при наличии у больных характерных субъективных жалоб в виде боли в конечностях, чувства онемения, парестезии, судорог, снижение или выпадением рефлексов при проведении объективного неврологического обследования, а также при развитии симптомов вегетативной нейропатии (тахикардии покоя, диареи, ортостатической гипотензии при исключении других причин указанных состояний).

Измерение артериального давления на плечевой артерии проводилось общепринятым методом М.С. Короткова сидя в состоянии покоя трижды с интервалом в 5 минут с помощью пружинного сфигмоманометра.

3.3.2. Исследование трахеобронхиального содержимого

Особое значение придавалось соблюдению правил получения мокроты для анализа. Накануне вечером, пациенты проводили тщательный туалет ротовой полости. Утром, сразу после подъёма, больной при откашливании сплёвывал мокроту в сухую чашку Петри, которая впоследствии доставлялась в лабораторию не позднее 2–3 часов от момента получения. При помощи препарационной иглы и стоматологического штапеля, мокроту помещали на 2 предметных стекла, на оба конца которых наносили кусочки материала, затем покрывали покровным стеклом 18х18 мм. Таким образом, подготавливали для исследования сразу 4 препарата. Подсчёт количества лейкоцитов, АМ в различных местах тонких нативных препаратах, производили, учитывая их среднее количество не менее чем в 20 полях зрения с помощью свето-оптического микроскопа фирмы Olympus BX 204 (объектив 40х, окуляр 7х). Степень остроты воспалительного процесса оценивали согласно одноименной шкалы, суммируя следующие показатели: суточное количество мокроты, характер трахеобронхиального секрета, количество лейкоцитов, уровень микрокровохарканья и количество АМ [73]. Частоту встречаемости липидных капель в АМ оценивали следующим образом: I группа – липидных капель в цитоплазме АМ нет; II группа – в цитоплазме АМ маленькие блестящие капельки; III – цитоплазма АМ заполнена капельками средней величины; IV группа – цитоплазма АМ заполнена большими блестящими липидными капельками, которые в значительном количестве имеются также вокруг скоплений АМ и внеклеточно.

3.3.3. Исследование бронхолаважной жидкости

Субстратом для изучения клеточных факторов неспецифической реактивности бронхов являлся бронхоальвеолярный секрет. Бронхоальвеолярный секрет получали в ходе диагностической бронхоскопии по стандартной методике [74], фрагментарно инстиллировав в средний долевого бронх 80 мл подогретого до 37°C стерильный изотонический раствор. Аспирировав каждую порцию введенного раствора, получали 30–40 мл биологического субстрата. Бронхоальвеолярный секрет путем фильтрации через капроновое сито освобождался от слизи и подвергался

центрифугированию в течение 5 мин при 1500 об/мин. Осадок ресуспендировали в 5 мл фосфатного буферного раствора и повторно центрифугировали. Полученный после сливания супернатанта осадок ресуспендировали в 1 мл вышеупомянутого раствора. Выделенная из биологического материала клеточная взвесь использовалась для цитологических и цитохимических исследований.

Жизнеспособность клеточных элементов оценивалась при помощи теста на исключение трипанового синего [75]. Для проведения теста в лунку панели для микротитрования вносили 0,01 мл клеточной взвеси и 0,01 мл 0,2% раствора трипанового синего. Клетки ресуспендировали пипетированием и вводили одну каплю полученной взвеси в гемоцитометрическую камеру Горяева, где в течение 3 минут подсчитывали количество голубых (погибших) и неокрашенных (живых) клеток.

Исследованию функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства предшествовало разделение клеток по адгезивности [76]. Для выделения АМ 0,5 мл клеточной взвеси помещали в полистироловый флакон диаметром 30 мм и доводили объем до 5 мл раствором Хенкса, содержащим 0,2% бычьего сывороточного альбумина. Инкубировали 1 ч при 37°C. Затем отсасывали неприлипшие клетки, ополаскивая чашку фосфатным буферным раствором, содержащим Ca^{2+} . После этого дважды обмывали флакон фосфатным буферным раствором и, заполнив его 5 мл такого же раствора, содержащего 5 мМ глюкозы, оставляли при 37°C на 15 мин. Клетки, еще сохранившие адгезивность, снимали осторожным пипетированием.

В качестве интегрального теста для оценки потенциальной микробицидной активности фагоцитирующих клеток (нейтрофилов и АМ) применялся НСТ-тест [77,78]. Для проведения теста клеточную взвесь из каждого полистиролового флакона с элюированными макрофагами разливали в центрифужные пробирки, центрифугировали 5 мин при 1500 об/мин. Супернатант сливали. Для спонтанного теста клеточный осадок ресуспендировали в 3 мл фосфатного буферного раствора, разливали по 0,05 мл в лунки полистироловых планшетов, добавляли по 0,05 мл раствора НСТ в фосфатном буферном растворе (4 мг в 1 мл) и помещали в термостат

на 1 ч при 37°C. После инкубации в лунки добавляли по 0,1 мл фиксирующего раствора фуксина в рабочем разведении и через 20 мин в гемоцитометрической камере Горяева подсчитывали число формазан-положительных клеток (содержащих темно-синие гранулы диформаза). Качественные показатели НСТ-теста выражали в процентном отношении НСТ-положительных АМ. Степень интенсивности восстановления нитросинего тетразолия обозначалась следующим образом: 0 – отсутствие в цитоплазме диформаза; I – диформазон занимал 1/3–1/4 цитоплазмы клетки; II – 2/3; III – диформазон занимал всю цитоплазму.

В качестве объекта фагоцитоза использовали инактивированный нагреванием штамм *Staphylococcus aureus* 9198. Бактериальную взвесь готовили из суточной культуры убитых прогреванием при температуре 56°C в течение 1 часа микроорганизмов с последующей трехкратной отмывкой в стерильном физиологическом растворе. По стандартному образцу мутности ОСО 42–28–85П 10 единиц (ГИСК им. Л.А. Тарасевича) определяли концентрацию бактериальных клеток, доводя до $1 \cdot 10^9$ /мл. В промаркированные лунки 24-луночного планшета вносили макрофаги в среде RPMI 1640 с концентрацией $1 \cdot 10^6$ /мл и *Staphylococcus aureus* 9198 (концентрация микроорганизмов у подготовленного штамма составляет $1 \cdot 10^9$ /мл) в соотношении макрофаги/стафилококк – 1:400; 1:600; 1:800; 1:1000) до общего объема 1 мл/лунка. Планшет с макрофагами и микроорганизмами инкубировали в течение 3 часов при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ при 5% CO_2 . Через 3 часа лунки планшета промывались раствором Хенкса (+4°C), высушивались при комнатной температуре в течение 30 минут с последующей фиксацией абсолютным этиловым спиртом и краской по Романовскому-Гимзе. Фагоцитарная функция макрофагов оценивалась прямым визуальным подсчетом поглощенных микробов. При использовании прямого визуального метода рассчитывался фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток от общего числа и фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество микробов, захваченных одной клеткой (оценивалось только для фагоцитирующих клеток).

3.3.4. Бронхоскопическое исследование трахеобронхиального дерева

В качестве диагностического критерия использовали визуальный осмотр трахеобронхиального дерева при помощи бронхофиброскопии. Бронхофиброскопия выполнялась под местной анестезией Sol. Lidocaini 2% в количестве 10–15 мл бронхофиброскопом фирмы «OLYMPUS» модель TX-20 (Япония). Выраженность воспалительного процесса в нижних дыхательных путях изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ), который учитывает комплекс эндоскопических признаков воспаления в трахеобронхиальном дереве. Его рассчитывали по формуле: $\text{ИАЭ (в \% от макс. – 27 баллов)} = (\text{АЭ} + \text{Г} + \text{С}) \cdot \text{Р} / 27 \cdot 100\%$, где АЭ – активность эндобронхита ad osculus по известным критериям [79] (в баллах: 0 степень – 0 баллов; I, II, III ст. – 1, 2, 3 балла, соответственно); Г – выраженность бронхиальной гиперсекреции (в баллах: нет скопления секрета – 0 баллов; небольшая, умеренная и выраженная гиперсекреция – 1, 2, 3 балла, соответственно); С – характер бронхиального секрета (в баллах: слизистый – 1 балл, слизисто-гнойный – 2 балла, гнойный – 3 балла); Р – распространённость воспалительного процесса ad osculus (в баллах: нет признаков воспаления – 0 баллов, изменения на уровне главных бронхов – 1 балл, частично диффузные изменения – 2 балла, диффузные изменения – 3 балла).

Пристеночная эндобронхиальная эндоскопическая рН-метрия проводилась с использованием аппаратно-программного комплекса компьютерной внутриполостной рН-метрии [80] в 4 этапа: местная анестезия, введение фибробронхоскопа и осмотр трахеи и бронхов, введение в инструментальный канал бронхоскопа одноэлектродного эндоскопического рН-микрозонда, измерение рН с учетом топографии трахеобронхиального дерева. Местную анестезию проводили 5–10 мл 2% раствора лидокаина гидрохлорида. На кожу тыльной поверхности нижней трети предплечья накладывалась марлевая салфетка, смоченная раствором хлорида калия, поверх которой с помощью браслета прикреплялся наружный вспомогательный хлорсеребряный электрод. После трансназального введения фибробронхоскопа в просвет трахеи, проводили осмотр бронхов, при наличии

секрета выполнялась санация. Затем в инструментальный канал фибробронхоскопа вводился одноэлектродный эндоскопический рН-микрозонд с активным электродом на конце предназначенный для измерения рН «по топографии». Зафиксировав бронхоскоп в предполагаемой проекции измерений, под визуальным контролем размещали рН-микрозонд на 1 см дистальнее относительно края эндоскопа. После соприкосновения рН-микрозонда со слизистой портативным накопителем рН-метрических данных (АГ 1Д-02) выполнялось измерение рН. Пристеночная рН-метрия выполнялась с учетом топографии: в области карины трахеи, справа и слева в области шпоры верхнего долевого бронха, справа шпоры среднего долевого бронха, справа и слева в нижнем долевого бронхе в симметричных участках на уровне сегментарных и субсегментарных бронхов.

3.3.5. Изучение функционального состояния мукоцилиарной системы трахеобронхиального дерева

Для определения времени экспекторации мы применяли следующую методику [563]: 1 ампулу стерильного препарата феррум-лек (фирма Лек, Словения), состоящего из железа (III) в комплексе с мальтозой, смешивали с 18 мл дистиллированной воды и с помощью компрессионного ингалятора MEDEL Family фирмы Medel S.p.A. Via Micheli (Italy) проводили исследуемым ингаляцию аэрозоля этого раствора. После ингаляции пациенты собирали мокроту в чистую сухую посуду каждые 8 часов. Наличие железа в отдельных порциях мокроты определяли с помощью амидопириновой пробы. Для этого к 3-5 мл мокроты добавляли равное количество 5% спиртового раствора амидопирина, 5-10 капель 50% раствора уксусной кислоты и столько же 3% раствора перекиси водорода. Через 1-2 мин появлялось синее окрашивание, интенсивность которого была пропорциональна количеству содержащегося в мокроте железа. Индикацию обозначали знаками + (от + до + + + +). Исследование проводили до тех пор, пока в трех последовательных порциях мокроты реакция на гемоглобин не становилась отрицательной.

3.4. Экспериментальное исследование

3.4.1. Объекты исследования

В качестве объекта исследования использовали 47 самцов белых крыс (самцы) 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 (температура воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, светлый/темный цикл – 12/12 часов), согласно положений «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) и международных требований в соответствии с «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific]. Содержание и питание животных осуществляли согласно «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально–биологических клиник (вивариев)» от 06.04.1973 г. и дополнением 04.12.1978 года к Приказу МЗ СРСР № 163 от 10.03.1966 г. «О суточных нормах кормления животных и процедур», принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Кормление животных осуществлялось согласно установленному рациону с применением комбикорма для лабораторных крыс и мышей (производства «ПроКорм»).

3.4.2. Создание модели стрептозотоцинового диабета у крыс Wistar

Модель ИЗСД воспроизводили однократным внутрибрюшным введением стрептозотцина (SIGMA, США) в 0,1 М цитратном буфере pH 4,5, крысам Wistar в дозе 60 мг/кг. Введение стрептозотцина осуществляли после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохраненном доступе к воде [564].

С целью формирования полного и стабильного диабета животных содержали на протяжении 11 суток на стандартной диете.

Определение концентрации глюкозы крови из хвостовой вены проводили глюкозооксидазным методом. Для последующих исследований использованы только животные с повышенным уровнем глюкозы (>11 ммоль/л).

Методика экспериментального лечения включала в себя коррекцию глюкозы крови методом базисной инсулинотерапии. С этой целью животным вводили подкожно раствор инсулина двухфазного человеческого генно-инженерного – Хумулин МЗ (100МЕ/мл, 10 мл) в дозе 3 ЕД/кг/сутки. 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. Способ введения лекарственных средств отвечал рекомендациям, приведенным в пособии по фармакотерапии М.Д. Машковского «Лекарственные средства», и инструкциям по применению препаратов. Метаболическая терапия осуществлялась с 14 недели эксперимента и продолжалась 30 дней с ежедневным введением препаратов.

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

3.4.3. Гистологическое исследование

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). Для гистологического

исследования использовался материал, фиксированных в 10% нейтральном формалине. Согласно стандартных методик [81] изготавливались парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Обработку 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 авторов [2] И.В. Гомоляко, А.Г. Бобкова, Ю.И. Петунина [82]. Морфограммы представляли собой графические модели эпителиальной выстилки бронха, которые были выполнены для документирования исследования. Для морфометрии применяли стандартную масштабную окулярную сетку, состоящую из 256 квадратов (289 узлов). При выполнении подсчётов, сетка накладывалась на изображение эпителия в нескольких (не менее 5) последовательных полях зрения. Измерения производились через равные промежутки. Первым параметром для построения графического изображения являлся показатель общей площади эпителиального пласта, вторым [2] показатель надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток. Построение морфограммы осуществлялось следующим образом: на горизонтальной оси откладывалось количество исследовавшихся полей зрения, на вертикальной [2] значения величин первого и второго параметров в процентном выражении.

Морфограмма позволяла выделить и усилить целый ряд особенностей строения эпителия, которые в силу своей незначительности [2] неравномерности, «мозаичности» эпителиального пласта, легко ускользали от внимания исследователя при традиционном описательном способе оценки. Учитывая распределение значений на шкале, всё точки первого параметра, лежащие выше уровня 55% – расценивались как гиперплазия эпителия, лежащие ниже уровня 45% – расценивались как атрофия эпителия. Если морфограмма или её часть была представлена одной кривой – это расценивалось как метаплазия или дисплазия эпителия. Точки кривой первого параметра, лежащие по обе стороны уровня 40%–60% – расценивались как состояние эпителия без преобладания тенденций.

За условную норму, принималась ровная морфограмма.

3.4.4. Ультрамикроскопическое исследование

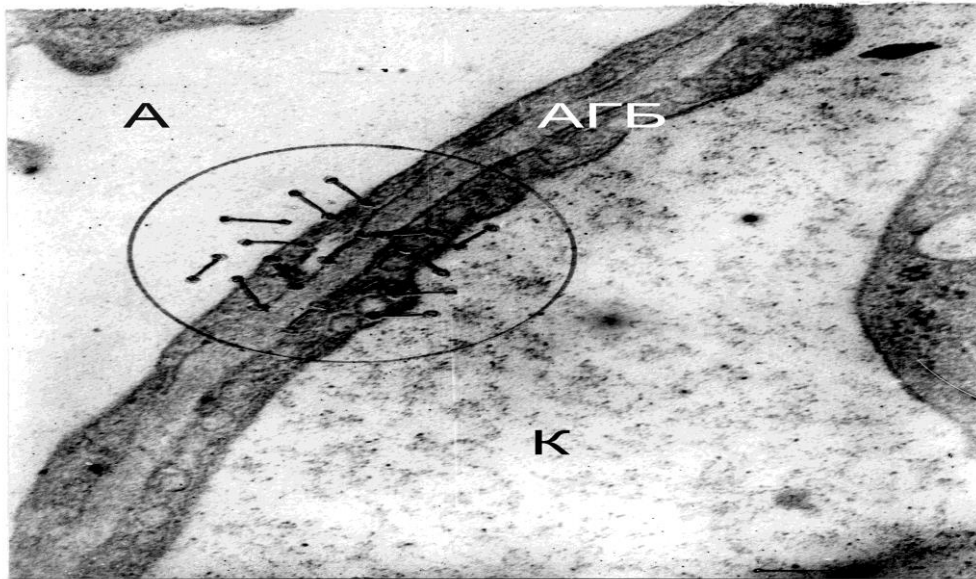
После окончания запланированной экспозиции изучаемого воздействия, крыс декапитировали. У животных брали кусочки ткани из идентичных участков нижних долей обоих легких и из верхушки сердца. Фиксацию материала производили немедленно, внося образцы ткани в забуференный 2,5% раствор глутарового альдегида. 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 [83]. Просмотр препаратов осуществляли с помощью электронного микроскопа ПЕМ–125К (Украина).

Морфометрические и стереометрические исследования проводили, базируясь на подходах Вейбеля [84,85,565].

На электронных микрофотографиях производили морфометрическую оценку средней арифметической (τ) и средней гармонической (τ_h) толщин тканевых биологических барьеров и отдельных их слоев по принципу случайного отбора образцов в соответствии со способом Чалкли и соавт. в модификации Вейбеля. В соответствии с методикой, для расчетов использовался шаблон, содержащий 15 одинаковых линий определенной длины (3, 5 или 7 мм), равномерно распределенных в 3-х направлениях и 30 конечных точек. Используя принцип случайности, шаблон накладывали на изучаемую структуру (рисунок 3.4.4.1). В соответствии с методикой, на каждой фотографии измерения производили в 4 точках при 4-х положениях указанного шаблона, т.е. осуществляли 16 измерений и получали 4 величины τ и τ_h . Для каждого

воздействия проводился анализ 20 фотографий, полученных с экрана электронного микроскопа, с учетом увеличения микроскопа и, следовательно, 80 (в дальнейшем – «а») величин толщин барьеров.



Примечания

А – альвеола

К – капилляр

АГБ – аэрогематический барьер

Рисунок 3.4.4.1 – Пример размещения трафарета для определения толщин биологических барьеров посредством случайно размещенных линий конечной длины

Среднюю арифметическую толщину, по которой оценивают массу ткани, находящейся между единицами площади наружной и внутренней поверхностей биологических тканевых барьеров, вычисляли по формуле (1).

$$\tau = (l \times P) / 2 (n_i + n_e),$$

(1)

где l – расстояние между конечными точками измерительной линии;

P – число конечных точек измерительных линий, расположенных на измеряемом барьере;

n_i – количество пересечений измерительных линий с внутренней поверхностью барьера;

n_e – количество пересечений измерительных линий с наружной поверхностью барьера.

Средняя гармоническая толщина барьера – τ_h – представляет собой общую эффективную толщину изучаемой структуры с учетом сопротивления диффузии: поток газов через слой ткани в каждой точке тканевой структуры обратно пропорционален толщине в этом месте, т.е. он непосредственно связан со средней или общей диффузионной проводимостью барьера; τ_h^{-1} является средним значением величины, обратной величине толщины. Среднюю гармоническую толщину определяли на тех же микрофотографиях, что и среднюю арифметическую, по принципу, описанному Вейбелем.

Сумму поверхностей митохондрий в единице объема ткани легких и сердца оценивали в соответствии с принципами стереологии в 130-150 единицах объема тканей при каждом изучаемом воздействии (рисунок 3.4.4.2).

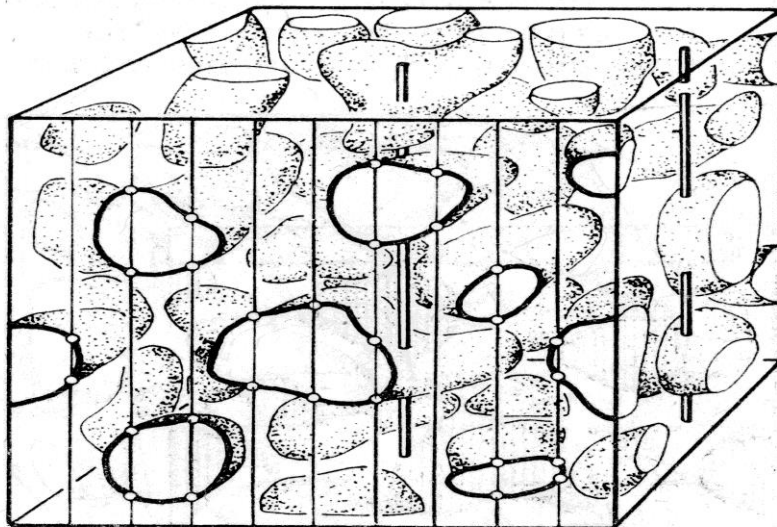


Рисунок 3.4.4.2 – Определение плотности поверхностей путем подсчета пересечений поверхностей тест-линиями

Плотность поверхностей рассчитывали по формуле (2).

$$S_{V1} = S_1 / V_T,$$

(2)

где S_{V1} – плотность поверхностей;

S_1 – суммарная поверхность исследуемых структур;

V_T – тест-объем.

Поверхность этих структур предстает на срезах в виде контура поперечных сечений соответствующих структур. Суммарная длина контуров на единицу площади среза пропорциональна плотности поверхностей, поскольку отражает густоту размещения поверхностей структур в единице объема. Если прямую тест-линию постоянной длины расположить в любом месте ткани, она пересечет поверхность структур, следовательно, число пересечений тест-линии с поверхностью структур будет пропорционально. Была выведена следующая формула (3).

$$S_{VI} = 2 N_1 / L_T = 2 N_{L1},$$

(3)

где S_{VI} – плотность поверхностей;

N_1 – число пересечений тест-линии с поверхностью структур;

L_T – прямая тест-линия постоянной длины.

Так как плотность поверхностей S_{VI} представлена на срезе пропорциональной ей «плотностью контуров», тест-линию можно помещать на срезе в любом месте, а N_{L1} можно получить простым подсчетом пересечений тест-линией контуров поверхности.

Объемную плотность структур (V_v) определяли как процент от объема цитоплазмы, поверхностную плотность структур мембран (S_v) вычисляли в мкм^2 в 1 мкм^3 объема цитоплазмы.

Суммарную поверхность соответствующих структур в данном объеме находят по формуле (4).

$$S_{i \text{ tot}} = S_{VI} \times V,$$

(4)

где $S_{i \text{ tot}}$ – суммарная поверхность соответствующих структур;

S_{VI} – плотность поверхностей;

V – объём.

Остальные морфометрические параметры определяли с помощью компьютерной программы для морфометрических подсчетов Image Tool Version 3 (США) на 130–150 полях для каждого воздействия.

3.5. Цитохимический анализ функции митохондрий

Цитохимический анализ основывался на изучении степени активности основных ферментов, которые катализируют аэробный и анаэробный обмены клетки – СДГ и ЛДГ (метод Пирса, 1957г. в модификации Р.П. Нарциссова, 1986). В качестве материала исследования использовали цельную периферическую кровь. Объектом исследования являлись лимфоциты [86].

Метод основан на способности нитротетразолия фиолетового в процессе его ферментативной реакции образовывать нерастворимые в воде гранулы формазана, число которых можно было определить в каждой клетке. Реакции проводились на мазках крови, которые были приготовлены на обезжиренных предметных стёклах. Мазки фиксировали 60% раствором ацетона при комнатной температуре в течение 30 с. Ополаскивали дистиллированной водой 3-5 с и высушивали на воздухе. Инкубировали в инкубационной среде при 37°C в течение 60 мин. Промывали проточной водой 1 мин, ополаскивали дистиллированной водой 3-5 с. Докрашивали красителем метиловым зеленым в течение 5-10 мин. Промывали проточной водой и высушивали на воздухе. Для предотвращения растворения формазана в иммерсионном масле мазки дополнительно фиксировали парами формалина (40% раствор формальдегида) в течение 30 мин.

В участках локализации ЛДГ и СДГ в лимфоцитах отмечалось окрашивание с отложением гранул диформазана в цитоплазме, ядра окрашивались в красный цвет. Подсчет гранул диформазана производили в 100 лимфоцитах по методике Нахласа и соавт. в модификации Р.П. Нарциссова. Затем по формуле, предложенной L. Kaplow (1955) в модификации G. Astaldi и L. Verga (1957) клетки дифференцировали по указанному принципу, что отражало соотношение популяций лимфоцитов с различной активностью фермента и высчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) по формуле (1).

$$СЦК=1\cdot a+2\cdot б+3\cdot в+4\cdot з/100,$$

(1)

где $СЦК$ – средний цитохимический коэффициент, усл. ед;

$a, б, в, з$ – число подсчитанных лимфоцитов с определенным количеством гранул диформаза;на;

1, 2, 3, 4 – коэффициенты, соответствующие количеству гранул диформаза в клетке (1 – до 10 гранул, 2 – до 20 гранул, 3 – до 30 гранул, 4 – до 40 гранул и выше);

100 – общее количество лимфоцитов.

В основе этого метода лежало распределение всех клеточных элементов по группам в зависимости от интенсивности окраски и количества выявляемого в клетке цитохимически активного вещества, являющегося продуктом цитохимической реакции. К нулевой группе относили клетки без гранул. В первую группу включали клетки низкой степени активности, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы (степень "1"). Ко второй группе относили клетки средней степени активности, то есть те, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 26–70% (степень "2"). К третьей группе относили клетки высокой степени активности, то есть заполненные гранулами на 71-100% независимо от того, контролировалось ядро или нет (степень "3"), кроме того, к этой степени относили клетки, из которых наблюдался выход гранул.

Для компьютерной морфометрии мазки после проведения цитохимической реакции способом, описанным выше, заключали под покровные стекла (для этого использовали разогретый глицерин-желатиновый раствор). Оценку результатов проводили под светооптическим микроскопом (увеличение 10-15×90, масляная иммерсия). Для компьютерного морфометрического анализа полученных цитохимических показателей используется аппаратное и программное обеспечение пакета программ "Видео-Тест 4,0 Авто" (морфология) (С.-Пб, 2000, ООО "Иста-Видеотест"), которая позволяла определять среднюю оптическую

плотность, отражающую уровень изучаемых веществ в клетках по методу В.С. Сухорукова, Е.В. Тозлиян).

3.6. Статистическая обработка результатов исследования.

Анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере с использованием пакета лицензионных программ "Statistica", "Microsoft Excel" [87,88]. Данные, полученные в ходе исследования, вводились в программу компьютера и проводился расчет следующих статистических показателей:

- М-средняя арифметическая для каждого вариационного ряда;
- доверительных интервалов для средних значений;
- коэффициентов асимметрии;
- m-ошибки средней арифметической;
- критериев согласия для определения нормальности распределения данных;
- корреляционных матриц;
- коэффициентов эксцессии и асцессии;
- t-аргумент (Стьюдента) или нормированное отклонение по общепринятым равенствам.

Методами регрессионного анализа была определена зависимость между различными параметрами, проанализирована частота возникновения патологии респираторного отдела легких у обследованных.

Для характеристики интервала индивидуальной нормы использовался метод дисперсионного анализа для расчета наименьшей существенной разницы.

Применяемый комплекс алгоритмов, методов математической обработки материала исследований, программы и пакеты прикладных программ позволяли всесторонне изучить структуру базы данных, спланировать дальнейшее изучение проблемы.

ГЛАВА 4

КОМПЛЕКСНАЯ АНКЕТНАЯ СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

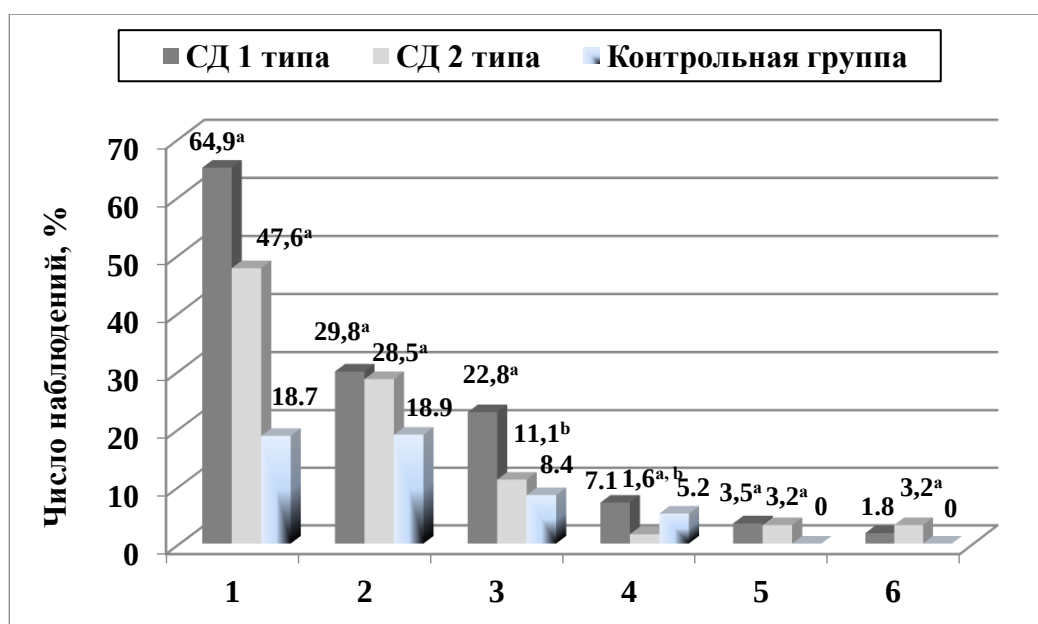
При изучении данного вопроса использовались опросники, являющиеся ценным инструментом в респираторной эпидемиологии, так как предикторами возможной патологии дыхательной системы при СД является наличие ключевых респираторных симптомов и их сочетание.

4.1. Особенности и компоненты алгоритмов, моделей построения скрининг-анкет в ранней диагностике заболеваний воздухоносных путей при сахарном диабете

Согласно проведенному изучению вербальной множественной описательной шкалы кашля, установлено, что в группе пациентов с СД 1 и 2 типов дневной кашель беспокоил опрашиваемых в 4,1 и 3,3 раз чаще при сравнении с контрольной группой, соответственно. Одно- или двукратные короткие приступы кашля в 1,5 и 1,6 раза чаще диагностировали в группе с СД 1 и 2 типа, соответственно, при сопоставлении результатов с данными анкетирруемых практически здоровых лиц. Согласно вербальной шкалы кашля у пациентов с СД 1 типа обнаружено более чем в 2,6 и в 1,8 раз чаще двукратные короткие приступы дневного кашля, чем в контрольной группе и опрошенных с СД 2 типа, соответственно.

Частые приступы дневного кашля, которые не влияли на жизнедеятельность беспокоили пациентов с СД 2 типа в 4 и 3 раза меньше при верификации данного признака у пациентов с СД 1 типа и практически здоровых лиц, соответственно. В

результате мониторинга дневного кашля, приступы кашля, нарушающие жизнедеятельность в 2 раза чаще выявлялись при СД 1 и 2 типа нежели в контрольной группе, наличие кашля, препятствующего нормальной жизнедеятельности в 2 раза превалировало среди пациентов с СД 2 типа в отличие от контрольной группы, где данные признаки не были зафиксированы. (рисунок 4.1.1).



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

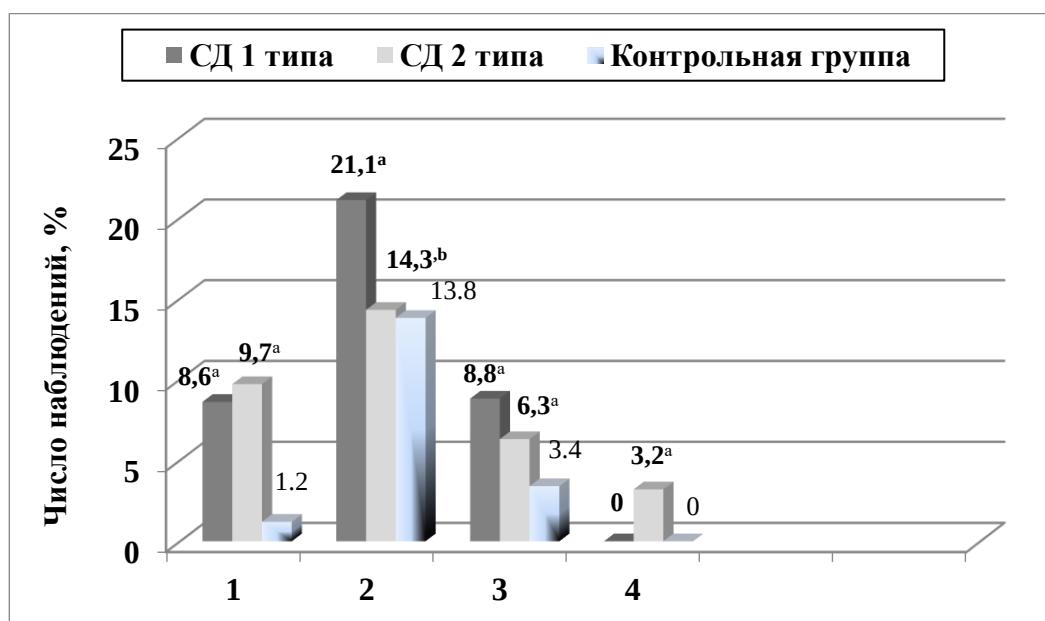
Примечания

- 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

Рисунок 4.1.1 – Мониторинг дневного кашля у исследуемых групп

Хотя в исследовании установлено статистически достоверное преобладание в 6 раз дневного кашля над ночным среди пациентов с СД, однако одно- или двукратные короткие приступы ночного кашля в 1,3 и 1,5 раза больше беспокоили

пациентов с СД 1 типа, чем пациентов с СД 2 типа и респондентов из контрольной группы. Стоит отметить, что трёхкратные и более короткие приступы ночного кашля в 2,5 и 2 раза преобладали у больных с СД 1 и 2 типа, чем у опрошенных из контрольной группы. В группе с СД 2 типа в 2 раза больше зафиксировано респондентов с частыми приступами кашля, которые не влияли на жизнедеятельность, при сравнении с пациентами с СД 1 типа и лицами контрольной группы (рисунок 4.1.2).



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

Рисунок 4.1.2 – Мониторинг ночного кашля у исследуемых групп

В патогенезе бронхиальной обструкции важное значение имеет нарушение слизиобразования. Гиперпродукция секрета, его застой и накопление в дыхательных путях усугубляет нарушение бронхиальной проходимости, поддерживает хронический инфекционный процесс [89]. По современным

представлениям процесс эвакуации секрета из респираторного тракта зависит от:

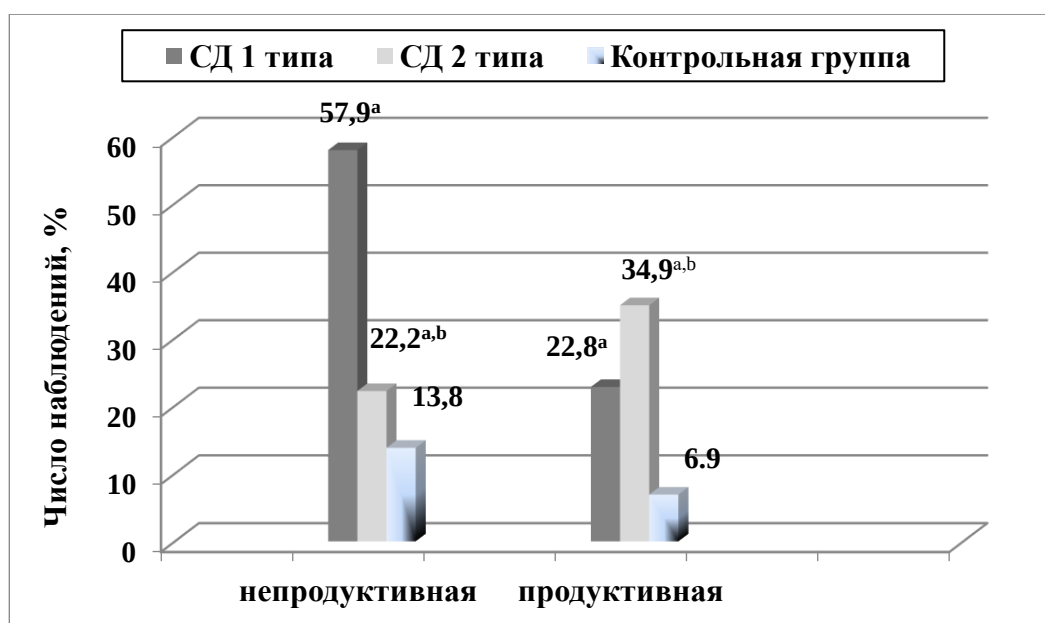
- 1) эффективности мукоцилиарного механизма;
- 2) реологических свойств бронхиального содержимого;
- 3) эффективности кашля;
- 4) состояния бронхиальной проходимости [90].

Анализируя основные характеристики кашля было выявлено статистически достоверно доминирующую в 2,4 и 4,1 раза непродуктивную экспекторацию 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, нежели у респондентов без диабета.

Кашель также является одним из самых характерных симптомов поражения респираторного тракта [91]. Механизм развития кашля связан с раздражением рецепторов блуждающего нерва, сконцентрированных в области рефлексогенных зон.

Причинами продуктивного кашля может быть нарушение МЦК вследствие гиперплазии слизистой бронхов под влиянием инфекционного, аллергического или иного воспаления; отек слизистой бронхиального дерева; повышенная секреция слизи; увеличение вязкости секрета; снижение образования сурфактанта; бронхоспазм; дискинезия бронхов, наконец, нарушение МЦК может быть вызвано сочетанием двух или более из этих факторов [566,567].

В группе с СД 1 типа установлено преобладание продуктивного кашля в 3,3 раза в отличие от контрольной группы, тогда как при СД 2 типа – в 1,7 и 5,5 раза при сравнении с исследуемыми с СД 1 типа и пациентами без диабета, соответственно (рисунок 4.1.3).



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

Рисунок 4.1.3 – Мониторинг экспекторации у исследуемых групп

Согласно многочисленным исследованиям, интенсивность кашля варьирует в зависимости от этиологического фактора, точки поражения респираторного тракта, периода заболевания, а также от индивидуальных особенностей организма [92].

Полученные в ходе эксперимента данные изучаются простейшим методом анализа категориальных (номинальных) переменных и эти результаты представляются в виде таблицы частот. В ходе обработки данных визуально-аналоговой шкалы кашля мы получили, что наибольшая интенсивность кашля в 1,4 раза была в промежутках до 20 мм при критерии нормальности Колмогорова-Смирнова (K-S) $d=0,15$, Лиллиефорса $p < 0,01$, Шапиро-Уилка (W)=0,89, $p=0,00016$, в группе наблюдаемых с СД 2 типа в отличие от опрошенных больных в группе с СД 1 типа и контрольной группе, тогда как при СД 1 типа – в 1,5 и 2,5 раза от 20 до 40 мм в отличие от опрошенных больных в группе с СД 2 типа и

контоле, соответственно, при К-S критерии $d=0,21$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,79$, $p=0,00000$.

Распределение и частота выявления различных значений интенсивности кашля в группах исследуемых представлено в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Распределение и частота выявления различной интенсивности кашля в исследуемых группах

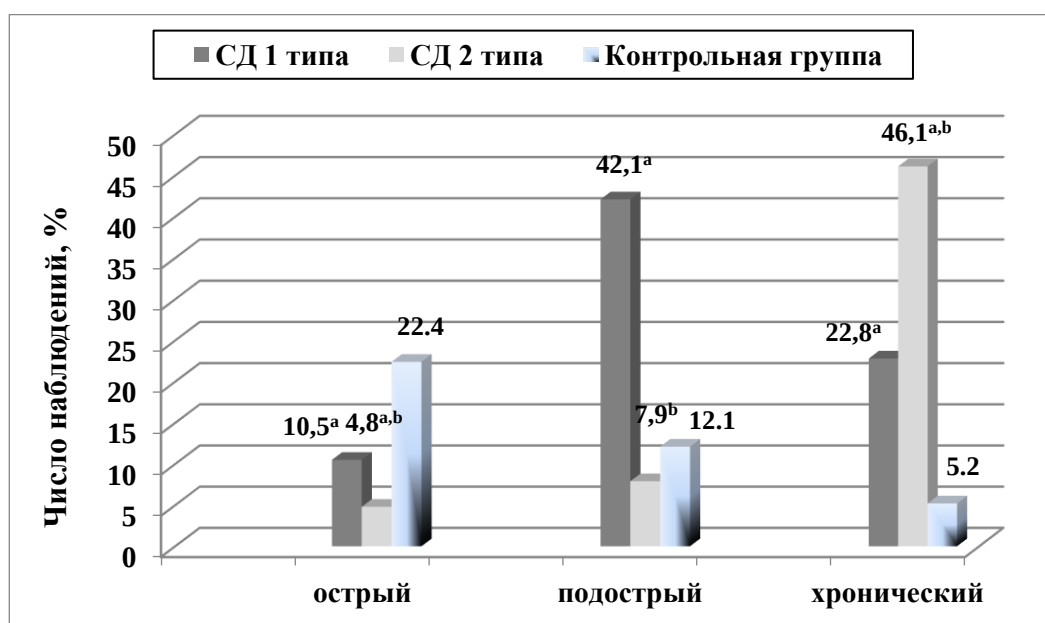
Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000	17	17	29,82456	29,8246
0,000000<x<=20,00000	13	30	22,80702	52,6316
20,00000<x<=40,00000	15 ^b	45	26,31579	78,9474
40,00000<x<=60,00000	10	55	17,54386	96,4912
60,00000<x<=80,00000	2	57	3,50877	100,0000
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000	27	27	42,85714	42,8571
0,000000<x<=20,00000	19 ^a	46	30,15873	73,0159
20,00000<x<=40,00000	10	56	15,87302	88,8889
40,00000<x<=60,00000	4	60	6,34921	95,2381
60,00000<x<=80,00000	3 ^b	63	4,76190	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000	35	35	60,34483	60,3448
0,000000<x<=20,00000	13	48	22,41379	82,7586
20,00000<x<=40,00000	6	54	10,34483	93,1034
40,00000<x<=60,00000	4	58	6,89655	100,0000

Примечания

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

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

Острый кашель как правило наблюдается при острой инфекции респираторного тракта. Согласно проведенному исследованию статистически достоверное превалирование острого кашля в 2,2 и 4,3 раз наблюдалось в контрольной группе при сравнении с показателями данного признака в группе пациентов с СД 1 и 2 типа, соответственно (рисунок 4.1.4).



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 – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений мониторинга кашля у больных СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа

Рисунок 4.1.4 – Видовая характеристика частоты развития продолжительности кашля в исследуемых группах

В некоторых случаях, непродуктивный кашель после разрешения инфекции верхних дыхательных путей может сохраняться значительный промежуток времени. В рекомендациях Американской коллегии специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians —

АССР) кашель после перенесенной острой инфекции респираторного тракта считается постинфекционным при его продолжительности 3-8 недель [93].

В группе анкетированных 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 (рисунок 4.1.4).

По данным зарубежной литературы хронический кашель, как единственная жалоба, отмечается в 10-38% случаев всех обращений к специалистам. Большая распространенность хронического ночного и непродуктивного кашля отмечена у женщин, что, возможно, объясняется повышенной чувствительностью кашлевых рецепторов. У пациентов с хроническим кашлем наблюдается повреждение эпителия дыхательных путей наряду с воспалительной инфильтрацией. Обнажение окончаний чувствительных нервов при повреждении эпителия может также способствовать усилению кашлевого рефлекса при воздействии экзогенных и эндогенных факторов.

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 (рисунок 4.1.4).

Для упрощения интерпретации характеристики кашля в совокупности исследования использован метод анализа главных компонент, предназначенный для решения задач по анализу многомерных данных. Были сформированы факторные оси в пространстве изучаемых признаков, которые позволили выделить и идентифицировать два фактора, объясняющих 93,7% дисперсии собственных значений, и оценить их факторные нагрузки.

Анализ показал, что первая факторная ось у пациентов с СД 1 и 2 типов наиболее сильно коррелирует с такими показателями как дневной кашель ($PCA=0,48$) и типом экспекторации ($PCA=0,57$). Стоит отметить, что у пациентов с СД 2 типа – первая факторная ось коррелирует с показателем продолжительности кашля ($PCA=0,51$).

Вышесказанное позволяет обозначить первую выделенную факторную ось как рефлекторный акт, направленный на освобождение дыхательных путей от патологического содержимого. Снижение способности эвакуировать патологическое бронхиальное содержимое, может быть обусловлено нарушением механики кашля, изменением реологических свойств мокроты в сторону увеличения ее вязкости и адгезивности.

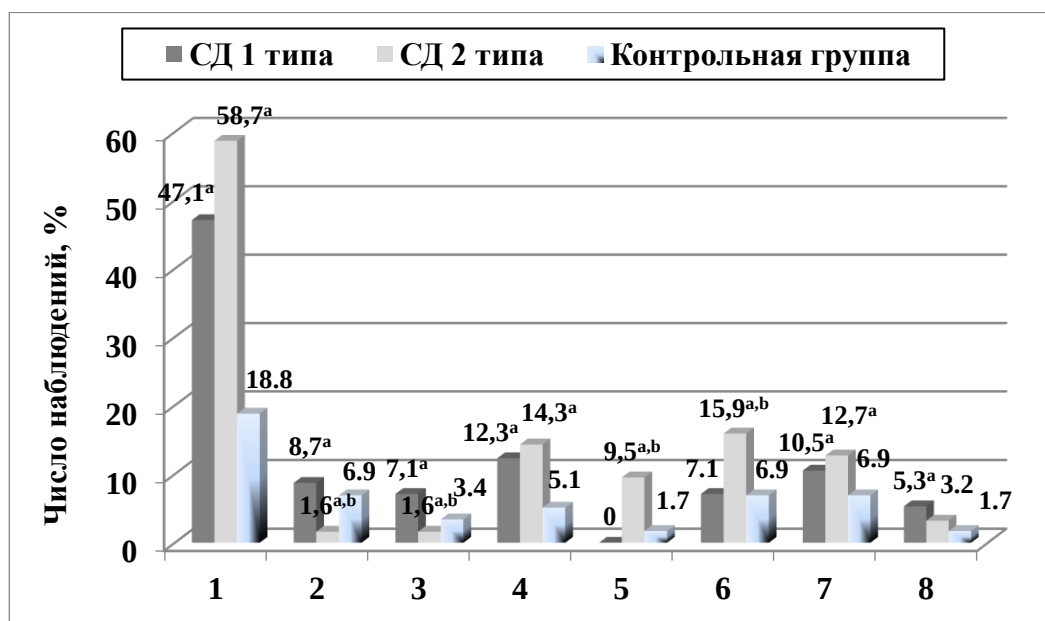
4.2 Особенности и компоненты алгоритмов, моделей построения скрининг-анкет в ранней диагностике поражения легочной ткани при сахарном диабете

Одышка является одной из наиболее частых причин обращения больного за медицинской помощью. По данным Фремингемского исследования, распространенность одышки в общей популяции населения в зависимости от пола и возраста (изучались лица 37 – 70 лет) составляет от 6 до 27% [568].

I этап. Количественная и качественная оценка одышки и физической работоспособности у анкетированных лиц

Соответственно проведенным опросам, чувство одышки статистически достоверно в 1,5 и 4,1 раз чаще беспокоило пациентов с СД 2 типа по отношению к больным с СД 1 типа и контрольной группы. Ощущение одышки в виде учащенного дыхания, в 5 и 4 раза реже доставляло беспокойство респондентам с СД 2 типа, чем наблюдаемым с СД 1 типа и лицам без диабета, соответственно; ощущение 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; в виде поверхностного дыхания в 2,3 и 3 раз реже доставляло беспокойство лицам без диабета, по сравнению с больными с СД 1 и 2 типов, соответственно; чувства 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; нехватки воздуха при СД 2 типа в 2,5 раза превышало показатель у анкетированных с СД 1 типа и лиц контрольной группы; сдавления в груди и тяжёлого дыхания в 2 и 3 раза реже проявлялось у

опрошенных в контрольной группе по отношению к пациентам с СД 1 и 2 типа, соответственно (рисунок 4.2.1).



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

Рисунок 4.2.1 – Видовая характеристика частоты развития респираторных ощущений одышки в исследуемых группах

Таким образом, на основании проведенной скрининг-диагностики установлена высокая распространённость респираторных показателей одышки среди пациентов с СД в отличие от респондентов контрольной группы. Использованный комплекс характеристик ощущений одышки позволил со статистически значимой достоверностью установить доклинические нарушения со стороны лёгких при нарушениях углеводного обмена.

II этап. Оценка физической работоспособности у анкетированных по данным теста с 6-минутной ходьбой

В результате анкетирования, было установлено, что очень лёгкая одышка в 2,6 раза чаще наблюдалась в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и в 1,8 раз – чем в контрольной группе (K-S $d=0,26$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,79$, $p=0,000$). Лёгкая одышка в 4 раза чаще регистрировалась в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и в 8 раз – чем в контрольной группе и в 2 раза чаще при СД 1 типа при сравнении с лицами без СД (K-S $d=0,16$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,82$, $p=0,001$). Отчасти тяжёлая одышка в 2,5 раза чаще зафиксирована при СД 1 типа при сравнении с пациентами с СД 2 типа и в 5 и 2 раза чаще при сравнении с контрольной группой соответственно (K-S $d=0,21$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,73$, $p=0,004$). Очень тяжелая (почти максимальная) одышка в 3 раза чаще беспокоила респондентов с СД 1 типа при сравнении с группой с СД 2 типа и практически здоровыми лицами (K-S $d=0,16$, Лиллиефорса $p<0,20$, $W=0,70$, $p=0,000$).

При анкетировании пациентов по шкале Борга после проведения нагрузочного теста с ходьбой было установлено увеличение частоты одышки в виде умеренной – в 1,7 раза, тяжёлой – в 4 раза и очень тяжелой (почти максимальной) – в 1,7 раза и появление максимальной одышки у 2 наблюдаемых с СД 1 типа (K-S $d=0,28$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,70$, $p=0,000$). В группе больных с СД 2 типа выявлено нарастание численности анкетлируемых с очень легкой (едва заметной) одышкой в 1,5 раза, и с тяжёлой, очень тяжёлой, максимальной – в 2,4 раза (K-S $d=0,23$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,69$, $p=0,000$). В контрольной группе увеличивалась частота тяжёлой одышки в 1,3 раза (K-S $d=0,17$ Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,50$, $p=0,000$).

В результате, было установлено, что после нагрузочного теста очень лёгкая и лёгкая одышка регистрировалась в 2,7 и 2 раза чаще у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой и анкетлируемых с СД 1 типа, соответственно. Умеренная одышка – в 2,5 раз чаще в группе с СД 1 и 2 типов, чем в группе без СД. Тяжёлая одышка наблюдалась в 2,5 и 5 раз чаще у больных с СД 2 типа при

сравнении с аналогичными показателями в группе с СД 1 типа и контроле. Очень тяжёлая и максимальная одышка регистрировалась в 7 и 3,5 раза чаще при СД 1 типа при сравнении с показателями при СД 2 типа и в контрольной группе соответственно (K-S $d=0,34$, Лиллиефорса $p<0,01$, W=0,79, $p=0,000$).

Распределение и частота выявления различных значений рейтинга категорий одышки по шкале Борга до и после проведения 6-MWD теста в исследуемых группах пациентов представлено в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Распределение и частота выявления различных значений рейтинга категорий одышки по шкале Борга до проведения теста с 6-минутной ходьбой в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа								
Интервал распределения	Частота		Кумул. частота		Процент		Кумул.%	
	до	после	до	после	до	после	до	после
0	28	28	28	28	49,1	49,1	49,1	49,1
0,5	6	-	34	-	10,5	-	59,6	-
1	5	-	39	-	8,8	-	68,4	-
2	2	3	41	31	3,5	5,3	71,9	54,4
3	3	5	44	36	5,3	8,7	77,2	63,2
4	5	3	49	39	8,8	5,3	85,9	68,4
5	2	2	51	41	3,5	3,5	89,5	71,9
6	1	4	52	45	1,8	7,1	91,2	78,9
7	1	1	53	46	1,8	1,8	92,9	80,7
8	1	4	54	50	1,8	7,1	94,7	87,7
9	3	5	57	55	5,3	8,8	100,0	96,5
10	-	2	-	57	-	3,5	-	100,0

Продолжение таблицы 4.2.1

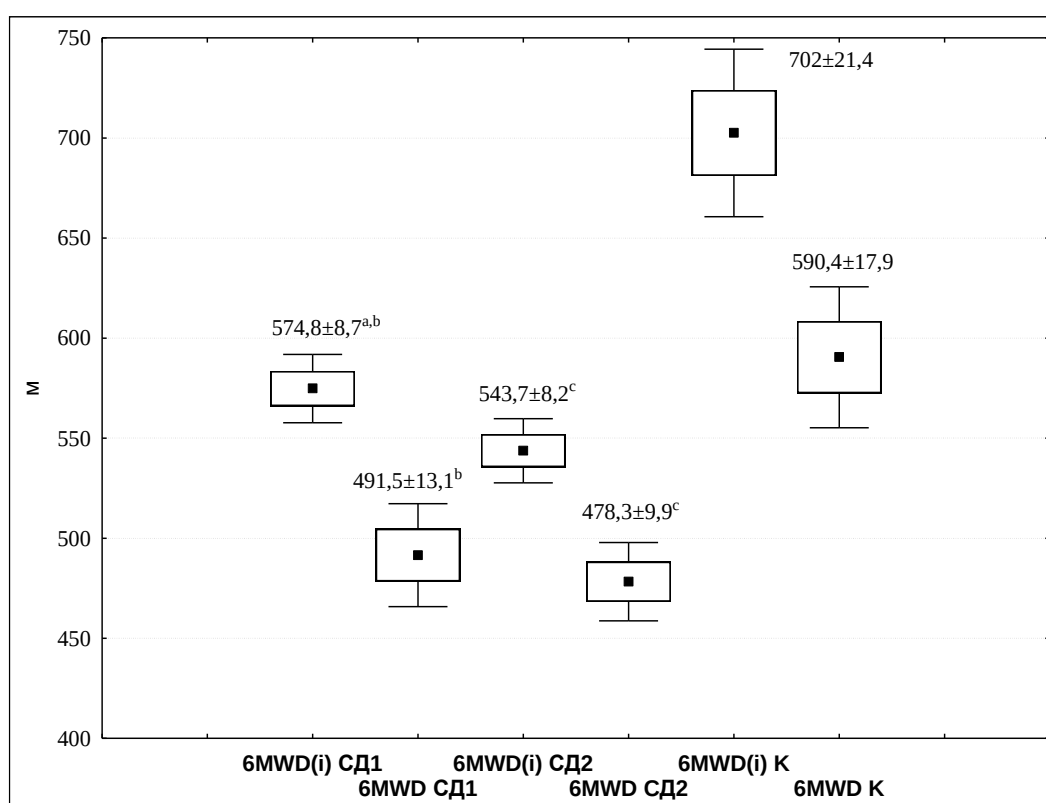
Группа пациентов с СД 2 типа								
Интервал распределения	Частота		Кумул. частота		Процент		Кумул. %	
	до	после	до	после	до	после	до	после
0	26	11	26	11	41,3	17,5	41,3	17,5
0,5	6	9	32	20	9,5	14,3	50,8	31,7
1	13 ^a	19	45	39	20,6	30,2	71,4	61,9
2	8 ^a	6	53	45	12,7	9,5	84,1	71,4
3	3	5	56	50	4,8	7,9	88,9	79,4
4	2	1	58	51	3,2	1,6	92,1	80,9
5	1	5	59	56	1,6	7,9	93,7	88,9
6	1	2	60	58	1,6	3,2	95,2	92,1
7	1	4	61	62	1,6	6,3	96,8	98,4
8	1	-	62	-	1,6	-	98,4	-
9	1	-	63	-	1,6	-	100,0	-
10	-	1	-	63	-	1,6	-	100,0
Контрольная группа								
Интервал распределения	Частота		Кумул. частота		Процент		Кумул. %	
	до	после	до	после	до	после	до	после
0	30	20	30	20	67,2	50,0	67,2	50,0
0,5	12 ^b	9	51	38	20,7	15,5	87,9	65,5
1	4	7	55	45	6,9	12,1	94,8	77,6
2	1	2	56	47	1,7	3,4	96,6	81,1
3	1	1	57	48	1,7	1,7	100,0	82,8

Примечания

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

Исходно перед проведением ходового теста, SpO_2 в группе с СД 1 типа составила $97,1 \pm 5,1\%$, после проведения 6-MWD теста – $8,51 \pm 7,3\%$, с СД 2 типа – $95 \pm 8,2\%$ и $82,0 \pm 6,7\%$, в контрольной группе – $98 \pm 3,4\%$ и $97,3 \pm 2,5\%$ соответственно.

Уровень толерантности в физической нагрузке в группе пациентов с СД 1 типа на 13,2% превышал показатели у пациентов с СД 2 типа, и был достоверно ниже на 83,3% при сравнении с должными показателями. У больных с СД 2 типа, уровень толерантности в физической нагрузке был достоверно ниже на 65,4% при сравнении с нормативными значениями (рисунок 4.2.2).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов с СД 1 типа при сравнении с СД 2 типа
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов с СД 1 типа при сравнении с контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня толерантности к физической нагрузке у пациентов с СД 2 типа при сравнении с контрольной группой

6MWD(i) при СД1/6MWD(i) при СД2: t -знач.=2,60; $p=0,014$; F -отн.дисп=1,02
 6MWD при СД1/6MWD при СД2: t -знач.=0,81; $p=0,41$; F -отн.дисп=1,56
 6MWD(i) при СД1/6MWD(i) в контр.гр.: t -знач.=5,86; $p=0,000000$; F -отн.дисп=5,07
 6MWD при СД1/6MWD в контр.гр.: t -знач.=4,53; $p=0,000016$; F -отн.дисп=1,57
 6MWD(i) при СД2/6MWD(i) в контр.гр.: t -знач.=7,61; $p=0,0000$; F -отн.дисп=5,21
 6MWD при СД2/6MWD в контр.гр.: t -знач.=5,78; $p=0,00000$; F -отн.дисп=2,47

Рисунок 4.2.2 – Уровень толерантности к физической нагрузке у обследованных лиц

Анализ метода главных компонент показал, что вторая факторная ось у пациентов с СД 1 и 2 типов коррелирует с ощущением одышки у 29 (50,9%) и 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.

Таким образом, результаты анкетирования показали, что респираторные симптомы, такие как кашель и одышка в опрошенной категории имеют распространенный характер и их частота встречаемости увеличивается с возрастом ($r^2 = 0,5$, $r = 0,89$, $p<0,001$) и уровнем гликемии – в группе с СД 1 типа ($r^2 = 0,1$, $r = 0,3$, $p<0,02$), среди опрошенных с СД 2 типа – ($r^2 = 0,4$, $r = 0,73$, $p<0,001$). Установлено, что повышение уровня гликемии статистически достоверно влияет на снижение толерантности к физической нагрузке, в группе с СД 1 типа – $r^2 = 0,3$, $r = -0,33$, $p<0,01$, с СД 2 типа – $r^2 = 0,35$, $r = -0,68$, $p<0,02$.

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.

ГЛАВА 5

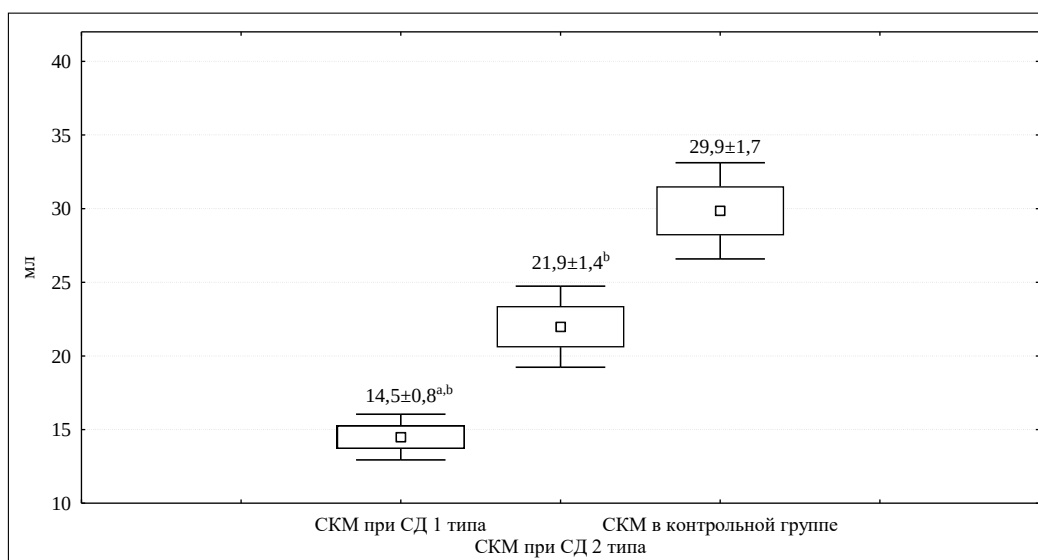
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗАЩИТНЫХ БАРЬЕРОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В последние годы предметом пристального внимания эндокринологов является проблема тяжелых, фармакотерапевтически неконтролируемых, резистентных к лечению заболеваний органов дыхания при СД, сопровождающихся высокой частотой инвалидизации и смертности больных [569,570,571]. Недостаточная эффективность лечения может быть ассоциирована с прогрессированием воспаления, ремоделированием дыхательных путей и возможными нарушениями механизмов защиты бронхолёгочной системы.

5.1. Характеристика цитологического состава трахеобронхиального секрета у больных с сахарным диабетом

Первое место в характеристике трахео-бронхиального секрета занимает его макроскопическая характеристика: суточная секреция, которая клинически выражается гиперкринией, дискринией, нарушением бронхиальной проходимости.

Нами было установлено, что суточное количество мокроты (СКМ) у больных с СД 1 типа было в 1,5 раза меньше по сравнению с группой пациентов с СД 2 типа и в 2,06 раза – по сравнению с контрольной группой, а у пациентов с СД 2 типа в 1,4 раза меньше по сравнению с контрольной группой (рисунок 5.1.1).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня суточного количества мокроты у пациентов с СД 1 типа при сравнении с пациентами с СД 2 типа
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня суточного количества мокроты у пациентов с СД 1 и 2 типа при сравнении с контрольной группой

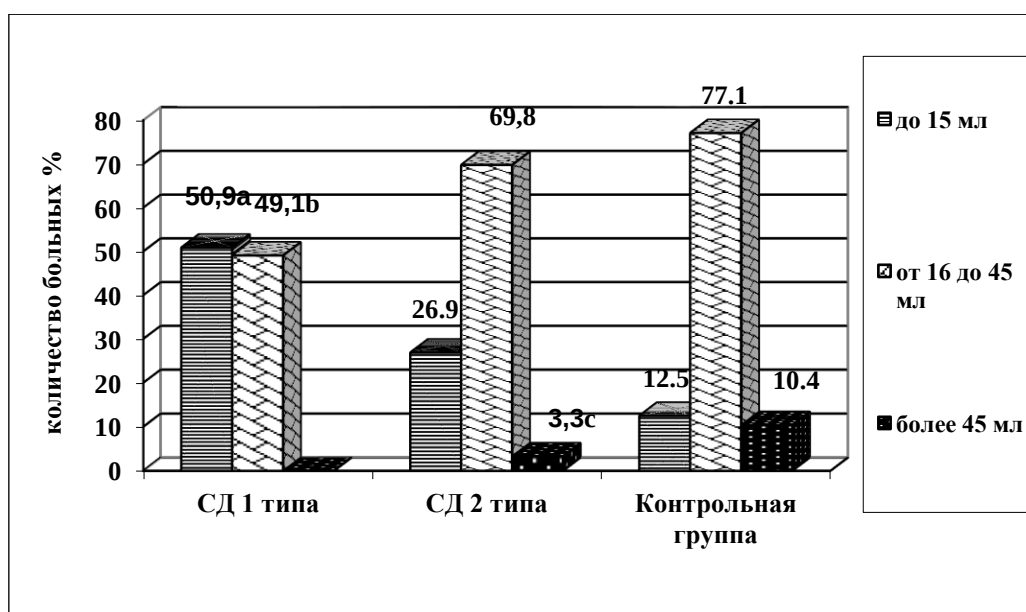
СКМ при СД1/СКМ при СД2: $t\text{-знач.} = -4,52$; $p = 0,000015$; $F\text{-отн.дисп} = 3,46$

СКМ при СД1/СКМ в контр.гр: $t\text{-знач.} = -8,74$; $p = 0,000000$; $F\text{-отн.дисп} = 3,72$

СКМ при СД2/СКМ в контр.гр: $t\text{-знач.} = -3,62$; $p = 0,0004$; $F\text{-отн.дисп} = 1,07$

Рисунок 5.1.1 – Уровень суточного количества мокроты
у обследованных лиц

При анализе частоты для СКМ, нами установлено, что количество СКМ в пределах до 15 мл у пациентов с СД 1 типа диагностировалось в 1,9 раз чаще по сравнению с группой пациентов с СД 1 типа и в 4 раза меньше при сравнении с контрольной группой. Содержание СКМ от 15 до 45 мл было в 1,4 и 1,5 раз меньше по сравнению с группой больных с СД 2 типа и здоровыми лицами, соответственно (рисунок 5.1.2).



Примечания

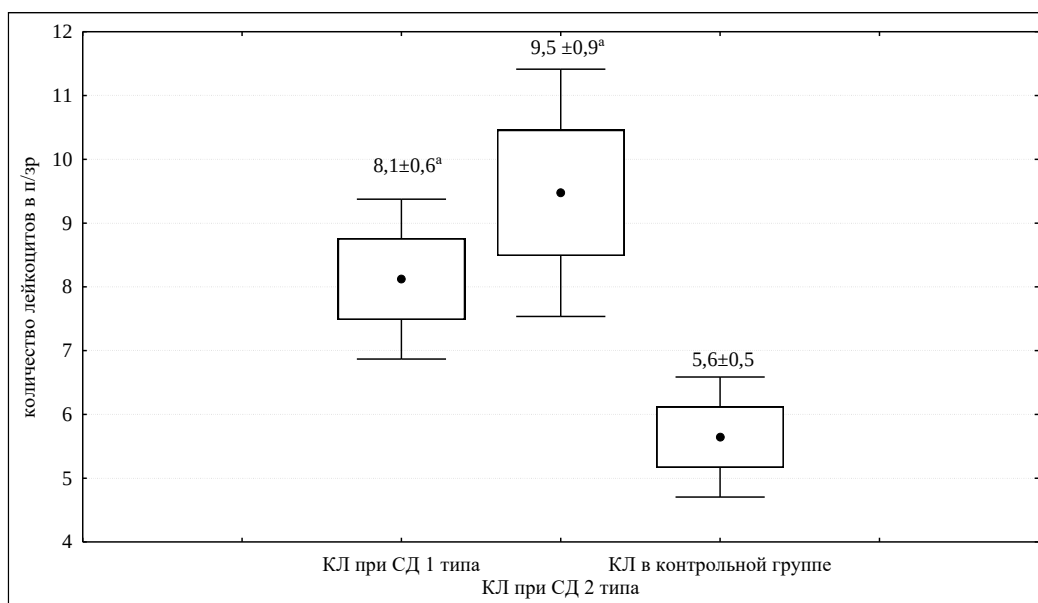
- 1) ^a – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий между суточным количеством мокроты до 15 мл у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой больных с СД 2 типа и контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий между суточным количеством мокроты от 16 до 45 мл у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой больных с СД 2 типа и контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между суточным количеством мокроты более 45 мл у пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой больных с СД 1 типа и контрольной группой

Рисунок 5.1.2 – Частота встречаемости (%) суточного количества мокроты у обследуемых пациентов

У исследуемых с СД 2 типа, частота встречаемости СКМ до 15 мл было в 2,2 раз больше по сравнению с контрольной группой, от 15 до 45 мл – в 1,1 раз ($p < 0,01$), более 45 мл – в 3,2 раз меньше ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами.

По данным данного анализа, мы выявили снижение СКМ у пациентов с СД, что может свидетельствовать о нарушении механизмов секреции или выведения трахеобронхиального секрета из воздухоносных путей.

Анализ цитологического состава трахеобронхиального секрета позволил выявить небольшое количество лейкоцитов у больных с СД в ранге малого содержания. Но и этот уровень в группе пациентов с СД 1 типа был в 1,5 раза, у больных с СД 2 типа – в 1,7 раза больше при сравнении с уровнем лейкоцитов у здоровых лиц (рисунок 5.1.3).

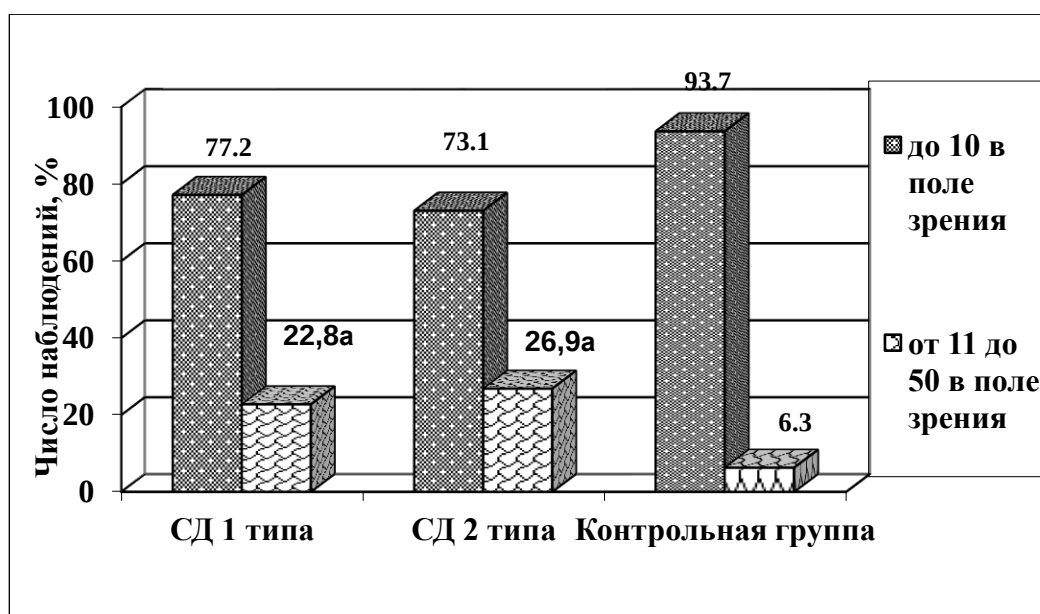


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность количества лейкоцитов у пациентов с СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) КЛ при СД1/КЛ в контр.гр.: $t\text{-знач.}=3,00$; $p=0,0033$; $F\text{-отн.дисп}=2,10$
- 3) КЛ при СД2/КЛ в контр.гр.: $t\text{-знач.}=3,16$; $p=0,0019$; $F\text{-отн.дисп}=5,56$

Рисунок 5.1.3 – Уровень количества лейкоцитов в исследуемых группах

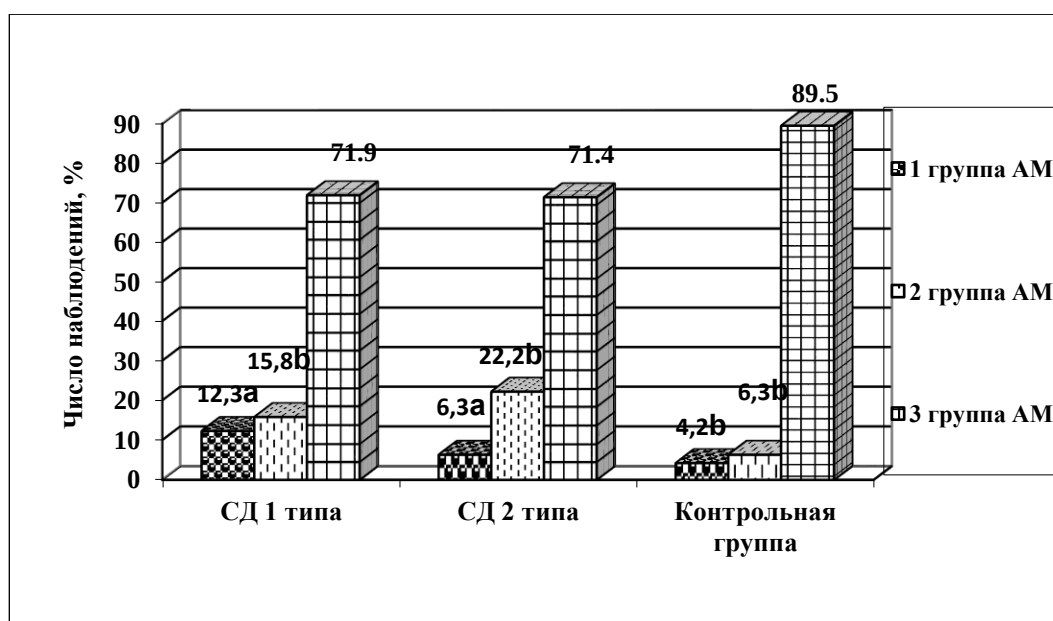
При анализе частоты встречаемости количества лейкоцитов в трахеобронхиальном секрете на уровне до 10 в поле зрения, у пациентов с СД 1 типа диагностировалось в 1,2 раза, у больных с СД 2 типа – в 1,3 раза меньше по сравнению с контрольной группой, а в пределах от 10 до 50 в поле зрения, в группе исследуемых с СД 1 типа было выявлено в 3,6 раз, а с СД 2 типа в 4,3 раза больше при сравнении со здоровыми лицами, $p < 0,05$. Содержание количества лейкоцитов более 50 в поле зрения не было диагностировано (рисунок 5.1.4).



Примечание – ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между количеством лейкоцитов от 11 до 50 в поле зрения у пациентов с СД 1 и 2 типов по сравнению с контрольной группой

Рисунок 5.1.4 – Частота встречаемости (%) лейкоцитов в трахеобронхиальном секрете у обследуемых пациентов

В нашем исследовании, количество АМ в нативных препаратах при подсчёте было разделено на несколько групп соответственно их частоты встречаемости в трахеобронхиальном секрете. Частота встречаемости единичного количества АМ в группе пациентов с СД 1 типа в 1,2 раза превышало аналогичное содержание у больных с СД 2 типа и в 5,8 раза по сравнению с показателями у здоровых лиц, при $p < 0,05$ Единичные скопления АМ в группе больных с СД 1 типа было в 3,5 раза меньше по сравнению с группой исследуемых с СД 2 типа и в 11,3 раза – по сравнению с контрольной группой, а у исследуемых с СД 2 типа в 3,2 раза меньше чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Большие скопления АМ у больных с СД 1 типа были в 21,3, а в группе с СД 2 типа в 14,2 раза меньше, чем в контрольной группе (рисунок 5.1.5).

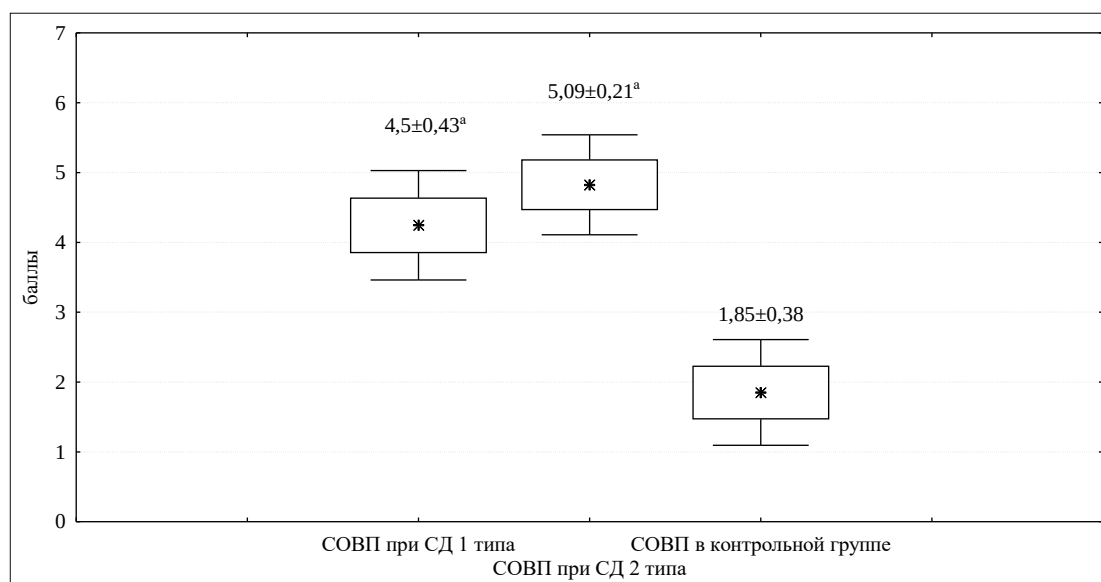


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между количеством альвеолярных макрофагов у больных с СД 1 типа по сравнению с группой больных с СД 2 типа и контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между количеством альвеолярных макрофагов у пациентов с СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой

Рисунок 5.1.5 – Частота встречаемости (%) альвеолярных макрофагов в трахеобронхиальном секрете в исследуемых группах

Анализируя степень остроты воспалительного процесса по данным нативного материала, нами было установлено, что данный показатель у больных с СД 1 типа в 2,5 раза, а у пациентов с СД 2 типа в 2,7 раза превосходил данное значение у здоровых лиц, но при этом не выходил за пределы подострого воспалительного процесса (рисунок 5.1.6).

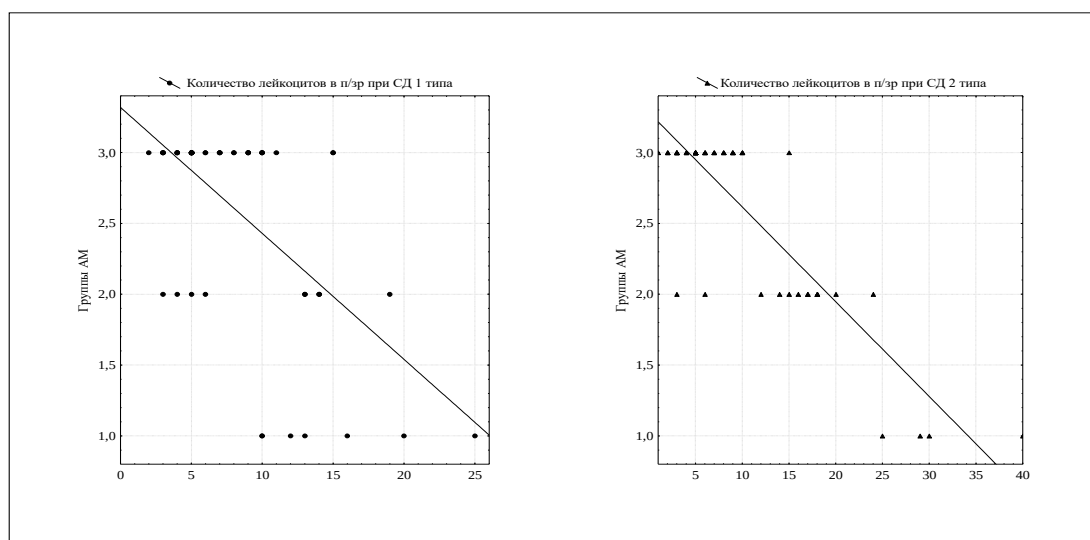


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий степени остроты воспалительного процесса у пациентов с СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) СОВП при СД1/СОВП в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 4,30$; $p = 0,00004$; $F\text{-отн.дисп} = 1,11$
- 3) СОВП при СД2/СОВП в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 5,52$; $p = 0,00000$; $F\text{-отн.дисп} = 1,20$

Рисунок 5.1.6 – Степень остроты воспалительного процесса в бронхо-легочной системе у обследованных больных и в контрольной группе

Учитывая проведенный анализ критерия нормальности для переменных количества лейкоцитов и АМ, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p < 0,01$ для обоих переменных, критерии $W = 0,96$ для количества лейкоцитов и $0,95$ – для количества АМ, корреляционный анализ у больных с СД 1 и 2 типа выявил статистически достоверную отрицательную корреляционную связь между количеством лейкоцитов и АМ, корреляционная зависимость представлена на рисунке 5.1.7.



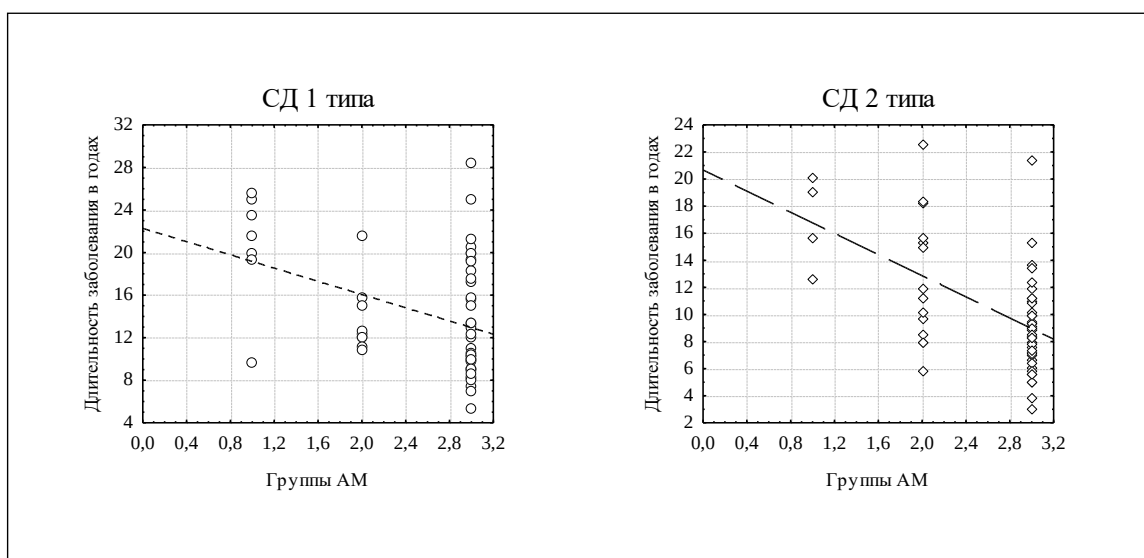
Примечания

- 1) Количество лейкоцитов при СД1 типа/Количество АМ при СД1 типа: $r^2=0,3728$; $r = -0,6106$;
 $p = 0,0000005$
- 2) Количество лейкоцитов при СД2 типа/Количество АМ при СД2 типа: $r^2=0,7655$; $r = -0,8749$;
 $p = 0,0006$

Рисунок 5.1.7 – Корреляция между количеством лейкоцитов и содержанием альвеолярных макрофагов в мокроте в исследуемых группах

Так как, значение множественного коэффициента детерминации отражает долю дисперсии результативного признака $r^2 = 0,37$ в группе пациентов с СД 1 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является умеренной, а в группе исследуемых с СД 2 типа – высокой, при $r^2 = 0,76$. Полученные данные подтверждают, что с развитием воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве нарушаются механизмы неспецифической защиты дыхательной системы у пациентов с СД.

Согласно исследованиям многих учёных [572,573], осложнения СД развиваются не только из-за гипергликемии, но и в связи с длительностью воздействия данного фактора на организм человека. Поэтому, мы изучили влияние длительности заболевания СД на факторы неспецифической защиты – количество АМ и в группе пациентов с СД 1 и 2 типов, получили статистически достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь (рисунок 5.1.8).



Примечания

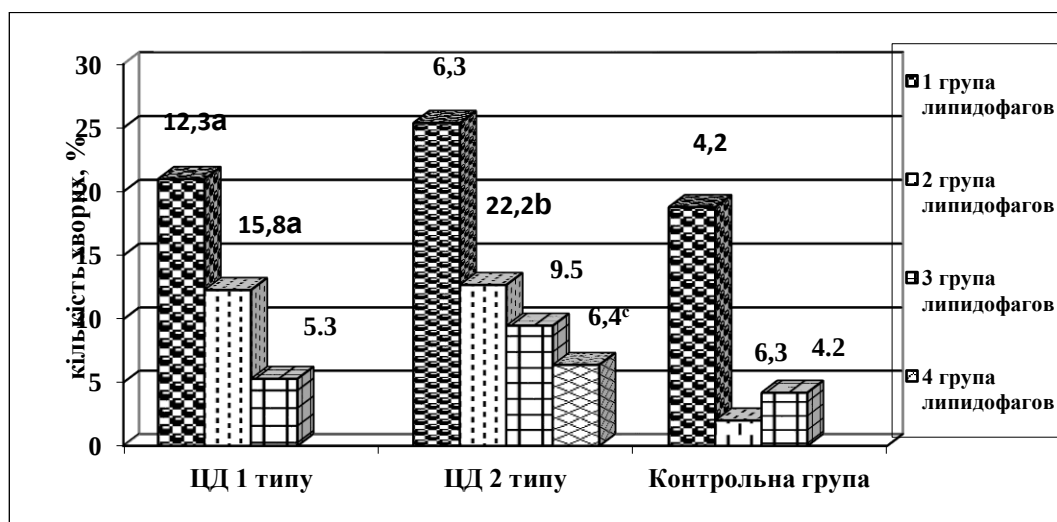
- 1) Длительность заболевания СД1 типа/Группы АМ при СД1 типа: $r^2 = 0,1547$; $r = -0,3933$; $p = 0,0025$
- 2) Длительность заболевания СД2 типа/Группы АМ при СД2 типа: $r^2 = 0,3011$; $r = -0,5488$; $p = 0,000003$.

Рисунок 5.1.8 – Корреляция между количеством альвеолярных макрофагов и длительностью заболевания в исследуемых группах

Изучив значение множественного коэффициента детерминации результативного признака, при $r^2 = 0,16$ в группе пациентов с СД 1 типа и $r^2 = 0,3$ в группе исследуемых с СД 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Полученные данные подтверждают, что не только развитие воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве, но и длительность заболевания диабетом, нарушают механизмы неспецифической защиты дыхательной системы у пациентов с СД.

В ходе нашего исследования, обращало на себя внимание присутствие липидофагов в трахеобронхиальном секрете у обследуемых с СД. Как известно, признаком обструктивного компонента в бронхах и бронхиолах, являются именно липидофаги. У пациентов с СД 1 типа частота встречаемости I группы была в 1,2 раза выше по сравнению с больными с СД 2 типа, III группы – в 2 раза меньше по сравнению с пациентами с СД 2 типа. У обследуемых с СД 2 типа частота встречаемости II группы регистрировалась в 1,7 раза чаще при сравнении с

контрольной группой, IV группы – в 4 раза чаще при сравнении с группой больных с СД 1 типа и с контрольной группой (рисунок 5.1.9)

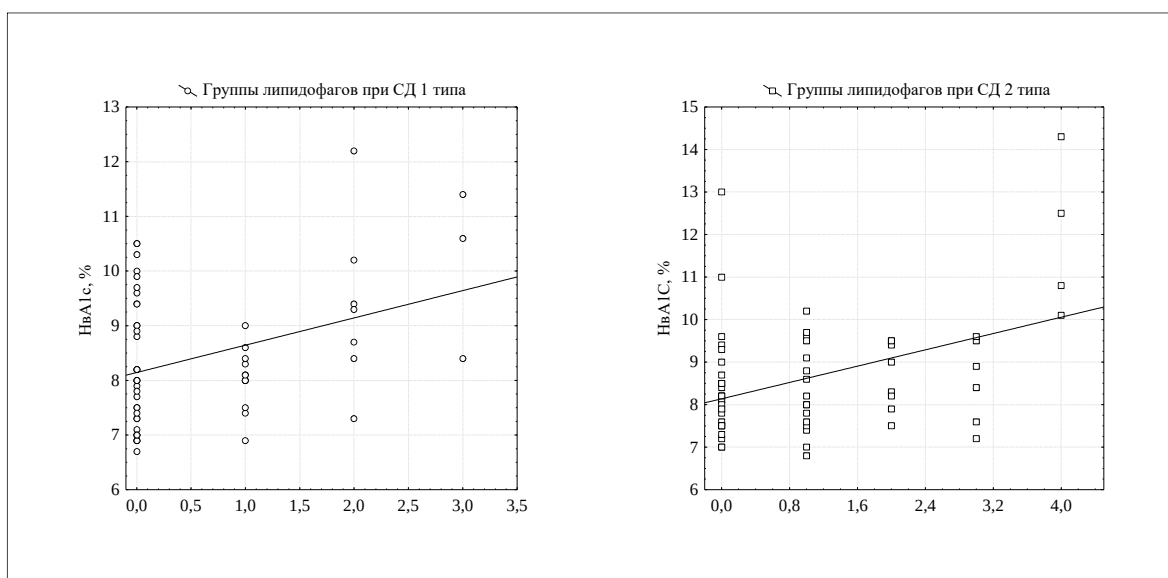


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между количеством липидофагов у больных с СД 1 типа по сравнению с группой больных с СД 2 типа и контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий между количеством липидофагов у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий между количеством липидофагов у пациентов с СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и контрольной группой

Рисунок 5.1.9 – Частота встречаемости (%) липидофагов в трахеобронхиальном секрете в исследуемых группах

При проведении статистического анализа, нами установлено, что на содержание липидофагов в трахеобронхиальном секрете оказывала негативное влияние степень компенсации углеводного обмена, что было подтверждено достоверной корреляционной взаимосвязью в группе обследуемых с СД 1 и 2 типа (рисунок 5.1.10).



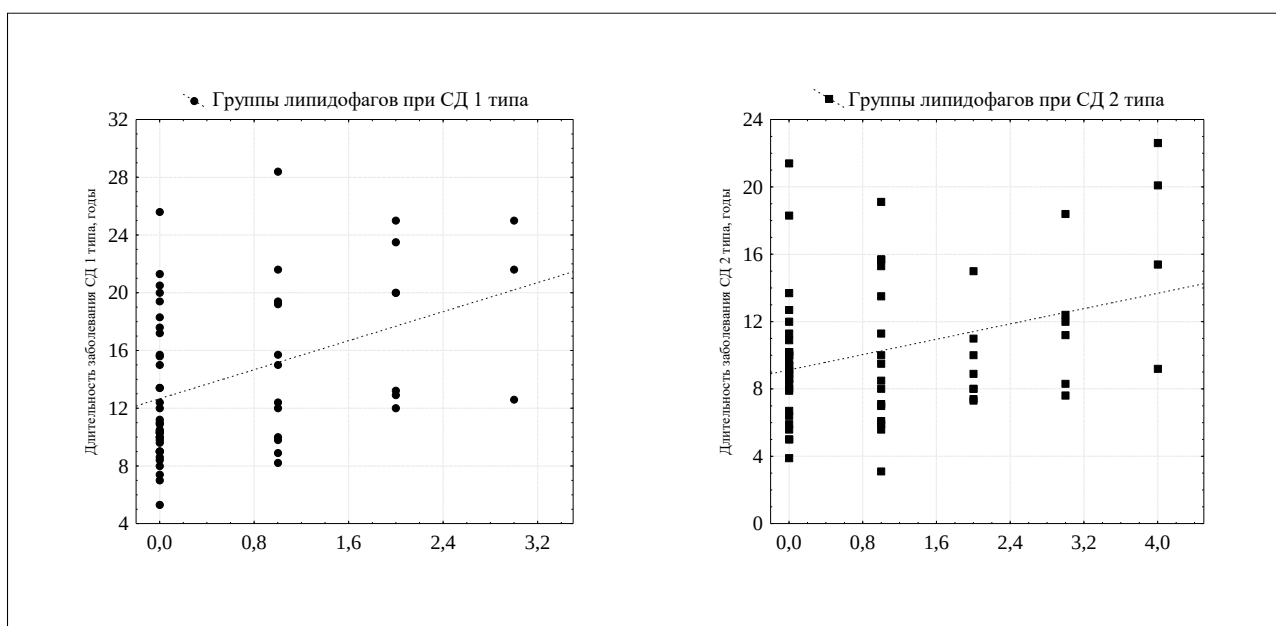
Примечания

- 1) НвА1с при СД1 типа/Уровень липидофагов при СД1 типа: $r^2 = 0,1303$; $r = 0,3609$; $p = 0,0058$
- 2) НвА1с при СД2 типа/Уровень липидофагов при СД2 типа: $r^2 = 0,1772$; $r = 0,4210$; $p = 0,0006$

Рисунок 5.1.10 – Корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и содержанием липидофагов у исследуемых групп

Учитывая значение множественного коэффициента детерминации $r^2 = 0,13$ в группе пациентов с СД 1 типа и $r^2 = 0,17$ в группе исследуемых с СД 2 типа можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Это свидетельствует о незначительном влиянии степени компенсации углеводного обмена на показатель обструкции.

Полученные данные позволили нам предположить, что негативное влияние на содержание липидофагов в откашливаемой мокроте может оказывать длительность заболевания СД. В результате анализа, была установлена статистически достоверная корреляционная связь между длительностью заболевания СД и содержанием липидофагов у больных с СД 1 и 2 типов (рисунок 5.1.11).



Примечания

1) Длительность заболевания при СД1 типа/Уровень липидофагов при СД1 типа: $r^2 = 0,1660$; $r = 0,4074$; $p = 0,0017$

2) Длительность заболевания при СД2 типа/Уровень липидофагов при СД2 типа: $r^2 = 0,1111$; $r = 0,3333$; $p = 0,0076$

Рисунок 5.1.11 – Корреляция между длительностью заболевания и содержанием липидофагов у исследуемых групп

Так как, значение множественного коэффициента детерминации отражает долю дисперсии результативного признака $r^2 = 0,16$ в группе пациентов с СД 1 типа и $r^2 = 0,11$ в группе исследуемых с СД 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что длительное воздействие гипергликемии способствует обструктивным процессам в воздухоносных путях, но при этом, не является главенствующим.

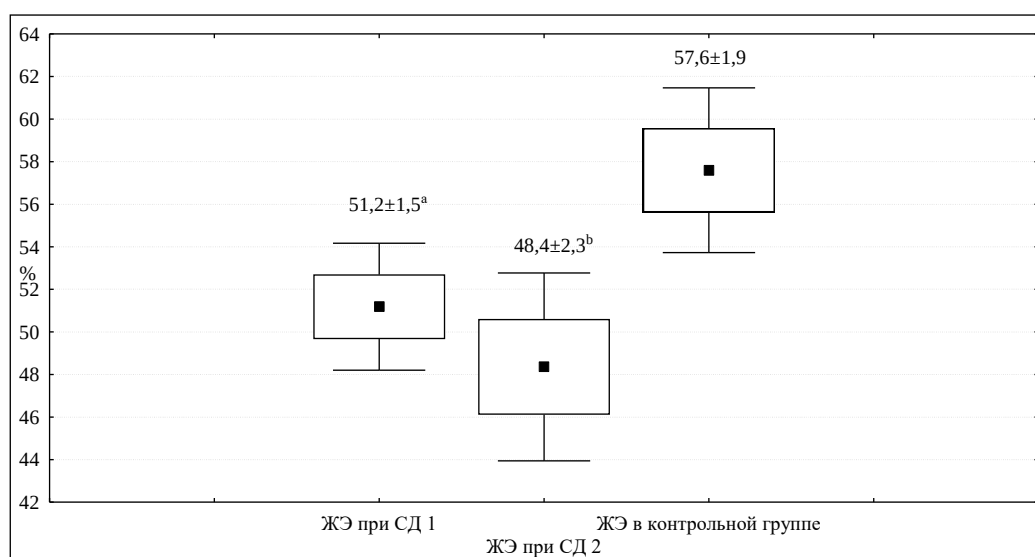
На основании полученных результатов, мы можем сделать вывод о том, что у пациентов с СД происходит нарушение продукции мокроты и повреждение механизмов выведения секрета из воздухоносных путей. Это может быть связано с поражением мукоцилиарной системы, что более выражено у пациентов с СД 1 типа. Данные изменения сопровождаются хроническим подострым

воспалительном процессом в трахео-бронхиальном дереве, который у исследуемых с СД 2 типа протекает активнее. Следует отметить, что воспалительный процесс в дыхательной системе протекает с нарушением компенсаторных механизмов у пациентов обеих групп с СД. Кроме этого, нами диагностировано повреждение клеточного звена местной защиты лёгких у обследуемых пациентов с СД, что приводит к нарушению фагоцитирующей активности в легочной ткани. Согласно нашим данным, влияние на эти процессы оказывает степень остроты воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве, а также длительность нарушений углеводного обмена.

5.2. Морфологические и биохимические показатели бронхоальвеолярного секрета: жизнеспособность и функциональная активность бронхоальвеолярных клеток

При исследовании клеточного состава жидкости БАЛ установлены изменения в системе местной защиты бронхов и легких. Последнее проявлялось изменением количественных показателей, метаболической и функциональной активностью клеток бронхоальвеолярного пространства.

В группе больных с СД 1 типа жизнеспособность эпителиоцитов (ЖЭ) бронхиального дерева была в 1,2 раз достоверно ниже при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе. У исследуемых с СД 2 типа зафиксированная ЖЭ в 1,3 раза ниже, чем в контрольной группе (рисунок 5.2.1).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 3) ЖЭ при СД 1 типа/ЖЭ при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = 1,032$, $p = 0,3$, $F\text{-отн.дисп} = 2,27$
- 4) ЖЭ при СД 1 типа/ЖЭ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 2,58$, $p = 0,010$, $F\text{-отн.дисп} = 1,61$
- 5) ЖЭ при СД 2 типа/ЖЭ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 3,06$, $p = 0,002$, $F\text{-отн.дисп} = 1,41$

Рисунок 5.2.1 – Жизнеспособность эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

При анализе полученных данных ЖЭ в группе исследуемых с СД 1 типа, при критерии нормальности К-S $d = 0,072$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,9573$, $p = 0,0073$, практически равнозначное распределение наблюдалось в интервалах до 51,7% у 23 (46,9%) больных и от 51,7% и более у 26 (53,1%) человек в отличие от группы пациентов в СД 2 типа, где критерий нормальности К-S соответствовал $d = 0,0077$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,9751$, $p = 0,0355$, при максимальном распределении показателя ЖЭ в интервале до 54,8% у 33 (64,7%) пациентов. В контрольной группе, при критерии нормальности К-S $d = 0,197$, $p > 0,10$; Лиллиефорса $p < 0,01$; $W = 0,885$, $p = 0,002$, высокая частота встречаемости

показателя ЖЭ была зафиксирована в интервале от 51,8% до 66,8% у 21 (44,7%) наблюдаемых.

Распределение и частота выявления различных значений ЖЭ жидкости БАЛ в исследуемых группах пациентов представлена в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 – Распределение и частота выявления различных значений жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
31,70000 $\leq$ x<41,70000	11	11	18,03279	18,0328
41,70000 $\leq$ x<51,70000	12 ^a	23	19,67213	37,7049
51,70000 $\leq$ x<61,70000	17	40	27,86885	65,5738
61,70000 $\leq$ x<71,70000	9	49	14,75410	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
14,80000 $\leq$ x<34,80000	10	10	16,39344	16,3934
34,80000 $\leq$ x<54,80000	23	33	37,70492	54,0984
54,80000 $\leq$ x<74,80000	15 ^b	48	24,59016	78,6885
74,80000 $\leq$ x<94,80000	3	51	4,91803	83,6066
94,80000 $\leq$ x<114,8000	0	51	0,00000	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
36,80000 $\leq$ x<51,80000	16	16	26,22951	26,2295

Продолжение таблицы 5.2.1.

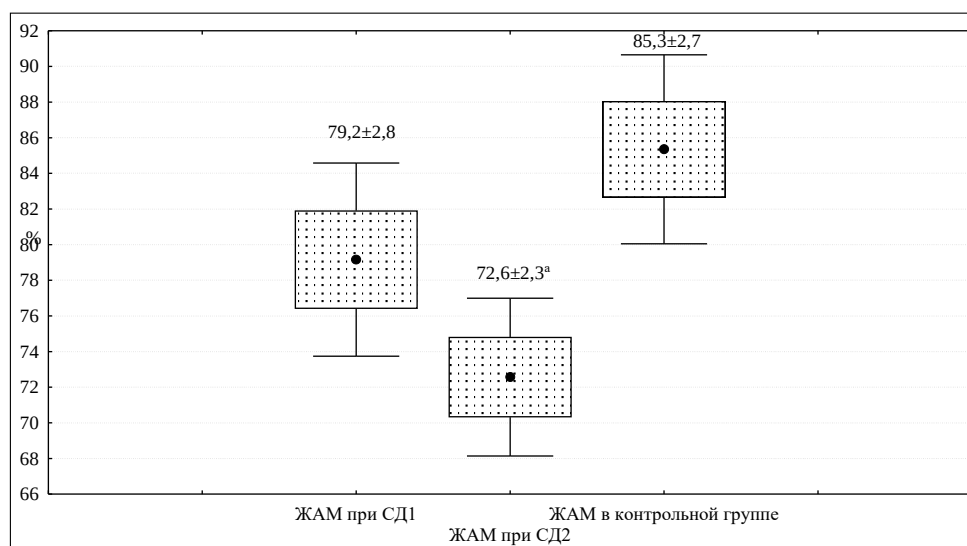
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
51,80000<=x<66,80000	21	37	34,42623	60,6557
66,80000<=x<81,80000	5	42	8,19672	68,8525
81,80000<=x<96,80000	5 ^c	47	8,19672	77,0492

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различной частоты выявления жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных частоты выявления жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа
- 3) ^c – $p < 0,01$ статистически достоверная разница между уровнем различных частоты выявления жизнеспособности эпителиоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в контрольной группе в сравнении с больными СД 1 и СД 2 типов

Среди активных факторов неспецифической защиты бронхо-легочной системы важное место занимают высокодифференцированные клетки легких – АМ [574]. Способность АМ поглощать чужеродный материал тесно связана с их жизнеспособностью и является одним из показателей их функционального состояния [575].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что жизнеспособность АМ (ЖАМ) у больных с СД 1 типа была ниже показателей в группе с СД 2 типа и контрольной группе в 1,09 и 1,1 раз соответственно. У пациентов с СД 2 типа, констатировано статистически достоверное снижение ЖАМ в 1,4 раза при сравнении с контрольной группой (рисунок 5.2.2).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ЖАМ при СД 1 типа/ЖАМ при СД 2 типа: t -знач. = 1,85, $p = 0,06$, F -отн.дисп = 1,43
- 3) ЖАМ при СД 1 типа/ЖАМ в контр.гр.: t -знач. = 1,59, $p = 0,11$, F -отн.дисп = 1,08
- 4) ЖАМ при СД 2 типа/ЖАМ в контр.гр.: t -знач. = 3,64, $p = 0,0004$, F -отн.дисп = 0,33

Рисунок 5.2.2 – Жизнеспособность альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

При этом, наибольший показатель ЖАМ БАЛ в группе наблюдаемых с СД 1 типа, при критерии нормальности К-S $d=2,23$, Лиллиефорса $p < 0,01$, $W=0,889$, $p=0,0002$, находился в интервале от 64,5% и более у 39 (79,6%) человек, тогда как у больных с СД 2 типа – при критерии К-S $d=3,20$, Лиллиефорса $p < 0,20$, $W=0,93$, $p=0,006$, максимальное статистическое распределение равнозначно распределилось на два интервала: от 45,5% до 65,6% у 19 (37,3%) человек и от 65,6% до 85,6% также у 19 (37,3%) больных. В контрольной группе: критерии К-S $d=2,01$, Лиллиефорса $p < 0,01$, $W=0,76$, $p=0,0000$, максимальное значение показателя ЖАМ находилось в интервале от 86,2% и выше у 33 (70,2%) лиц.

Распределение и частота выявления различных значений ЖАМ жидкости БАЛ в исследуемых группах пациентов представлено в таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.2 – Распределение и частота выявления различных значений жизнеспособности альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

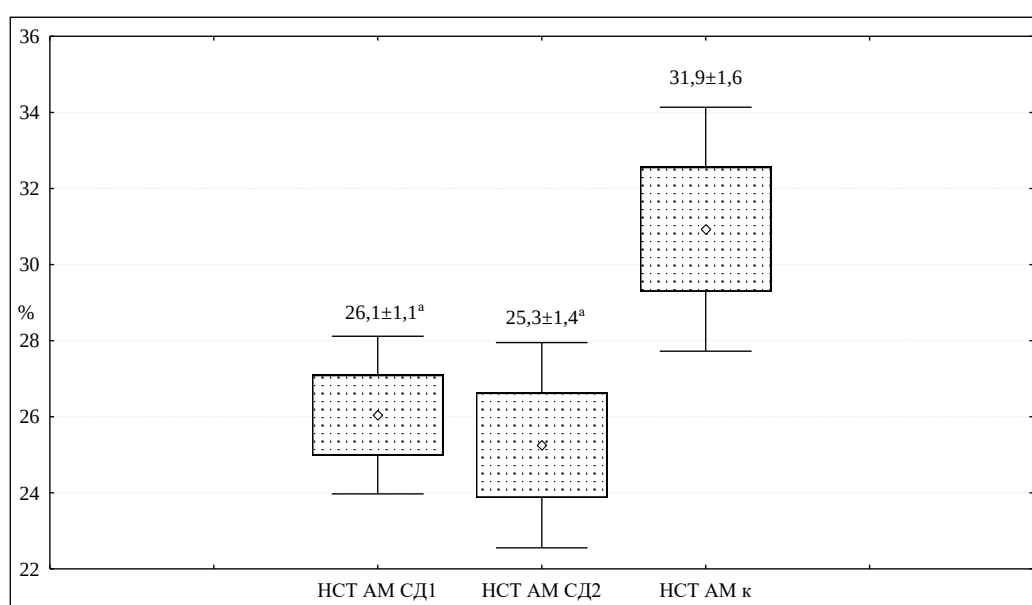
Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
24,50000<=x<44,50000	3	3	4,91803	4,9180
44,50000<=x<64,50000	6	9	9,83607	14,7541
64,50000<=x<84,50000	18	27	29,50820	44,2623
84,50000<=x<100,000	22 ^a	49	34,42623	78,6885
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
45,56000<=x<65,56000	19 ^b	19	31,14754	31,1475
65,56000<=x<85,56000	19	38	31,14754	62,2951
85,56000<=x<100,00	13	51	21,31148	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
26,20000<=x<46,20000	2	2	3,27869	3,2787
46,20000<=x<66,20000	8	10	13,11475	16,3934
66,20000<=x<86,20000	4 ^c	14	6,55738	22,9508
86,20000<=x<100,000	33	47	54,09836	77,0492

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления жизнеспособности альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления жизнеспособности альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и контрольной группой

3) ^c – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления жизнеспособности альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в контрольной группе по сравнению с больными СД 1 типа и 2 типов

Кроме этого, функциональное состояние АМ, выделенных из БАЛ, оценивали при помощи теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста). В исследуемой группе пациентов с СД 1 типа, НСТ-положительных АМ зафиксировано на 18,2%, а у наблюдаемых с СД 2 типа на 20,7% меньше при сравнении с контрольной группой (рисунок 5.2.3).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой
- 2) НТС АМ при СД 1 типа/НТС АМ при СД 2 типа: t -знач. = 0,45, $p = 0,65$, F -отн.дисп = 1,76
- 3) НТС АМ при СД 1 типа/ НТС АМ в контр.гр.: t -знач. = 2,52, $p = 0,01$, F -отн.дисп = 2,31
- 4) НТС АМ при СД 2 типа/ НТС АМ в контр.гр.: t -знач. = 2,66, $p = 0,008$, F -отн.дисп = 1,30

Рисунок 5.2.3 – НСТ-положительные альвеолярные макрофаги жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

У пациентов с СД 1 типа, частота встречаемости НСТ-положительных АМ, при К-S $d = 2,01$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p > 0,02$, $W = 0,988$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в интервале от 18,4% до 34,4% у 37 человек (75,5%), в группе больных с СД 2 типа, при критериях К-S $d = 0,073$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,97$ высокая частота встречаемости данного

признака наблюдалась в интервале от 15,9% до 39,9% у 41 (80,4%) наблюдаемого, тогда как в контрольной группе χ^2 К-S $d=0,021$, $p<0,05$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,87$ наибольшая частота распределения НСТ-положительных АМ наблюдалась в значении от 15,1% до 31,1% у 32 (68,1%).

Распределение и частота выявления различных значений НСТ-положительных АМ жидкости БАЛ в исследуемых группах пациентов представлено в таблице 5.2.3.

Таблица 5.2.3 – Распределение и частота выявления НСТ-положительных альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
10,40000 $\leq$ x<18,40000	7 ^a	7	11,47541	11,4754
18,40000 $\leq$ x<26,40000	17	24	27,86885	39,3443
26,40000 $\leq$ x<34,40000	20	44	32,78689	72,1311
34,40000 $\leq$ x<42,40000	4 ^a	48	6,55738	78,6885
42,40000 $\leq$ x<50,40000	1	49	1,63934	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
7,900000 $\leq$ x<15,90000	8 ^b	8	13,11475	13,1148
15,90000 $\leq$ x<23,90000	13	21	21,31148	34,4262
23,90000 $\leq$ x<31,90000	16	37	26,22951	60,6557
31,90000 $\leq$ x<39,90000	12 ^b	49	19,67213	80,3279
39,90000 $\leq$ x<55,90000	2	51	1,63934	81,9672
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
15,10000 $\leq$ x<23,10000	14	14	22,95082	22,9508

Продолжение таблицы 5.2.3

Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
23,10000 $\leq$ x<31,10000	18	32	29,50820	52,4590
31,10000 $\leq$ x<39,10000	4	36	6,55738	59,0164
39,10000 $\leq$ x<47,10000	3	39	4,91803	63,9344
47,10000 $\leq$ x<55,10000	8 ^c	47	13,11475	77,0492

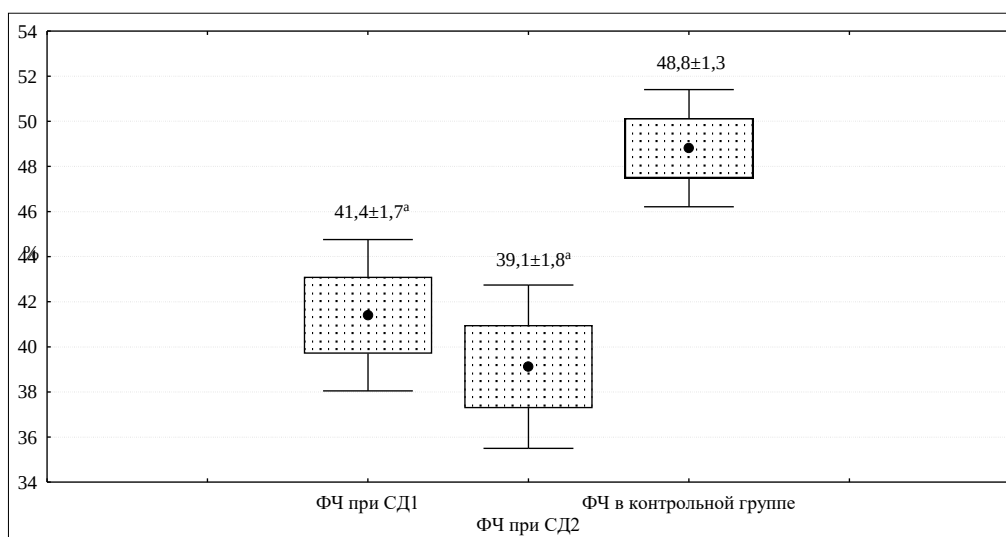
Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления НСТ-положительных альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой

2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления НСТ-положительных альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой

3) ^c – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления НСТ-положительных альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в контрольной группе по сравнению с больными СД 1 и 2 типов

При цитологическом изучении материала, установлено нарушения функциональной способности фагоцитирующих клеток у пациентов с СД. Сравнительная оценка поглотительной способности АМ у наблюдаемых больных с СД 1 типа регистрировалась в 1,2 и 1,05 раз меньше при сравнении с результатами в контрольной группе и у пациентов с СД 2 типа, соответственно. У больных с СД 2 типа, фагоцитарная активность по отношению к полученным данным в контрольной группе, была в 1,3 раза меньше (рисунок 5.2.4).

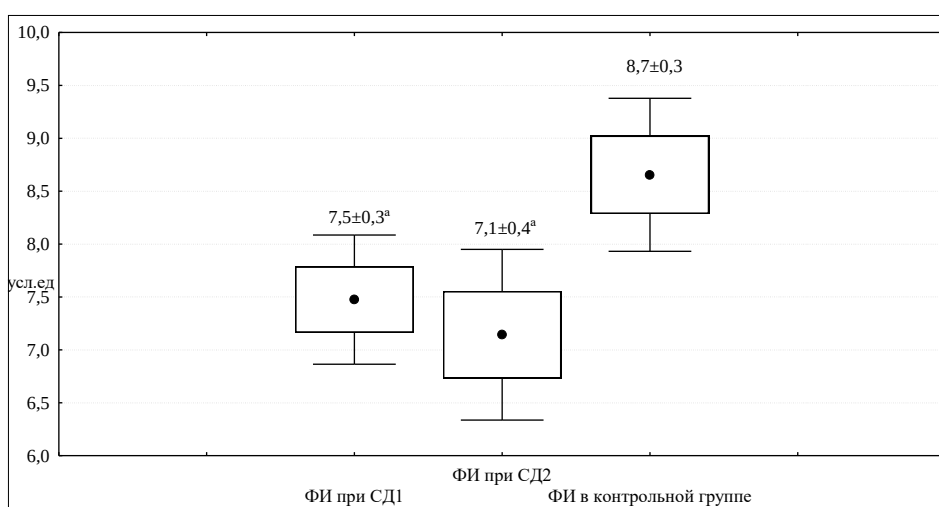


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ФЧ при СД 1 типа/ ФЧ при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = 0,90$, $p = 0,3$, $F\text{-отн.дисп} = 1,21$
- 3) ФЧ при СД 1 типа/ ФЧ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 3,34$, $p = 0,0009$, $F\text{-отн.дисп} = 1,75$
- 4) ФЧ при СД 2 типа/ ФЧ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 4,12$, $p = 0,00006$, $F\text{-отн.дисп} = 2,10$

Рисунок 5.2.4 – Показатель фагоцитарного числа в исследуемых группах

При сравнительной оценке ФИ в группах, у лиц с СД 1 типа, изучаемый показатель был в 1,3 раз меньше при сравнении с контрольной группой и в 1,05 раз [2] чем в группе с СД 2 типа, тогда как у пациентов с СД 2 типа в 1,3 раза ниже при сравнении с контрольной группой (рисунок 5.2.5).



Примечания

- 1) ^a – $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ФИ при СД 1 типа/ ФИ при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = 0,63$, $p = 0,5$, $F\text{-отн.дисп} = 1,81$

3) ФИ при СД 1 типа/ ФИ в контр.гр.: t -знач.=2,45, $p=0,016$, F -отн.дисп = 1,34

4) ФИ при СД 2 типа/ ФИ в контр.гр.: t -знач.= 2,71, $p=0,007$, F -отн.дисп = 1,35

Рисунок 5.2.5 – Показатель фагоцитарного индекса в исследуемых группах

Анализируя критерии нормальности для переменных: ФЧ и ФИ, при значениях критериев К-S в группе пациентов с СД 1 типа, СД 2 типа и контрольной группе равных: ФЧ – $d=2,20$ у всех исследуемых групп, ФИ – $d=1,05$, $p>0,20$ соответственно и Лиллиефорса равных: ФЧ – $p>0,20$, $p<0,20$ и $p<0,10$, ФИ – $p<0,20$, $p<0,01$, $p<0,20$ для изучаемых групп; критерии W равном: ФЧ – 0,96, 0,95, 0,96 соответственно и для ФИ – 0,95, 0,83, 0,97, частота встречаемости ФЧ в группе пациентов с СД 1 типа находилась в интервале от 35,4% до 50,4% у 21 (42,8%), а у наблюдаемых с СД 2 типа – от 20,1% до 35,1% у 21 (41,2%), тогда как в контрольной группе – от 41,8% до 56,8% у 25 (53,1%).

Распределение и частота выявления различных значений ФЧ АМ жидкости БАЛ в исследуемых группах представлено в таблице 5.2.4.

Таблица 5.2.4 – Распределение и частота выявления фагоцитарного числа альвеолярных макрофагов в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
$20,40000 \leq x < 35,40000$	15	15	24,59016	24,5902
$35,40000 \leq x < 50,40000$	21 ^a	36	34,42623	59,0164
$50,40000 \leq x < 65,40000$	11	47	18,03279	77,0492
$65,40000 \leq x < 80,40000$	2	49	3,27869	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
$20,10000 \leq x < 35,10000$	21	21	34,42623	34,4262
$35,10000 \leq x < 50,10000$	18 ^a	39	29,50820	63,9344
$50,10000 \leq x < 65,10000$	10	49	16,39344	80,3279

Продолжение таблицы 5.2.4

Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
65,10000<=x<80,10000	2	51	3,27869	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
26,80000<=x<41,80000	11	11	18,03279	18,0328
41,80000<=x<56,80000	25 ^b	36	40,98361	59,0164
56,80000<=x<71,80000	11	47	18,03279	77,0492

Примечания

1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты встречаемости фагоцитарного числа альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой

2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты встречаемости фагоцитарного числа альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в контрольной группе по сравнению с больными СД 1 типа и 2 типов

Наибольшая частота встречаемости ФИ среди наблюдаемых в группе с СД 1 типа, была в интервале от 6,4 усл.ед до 9,4 усл.ед у 28 (57,1%), а в группе с СД 2 типа – от 5,3 усл.ед до 8,3 усл.ед у 26 (51%) пациентов, в контрольной группе до 12,2 усл.ед у 36 (76,6%) человек.

Распределение и частота выявления различных значений ФИ АМ жидкости БАЛ в исследуемых группах представлено в таблице 5.2.5.

Таблица 5.2.5 – Распределение и частота выявления фагоцитарного индекса альвеолярных макрофагов в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
3,400000<=x<6,400000	13	13	21,31148	21,3115

Продолжение таблицы 5.2.5

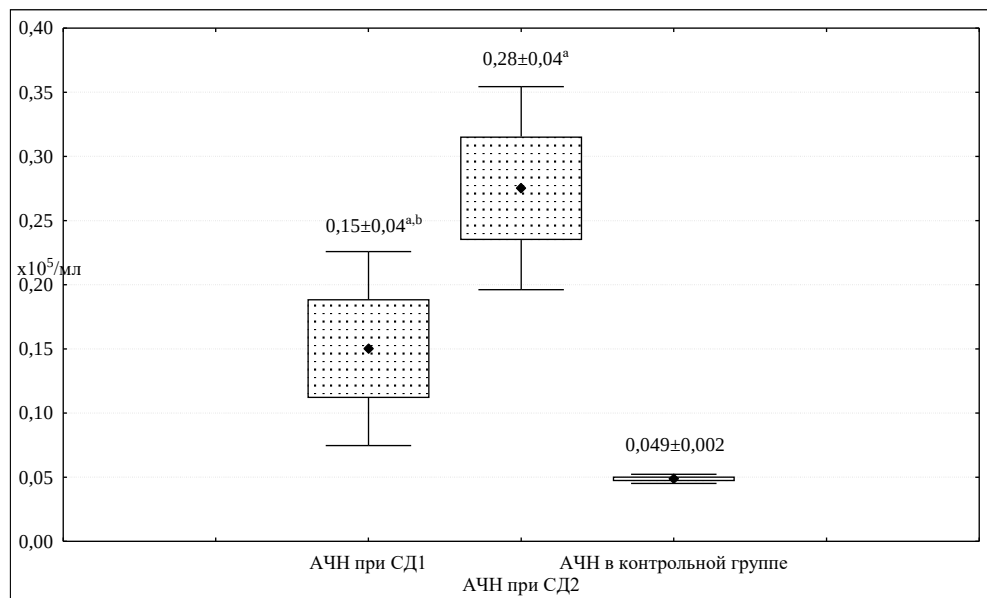
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
6,400000<=x<9,400000	28 ^a	41	45,90164	67,2131
9,400000<=x<12,400000	8	49	13,11475	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
2,300000<=x<5,300000	12	12	19,67213	19,6721
5,300000<=x<8,300000	26 ^a	38	42,62295	62,2951
8,300000<=x<11,300000	11	49	18,03279	80,3279
11,300000<=x<14,300000	1	50	1,63934	81,9672
17,300000<=x<20,300000	1	51	1,63934	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
3,200000<=x<6,200000	8	8	13,11475	13,1148
6,200000<=x<9,200000	18	26	29,50820	42,6230
9,200000<=x<12,200000	18	44	29,50820	72,1311
12,200000<=x<15,200000	2	46	3,27869	75,4098
15,200000<=x<18,200000	1	47	1,63934	77,0492

Примечание – ^a – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты встречаемости фагоцитарного индекса альвеолярных макрофагов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой

Главная функция нейтрофилов, как и у макрофагов – фагоцитоз [94]. При этом нейтрофильные гранулоциты не обладают какой-либо «врожденной» специфичностью, но им принадлежит важнейшая роль, обычно вместе с антителами и комплементом, в защитной воспалительной реакции на инфекцию [576].

Результаты исследования количества нейтрофилов бронхо-альвеолярной жидкости показали, что в группе больных с СД 1 типа, абсолютное число

нейтрофилов (АЧН) было в 3,1 раз больше чем в контрольной группе и в 1,9 раз меньше при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа. У наблюдаемых с СД 2 типа, количество абсолютного числа нейтрофилов было в 5,7 раз больше, чем у лиц контрольной группы (рисунок 5.2.6).



Примечания

- 1) ^a – $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p \leq 0,01$ по сравнению с группой больных СД 2 типа
- 3) АЧН при СД 1 типа/ АЧН при СД 2 типа: t -знач.= -2,23, $p=0,027$, F -отн.дисп = 1,14
- 4) АЧН при СД 1 типа/ АЧН в контр.гр.: t -знач.= -2,57, $p=0,01$, F -отн.дисп = -467,1
- 5) АЧН при СД 2 типа/ АЧН в контр.гр.: t -знач.= -5,37, $p=0,0001$, F -отн.дисп = - 533,1

Рисунок 5.2.6 – Абсолютное число нейтрофилов в исследуемых группах

Статистический анализ позволил установить, что в группе с СД 1 типа, при К-S $d=3,01$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,47$, наибольшая частота встречаемости АЧН приходилась на интервал от $0,02 \times 10^5/\text{мл}$ до $0,22 \times 10^5/\text{мл}$ у 42 (85,7%) пациентов, и у больных с СД 2 типа – при К-S $d=1,01$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,805$, от $0,21 \times 10^5/\text{мл}$ до $0,22 \times 10^5/\text{мл}$ у 28 (54,9%) наблюдаемых, тогда как в контрольной группе – при К-S $d=2,02$, Лиллиефорса $p<0,10$, $W=0,96$, от $0,043 \times 10^5/\text{мл}$ до $0,063 \times 10^5/\text{мл}$ у 26 (55,3%) человек.

Распределение и частота выявления различных значений АЧН жидкости БАЛ в исследуемых группах представлено в таблице 5.2.6.

Таблица 5.2.6 – Распределение и частота выявления абсолютного числа нейтрофилов в исследуемых группах

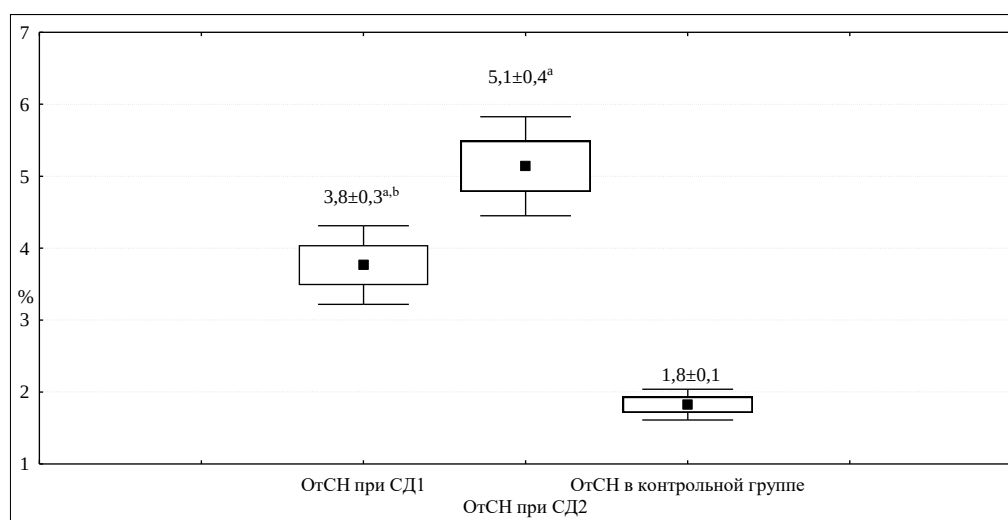
Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,0200000<=x<,2200000	42 ^a	42	68,85246	68,8525
,4200000<=x<,6200000	1	43	1,63934	70,4918
,6200000<=x<,8200000	3	46	4,91803	75,4098
,8200000<=x<1,020000	3	49	4,91803	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,0210000<=x<,2210000	28 ^a	28	45,90164	45,9016
,2210000<=x<,4210000	6 ^b	34	9,83607	55,7377
,4210000<=x<,6210000	10 ^b	44	16,39344	72,1311
,6210000<=x<,8210000	4	48	6,55738	78,6885
,8210000<=x<1,021000	3	51	4,91803	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,0230000<=x<,0430000	13 ^c	13	21,31148	21,3115
,0430000<=x<,0630000	26 ^c	39	42,62295	63,9344
,0630000<=x<,0830000	8 ^c	47	13,11475	77,0492

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления абсолютного числа нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 та 2 типов по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления абсолютного числа нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа и контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления абсолютного числа нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа в контрольной группе в сравнении с больными СД 1 и 2 типов

Общеизвестно, что воспалительный процесс в легких вызывает значительный приток нейтрофилов и косвенно влияет на паренхиматозную деструкцию и хроническую гиперсекрецию слизи.

Относительное содержание нейтрофилов (ОтСН) в жидкости БАЛ в группе наблюдаемых с СД 1 типа характеризовалось их повышенным содержанием в 2,1 раза, а при СД 2 типа в 2,8 раз при сравнении с практически здоровыми лицами, но при СД 1 типа ОтСН было меньше в 1,3 раза чем у пациентов с СД 2 типа (рисунок 5.2.7).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,01$ по сравнению с группой больных СД 2 типа
- 3) ОтСН при СД 1 типа/ ОтСН при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = -3,05$, $p = 0,002$, $F\text{-отн.дисп} = -1,65$
- 4) ОтСН при СД 1 типа/ ОтСН в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -6,38$, $p = 0,000$, $F\text{-отн.дисп} = -6,77$
- 5) ОтСН при СД 2 типа/ ОтСН в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -8,70$, $p = 0,000$, $F\text{-отн.дисп} = -11,2$

Рисунок 5.2.7 – Относительное содержание нейтрофилов
в исследуемых группах

Учитывая критерии нормальности для ОтСН в БАЛ, при значениях критериев К-S в группе пациентов с СД 1 и 2 типа равных: ОтСН – $d = 1,20$, контрольной группе – $d = 3,05$; Лиллиефорса равных: при СД 1 типа – $p < 0,10$, в группе с СД 2 типа – $p > 0,20$, контрольной группе – $p < 0,01$; критерии W равном: у наблюдаемых с СД 1 типа – 0,93, с СД 2 типа – 0,94, практически здоровых лиц –

0,87, наибольшая частота встречаемости ОтСН в группе пациентов с СД 1 типа находилась в интервале от 2,1% до 3,9% у 17 (34,7%), с СД 2 типа – от 2,3% до 4,3% у 18 (35,3%), тогда как в контрольной группе – до 1,3% у 18 (38,3%) человек.

Распределение и частота выявления различных значений ОтСН жидкости БАЛ в исследуемых группах представлено в таблице 5.2.7.

Таблица 5.2.7 – Распределение и частота выявления относительного содержания нейтрофилов в исследуемых группах

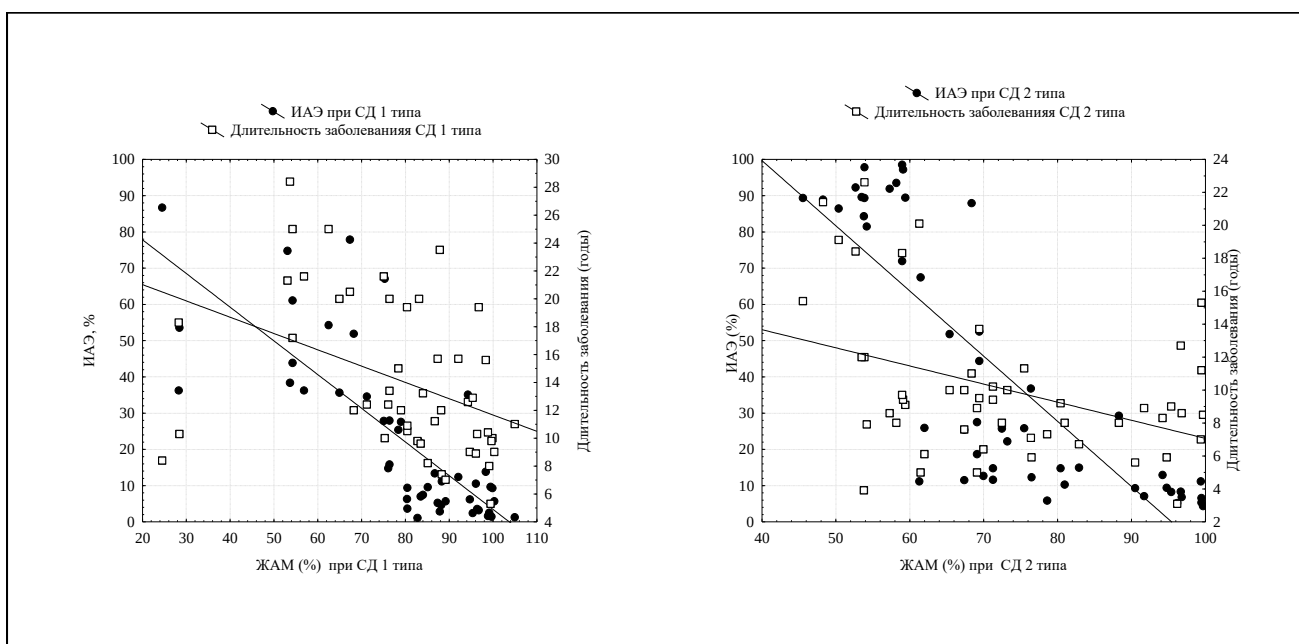
Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,1750000<х<=2,025000	11 ^a	11	18,03279	18,0328
2,025000<х<=3,875000	17 ^b	28	27,86885	45,9016
3,875000<х<=5,725000	11	39	18,03279	63,9344
5,725000<х<=7,575000	9 ^b	48	14,75410	78,6885
7,575000<х<=9,425000	1	49	1,63934	80,3279
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,1500000<х<=2,250000	5	5	8,19672	8,1967
2,250000<х<=4,350000	18 ^c	23	29,50820	37,7049
4,350000<х<=6,450000	13 ^c	36	21,31148	59,0164
6,450000<х<=8,550000	9 ^c	45	14,75410	73,7705
8,550000<х<=10,65000	6 ^c	51	9,83607	83,6066
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
,6750000<х<=1,325000	18	18	29,50820	29,5082
1,325000<х<=1,975000	12	30	19,67213	49,1803
1,975000<х<=2,625000	7	37	11,47541	60,6557
2,625000<х<=3,275000	8	45	13,11475	73,7705
3,275000<х<=3,925000	2	47	3,27869	77,0492

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления относительного содержания нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления относительного содержания нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 1 типа в сравнении с контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений частоты выявления относительного содержания нейтрофилов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой

Из результатов исследования многих авторов, известно, что функциональная активность макрофагов снижается под влиянием эндогенных, например [7] ацидоз и экзогенных [7] истощение организма, факторов [577,578].

В ходе работы была проанализирована динамика изменения ЖАМ под воздействием различных факторов и установлена на момент обследования статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между ЖАМ и ИАЭ, длительностью нарушений углеводного обмена у пациентов с СД 1 и 2 типов (рисунок 5.2.8).



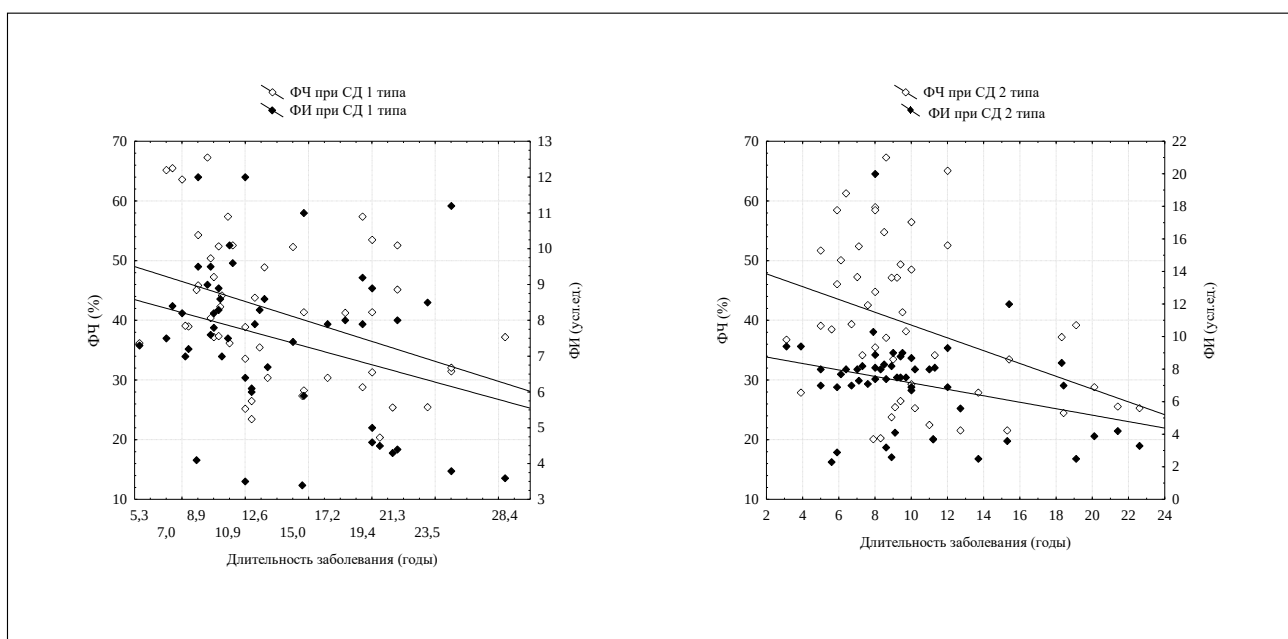
Примечания

- 1) ЖАМ при СД 1 типа/ИАЭ при СД 1 типа: $r^2 = 0,59$; $r = -0,78$; $p = 0,0002$
- 2) ЖАМ при СД 1 типа/Длительность заболевания СД 1 типа: $r^2 = 0,16$; $r = -0,40$; $p = 0,003$
- 3) ЖАМ при СД 2 типа/ИАЭ при СД 2 типа: $r^2 = 0,61$; $r = -0,81$; $p = 0,0000$
- 4) ЖАМ при СД 2 типа/Длительность заболевания СД 2 типа: $r^2 = 0,15$; $r = -0,39$; $p = 0,004$

Рисунок 5.2.8 – Корреляция между жизнеспособностью альвеолярных макрофагов, индексом активности эндобронхита, длительностью заболевания у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов

В последние годы накапливается всё больше данных в пользу представления о существенной роли длительного воздействия гипергликемии на различные органы и системы организма. При этом значимость гипергликемии в инициации и потенцировании нарушений поглотительной способности АМ остаётся невыясненной.

Согласно корреляционной связи признаков, выявлено нарушение поглотительной функции АМ в виде статистически достоверного снижения ФЧ и ФИ в группе пациентов с СД 1 и 2 типа под влиянием длительности гипергликемии (рисунок 5.2.9).

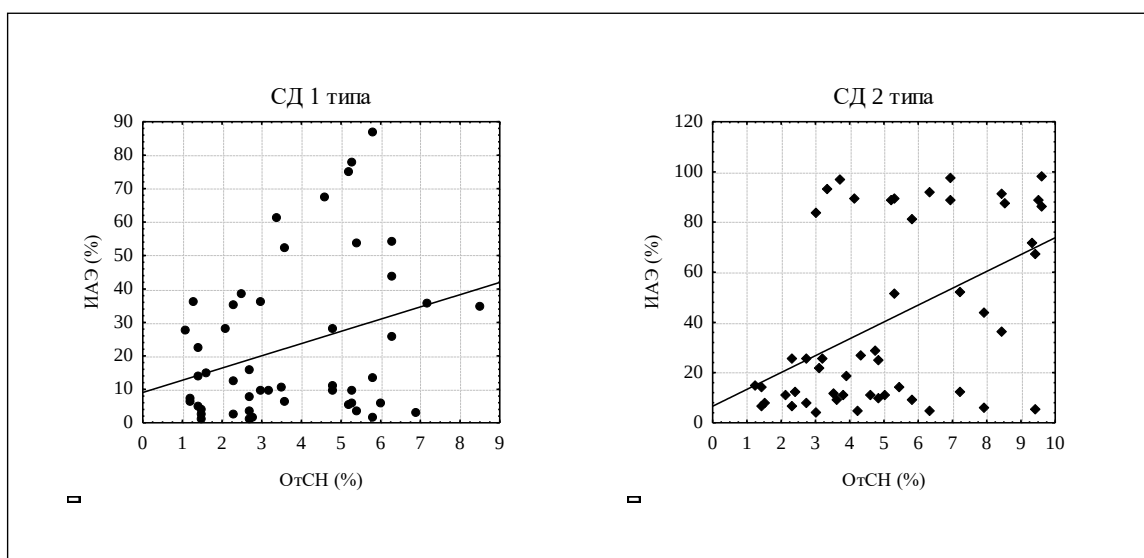


Примечания

- 1) Длительность заболевания СД 1 типа/ФЧ при СД 1 типа: $r^2 = 0,15$; $r = -0,38$; $p = 0,005$
- 2) Длительность заболевания СД 1 типа/ФИ при СД 1 типа: $r^2 = 0,07$; $r = -0,29$; $p = 0,02$
- 3) Длительность заболевания СД 2 типа/ФЧ при СД 2 типа: $r^2 = 0,13$; $r = -0,36$; $p = 0,008$
- 4) Длительность заболевания СД 2 типа/ФИ при СД 2 типа: $r^2 = 0,09$; $r = -0,30$; $p = 0,031$

Рисунок 5.2.9 – Корреляция между фагоцитарным числом, фагоцитарным индексом, длительностью заболевания у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов

Результаты, полученные во многих исследованиях, указывают, что у 70% взрослых пациентов с диабетом без клинических проявлений бронхо-пульмонарных заболеваний, встречаются морфологические изменения в трахеобронхиальном дереве и лёгких на фоне подострых воспалительных реакций. В группе пациентов с СД было зафиксировано изменение общего количества нейтрофилов, а также установлена их статистически достоверная корреляционная взаимосвязь с уровнем ИАЭ в обеих группах пациентов (рисунок 5.2.10).



Примечания

- 1) ОтСН при СД 1 типа/ИАЭ при СД 1 типа : $r^2 = 0,0957$; $r = 0,3094$; $p = 0,0305$
- 2) ОтСН при СД 2 типа/ИАЭ при СД 2 типа: $r^2 = 0,2256$; $r = 0,4749$; $p = 0,0004$

Рисунок 5.2.10 – Корреляционная взаимосвязь между относительным содержанием нейтрофилов, индексом активности эндобронхита у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов

Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что наиболее существенные изменения в системе местной защиты бронхов и легких были выявлены в группе наблюдаемых с СД 2 типа относительно данных пациентов с СД 1 типа, что проявлялось изменением количественных показателей, метаболической и функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства при сравнении с показателями у лиц контрольной группы. Увеличение цитоза было обусловлено увеличением абсолютного и относительного числа нейтрофилов у пациентов обеих групп с СД, что вероятно связано с увеличением миграции в бронхоальвеолярное пространство форменных элементов крови, преимущественно нейтрофилов.

Показатели функциональной активности множественных клеточных элементов БАС у больных с СД 1 и 2 типов, так же существенно не различались между собой. Однако, по сравнению с практически здоровыми лицами у

обследованных пациентов было зарегистрировано значительное снижение ЖЭ и АМ.

Таким образом, у обследованных больных с СД было зарегистрировано не только нарушение защитных функций дыхательной системы, но и ослабление компенсаторных процессов в организме под влиянием длительности воздействия гипергликемии и степени остроты воспалительного процесса.

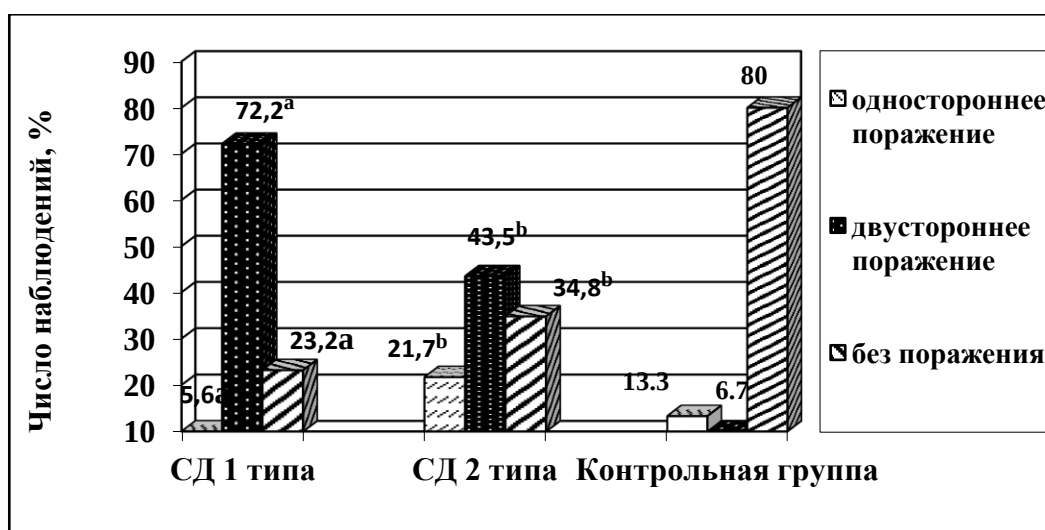
5.3. Эндоскопический анализ состояния слизистой бронхов у больных с сахарным диабетом

Большое внимание в оценке воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве уделяется бронхологическим исследованиям [579]. Бронхоскопия позволяет наиболее достоверно определить степень выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов на макроскопическом уровне, установить распространенность воспаления и охарактеризовать содержимое бронхов [95].

5.3.1. Бронхофиброскопическая оценка изменений нижних воздухоносных путей

В результате эндоскопического исследования нижних воздухоносных путей, нами было статистически достоверно установлено, что трансформация слизистой оболочки бронхов среди больных с СД 1 типа встречалась в 4,7 раз, а среди пациентов с СД 2 типа – 5 раз чаще, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Среди пациентов с изменениями в слизистой оболочке воздухоносных путей, одностороннее поражение в 3,9 раз чаще встречалось среди пациентов с СД 2 типа, по сравнению с группой с СД 1 типа и в 1,6 раза – по сравнению с контрольной группой, в свою очередь, двустороннее поражение наблюдается в 10,8 раз чаще среди больных с СД 1 типа и в 6,5 раз чаще среди пациентов с СД 2 типа по сравнению со здоровыми лицами, в 1,7 раз $\square$ при сопоставлении группировочного признака пациентов с нарушениями углеводного обмена (рисунок 5.3.1.1).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий между количеством больных с поражением бронхов у пациентов с СД 1 типа по сравнению с СД 2 типа и контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий между количеством больных с поражением бронхов у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой

Рисунок 5.3.1.1 – Частота встречаемости (%) распространённости воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов у исследуемых групп

Выявленные бронхоскопически патологические изменения слизистой оболочки бронхов были условно разделены на несколько вариантов: 1 вариант включал утолщение слизистой оболочки: цвет грязно-красный, контуры хрящей стерты, но различимы; 2 вариант – атрофия слизистой оболочки: окраска бледная с розовым оттенком, хрящевые промежутки углублены, выводные протоки бронхиальных желез расширены; 3 вариант – комбинированная форма – проксимальный отдел – атрофия слизистой оболочки бронхов, в нижнедолевых бронхах отчетливая отечность и утолщение слизистой оболочки.

Обращало на себя внимание статистически достоверное превалирование изменений в виде гипертрофии слизистой оболочки в 3,6 и 5,5 раз, а также численный перевес комбинированной формы поражения в 2 и 4 раза среди пациентов с СД 2 типа по отношению к больным с СД 1 типа и лицам контрольной группы, соответственно, тогда как в группе больных с СД 1 типа доминирование атрофических изменений слизистой оболочки отмечалось в 3 и 9

раз при сравнении с обследуемыми с СД 2 типа и группой условно здоровых лиц (таблица 5.3.1.1).

Таблица 5.3.1.1 – Частота встречаемости трансформации слизистой оболочки бронхов при бронхоскопическом исследовании в исследуемых группах

Варианты изменения слизистой оболочки бронхов	СД 1 типа (n=18)	СД 2 типа (n=23)	Контрольная группа (n=15)
1 вариант	3 (16,7%) ^b	11 (47,8%) ^a	2 (13,3%)
2 вариант	9 (50%) ^{a, b}	3 (13,04%)	1 (6,7%)
3 вариант	2 (11,1%) ^{a, b}	4 (17,4%) ^a	–

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий трансформации слизистой оболочки бронхов при сравнении с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий трансформации слизистой оболочки бронхов при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа

Полученные нами данные, подтверждаются работами зарубежных авторов, которые свидетельствуют о формировании обструктивных нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с СД 2 типа с повышенной массой тела.

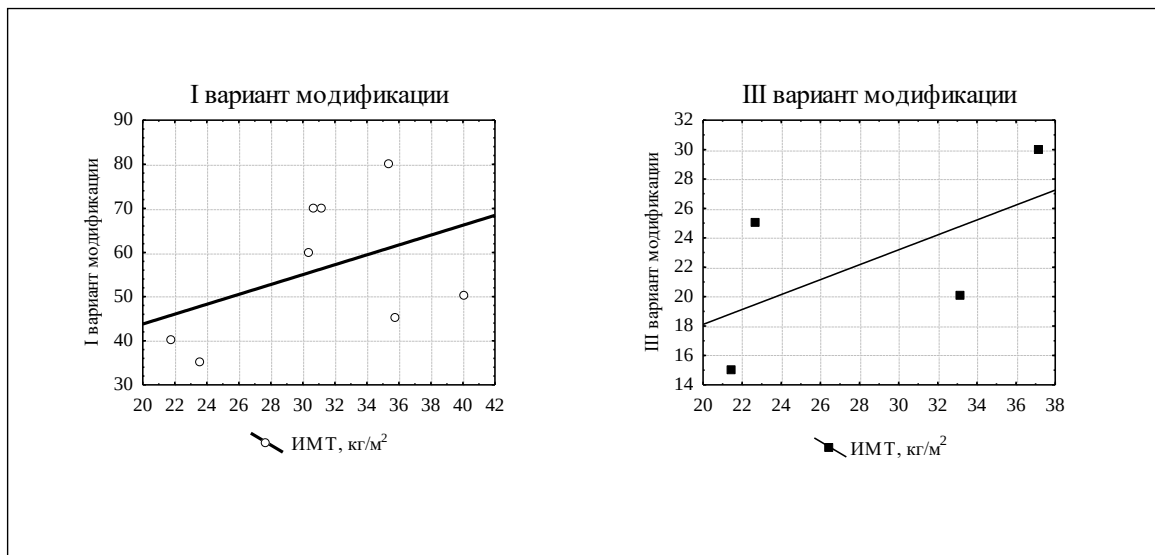
Для выявления статистической взаимосвязи, изменения в слизистой оболочке были условно разделены на несколько групп: до 30 % – слабо выраженные, от 31% до 60% – умеренные, более 61% – выраженные.

Учитывая интерпретацию выявленных нарушений при 1 варианте, у 2 (25%) пациентов с СД 2 типа были диагностированы слабо выраженные изменения, у 5 (62,5%) больных с СД 2 типа и у 3 (16,7%) с СД 1 типа – умеренные, у 1 (12,5%) человека с СД 2 типа – выраженные, при $p < 0,01$, тогда как у лиц из контрольной группы, только слабо выраженные изменения. При 2 и 3 вариантах наблюдались только слабо выраженные изменения как в группе больных с СД 2 типа, так и в контрольной группе. В группе пациентов с СД 1 типа, при 2 варианте

трансформации слизистой оболочки нами были диагностированы умеренные изменения у 7 (38,9%) человек и выраженные – у 2 (11,1%) больных, при $p < 0,05$, при 3 варианте трансформации слизистой оболочки в группе пациентов с СД 1 типа на момент проведения исследования выявлены только умеренные изменения.

Согласно данным зарубежных авторов, абдоминальная форма ожирения в последние годы оказывает негативное влияние как на развитие, так и на течение заболеваний органов дыхания [580,581]. Исходя из этого, мы считали важным проанализировать состояние нижних воздухоносных путей при абдоминальном ожирении у пациентов с СД 2 типа.

Учитывая проведенный анализ критерий нормальности для переменных ИМТ и 1 варианта изменения слизистой оболочки бронхов, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p > 0,20$ для обоих переменных, критерии W – 0,95 для ИМТ и 0,94 – 1 варианта изменения, корреляционный анализ у больных с СД 2 типа выявил статистически достоверную положительную корреляционную связь между ИМТ и 1 вариантом изменения слизистой оболочки бронхов. Так как, значение множественного коэффициента детерминации отражает долю дисперсии результативного признака при $r^2 = 0,18$ в группе исследуемых пациентов с СД 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Кроме этого, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса, равных $p > 0,20$ для переменной ИМТ ($W = 0,95$) и 3 вариантом изменений слизистой оболочки бронхов ($W = 0,99$), статистически достоверная, умеренная корреляционная взаимосвязь была установлена между ИМТ и 3 вариантом изменений слизистой оболочки бронхов. Корреляционная зависимость представлена на рисунке 5.3.1.2.



Примечания

- 1) I вариант модификации при СД 2 типа/ИМТ при СД 2 типа: $r^2 = 0,1809$; $r = 0,4253$; $p = 0,2935$
- 2) III вариант модификации при СД 2 типа/ИМТ при СД 2 типа: $r^2 = 0,3714$; $r = 0,6094$; $p = 0,3906$

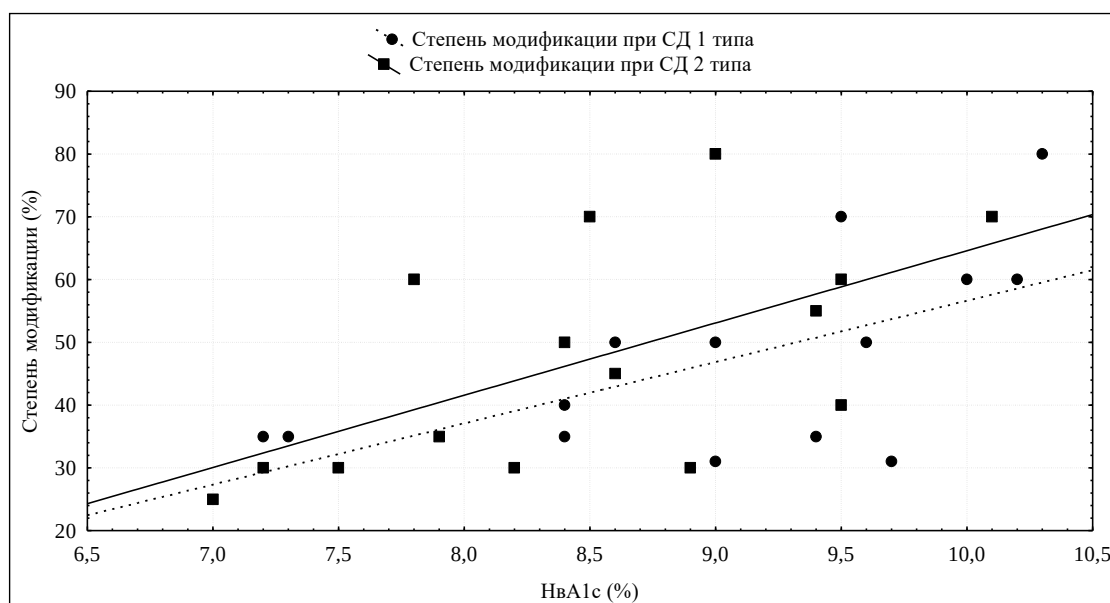
Рисунок 5.3.1.2 – Корреляция между индексом массы тела, I и III вариантами модификации слизистой оболочки бронхов у пациентов с СД 2 типа

В группе пациентов с СД 1 типа зависимости между ИМТ и вариантами модификации слизистой оболочки бронхов на момент исследования не было установлено.

В исследовании [582] была отображена взаимосвязь показателей общей смертности и гликемии, особенно постпрандиальной, а в исследовании по контролю диабета и его осложнений (DCCT) при СД были определены жесткие стандарты контроля гликемии [583]. Поэтому, мы посчитали целесообразным проанализировать влияние уровня гликемии на состояние нижних воздухоносных путей.

Анализ одновыборочного критерия нормальности К-S и Лиллиефорса, равных $p > 0,20$ для HbA1c ($W=0,97$) и степеней модификации ($W=0,91$), позволил провести корреляционный анализ, и наблюдать статистически достоверную прямую корреляционную связь между уровнем HbA1c и степенью изменений при

всех вариантах модификации слизистой оболочки бронхиального дерева в группе пациентов с СД (рисунок 5.3.1.3).



Примечания

1) Степень модификации при СД 1 типа/уровень НвА1с при СД 1 типа: $r^2 = 0,3783$; $r = 0,6151$; $p = 0,0192$

2) Степень модификации при СД 2 типа/уровень НвА1с при СД 2 типа: $r^2 = 0,3525$; $r = 0,5938$; $p = 0,0196$

Рисунок 5.3.1.3 – Корреляционная взаимосвязь между степенью модификации слизистой оболочки бронхов и уровнем гликозилированного гемоглобина у больных с СД 1 и 2 типов

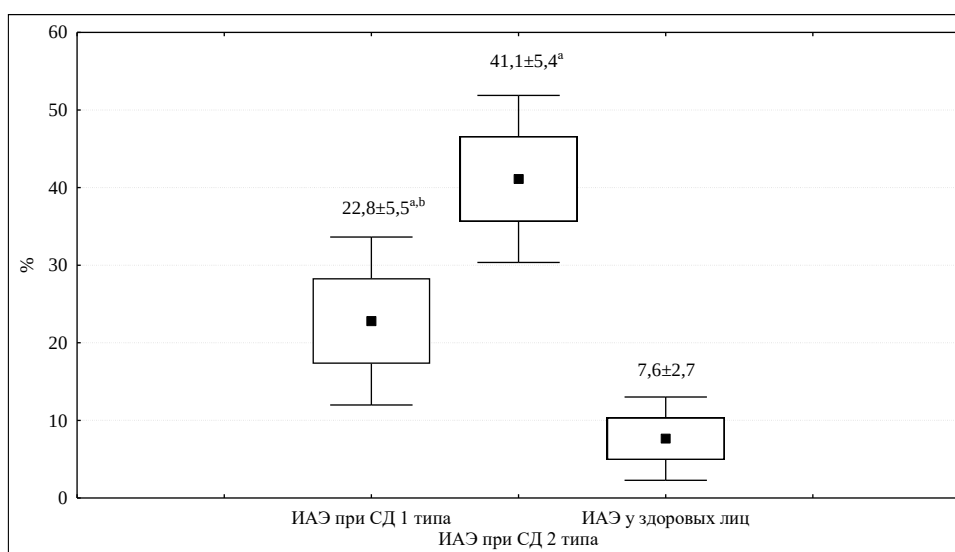
Учитывая значения множественного коэффициента детерминации, что отражает долю дисперсии результативного признака в группе пациентов с СД 1 типа и с СД 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является умеренной в обеих группах.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что у пациентов с СД 2 и 1 типов имеет место одно- и двустороннее повреждение 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. Учитывая данные проведенного нами статистического

анализа, можно предположить, что выявленные изменения слизистой оболочки бронхов формируются под воздействием хронической гипергликемии в обеих группах пациентов, тогда как у исследуемых пациентов с СД 2 типа ещё и отрицательного влияния повышенной массы тела.

5.3.2. Качественно-количественный анализ показателей активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве

При анализе результатов качественно-количественных данных, было выявлено, что в группе пациентов с СД 2 типа показатели ИАЭ в 1,8 раз и 5,1 раз превышают аналогичные в группе больных с СД 1 типа и в контрольной группе, соответственно (рисунок 5.3.2.1). Диагностированные нарушения могут свидетельствовать о хронических вялотекущих нарушениях в трахеобронхиальном дереве у пациентов с СД 2 типа.

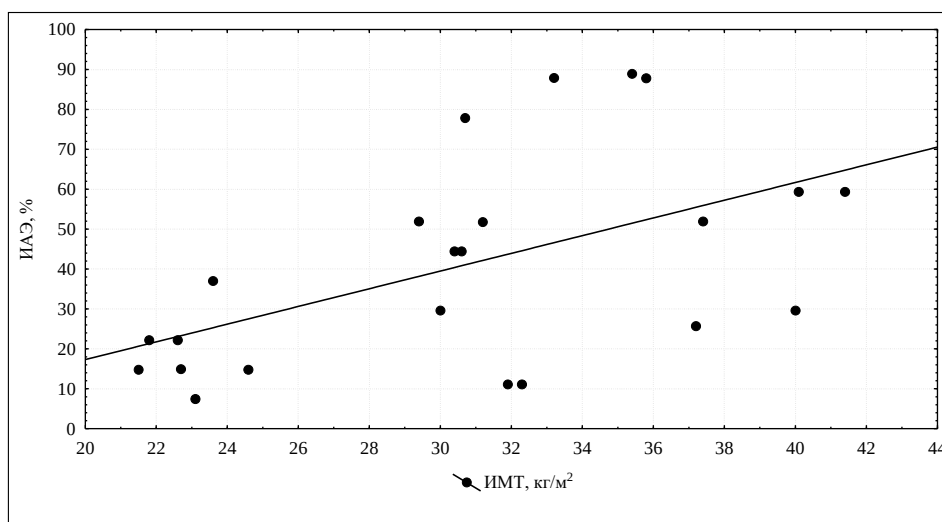


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,01$ по сравнению с группой больных СД 2 типа
- 3) ИАЭ при СД 1 типа/ ИАЭ при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = -3,04$, $p = 0,002$, $F\text{-отн.дисп} = 2,37$
- 4) ИАЭ при СД 1 типа/ ИАЭ в контр. гр.: $t\text{-знач.} = -4,26$, $p = 0,00001$, $F\text{-отн.дисп} = 3,54$
- 5) ИАЭ при СД 2 типа/ ИАЭ в контр. гр.: $t\text{-знач.} = -7,48$, $p = 0,0006$, $F\text{-отн.дисп} = 4,79$

Рисунок 5.3.2.1 – Показатели индекса активности эндобронхита в исследуемых группах

Проведенный анализ критериев нормальности для переменных ИМТ и ИАЭ, определил значения критериев К-S и Лиллиефорса равных $p > 0,20$ для обеих переменных, при критерии W – 0,93 для ИМТ и 0,90 – ИАЭ. Анализируя полученные результаты и учитывая влияние ожирения на функциональное состояние дыхательной системы, мы установили статистически достоверную положительную корреляционную взаимосвязь между ИМТ и ИАЭ у пациентов с СД 2 типа. Учитывая значения множественного коэффициента детерминации, что отражает долю дисперсии результативного признака r^2 в группе пациентов с СД 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой (рисунок 5.3.2.2).

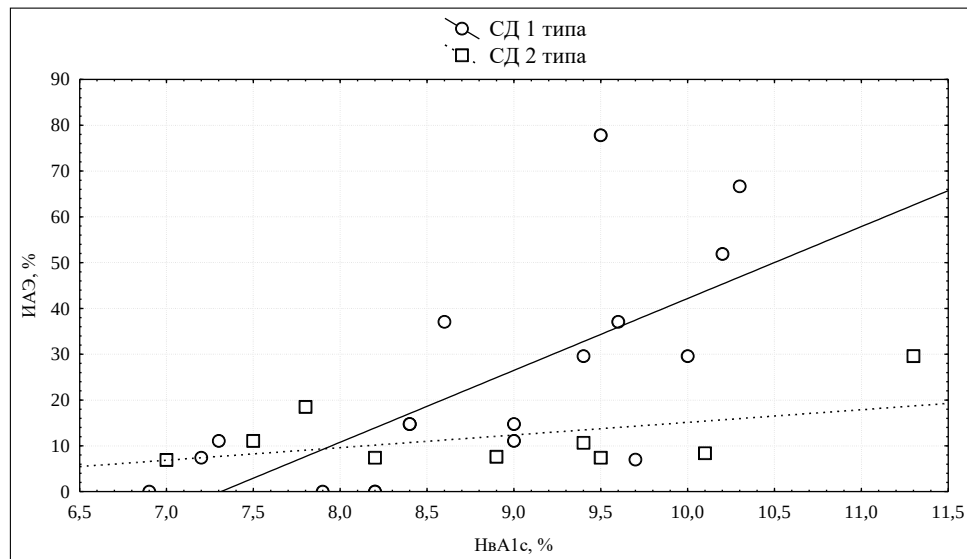


Примечание – ИМТ при СД 2 типа/ИАЭ при СД 2 типа $r^2 = 0,2822$; $r = 0,5312$; $p = 0,0091$

Рисунок 5.3.2.2 – Корреляция между индексом массы тела и индексом активности эндобронхита у пациентов с СД 2 типа

Критерии К-S и Лиллиефорса для анализируемых переменных – НвА1с и ИАЭ составили $p > 0,20$ и $p < 0,05$ соответственно, при W 0,78 для уровня значений НвА1с и W=0,90 для ИАЭ. Прямая корреляционная статистически достоверная связь наблюдалась между уровнем НвА1с и ИАЭ у больных с СД 2 и 1 типов, соответственно. Вычислив значения множественного коэффициента детерминации, который отражает долю дисперсии результативного признака r^2 в группе пациентов с СД 1 типа и с СД 2 типа, можно сделать вывод, что

качественная оценка тесноты выявленной связи является умеренной для пациентов с СД 1 типа и слабой для больных с СД 2 типа (рисунок 5.3.2.3).



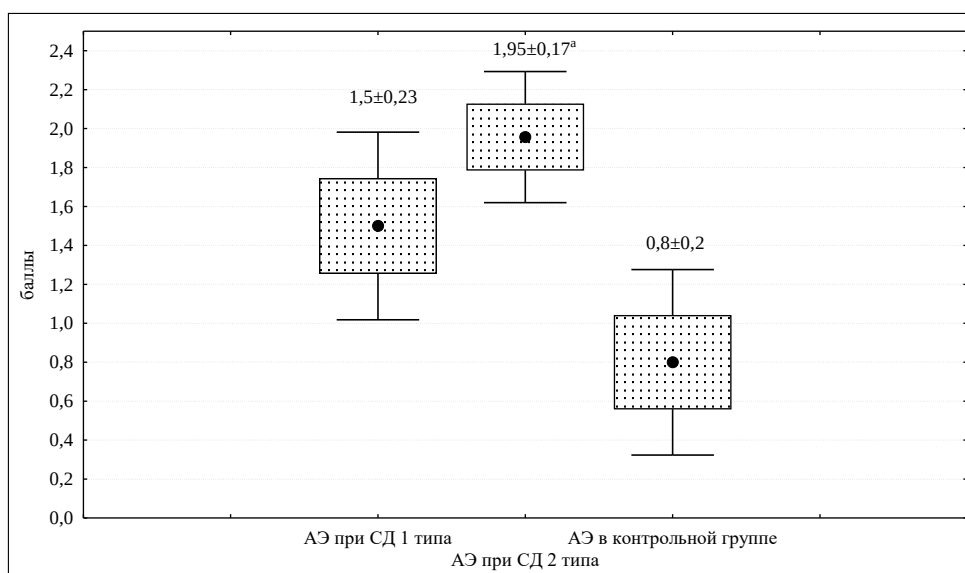
Примечания

1) HbA1c при СД 1 типа/ ИАЭ при СД 1 типа: $r^2 = 0,4837$; $r = 0,6955$; $p = 0,0014$

2) HbA1c при СД 2 типа/ ИАЭ при СД 2 типа: $r^2 = 0,2514$; $r = 0,4714$; $p = 0,1691$

Рисунок 5.3.2.3 – Корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и индексом активности эндобронхита у пациентов с СД 1 и 2 типов

При подсчёте ИАЭ, АЭ устанавливалась по описанным выше критериям. У обследованных пациентов с СД 2 типа АЭ в 1,3 и 2,4 раза превосходила данный показатель в группе с СД 1 типа и контрольной группе, соответственно, тогда как у больных с СД 1 типа в 1,9 раз по отношению к здоровым лицам (рисунок 5.3.2.4).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) АЭ при СД 1 типа/ АЭ при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = -1,56$, $p = 0,12$, $F\text{-отн.дисп} = 1,60$
- 3) АЭ при СД 1 типа/ АЭ в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 2,00$, $p = 0,05$, $F\text{-отн.дисп} = 1,22$
- 4) АЭ при СД 2 типа/ АЭ в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 3,99$, $p = 0,0003$, $F\text{-отн.дисп} = 1,30$

Рисунок 5.3.2.4 – Уровень активности эндобронхита (в баллах) у обследованных лиц.

Нами была установлено, что II степень эндобронхита в 1,5 и 3,5 раза, III степень – в 1,6 и 3,4 раз чаще регистрировалась у обследуемых с СД 2 типа при сравнении с данными исследования при СД 1 типа и контрольной группы, соответственно. Изучаемый группировочный признак у больных СД 1 типа II степени доминировал в 2,8, III степени – в 2,5 раз наблюдаемых из контрольной группы (таблица 5.3.2.1).

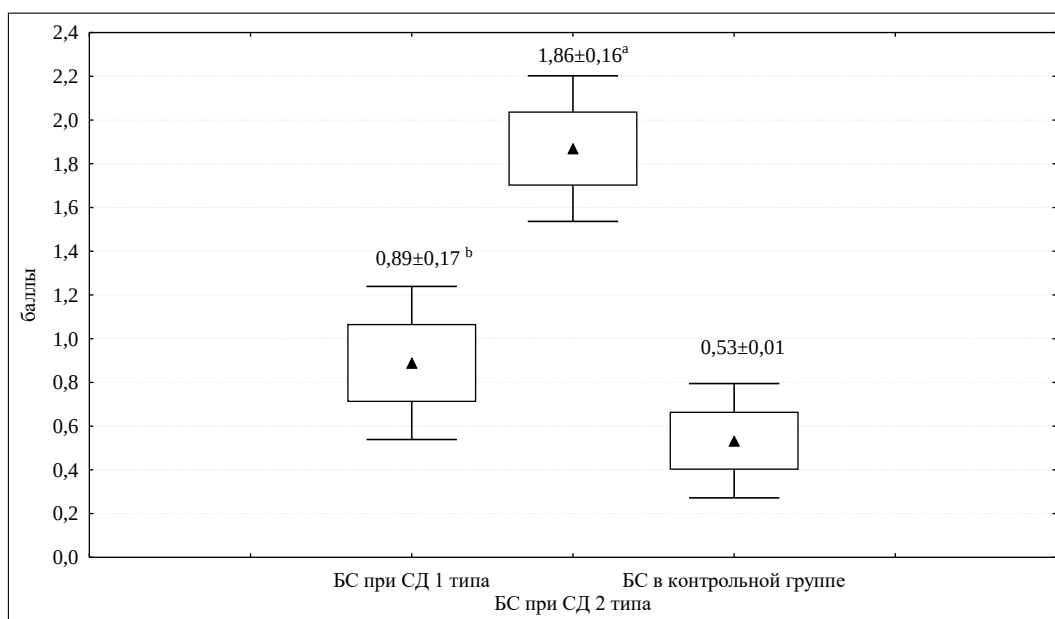
Таблица 5.3.2.1 – Частота встречаемости различной степени активности эндобронхита в исследуемых группах

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

Общеизвестно, что в основе патогенеза хронического поражения дыхательных путей лежит гиперфункция желез слизистой оболочки бронхов [14]. Гиперсекреция слизистой отражает один из типов патофизиологических механизмов развития эндобронхита [15]. Нами было выявлено, что уровень БС в группе больных с СД 2 типа в 2,1 и 3,5 раз превосходил изучаемый параметр среди пациентов с СД 1 типа и контрольной группе, соответственно, а у обследуемых с СД 1 типа в 1,7 раза по отношению к здоровым лицам (рисунок 5.3.2.5).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий выраженности бронхиальной секреции у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий выраженности бронхиальной секреции у пациентов с СД 1 типа по сравнению с СД 2 типа
- 3) BC при СД 1 типа/ BC при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = -3,94$, $p = 0,0003$, $F\text{-отн.дисп} = 1,15$
- 4) BC при СД 1 типа/ BC в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 1,54$, $p = 0,13$, $F\text{-отн.дисп} = 2,15$
- 5) BC при СД 2 типа/ BC в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 5,64$, $p = 0,00002$, $F\text{-отн.дисп} = 4,49$

Рисунок 5.3.2.5. – Выраженность бронхиальной секреции (в баллах) у наблюдаемых лиц

Незначительное скопление секрета диагностировано у 8 (44,4%) пациентов с СД 1 типа и у 9 (39,1%) с СД 2 типа, умеренное – у 4 (22,2%) больных с СД 1 типа и у 8 (34,8%) с СД 2 типа, и выраженное – у 6 (26,09%) человек из группы с СД 2 типа, а в контрольной группе – при небольшом скоплении секрета у 8 (53,3%) наблюдаемых.

Установлено, что характер выделяемого БС в значительной мере влияет на течение заболеваний нижних воздухоносных путей. Выделение вязкого секрета слизистыми железами бронхов приводит к его застою и инфицированию, что способствует не только возникновению, а и прогрессированию бронхита. Таким

образом, особое внимание в исследовании уделялось характеру бронхиального содержимого.

При этом, слизисто-гнойный и гнойный характер секрета выявлен в 3,1 раз чаще у больных с СД 2 типа в сравнении с группой с СД 1 типа (таблица 5.3.2.2).

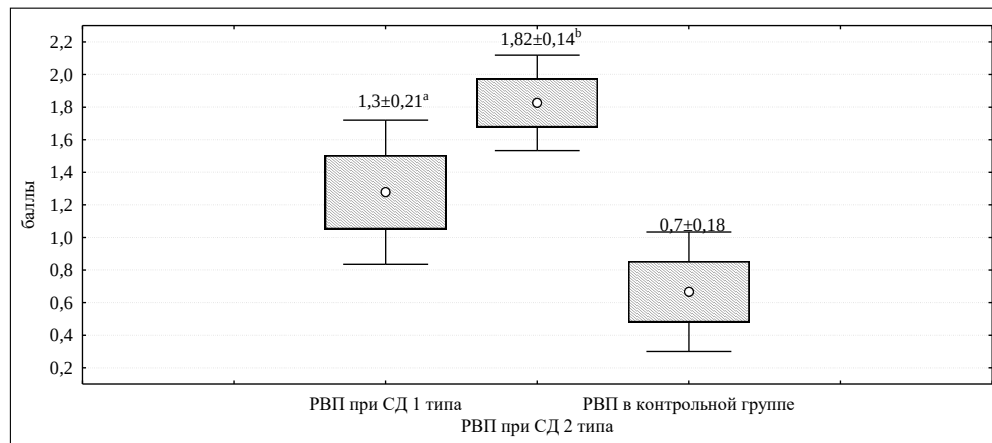
Таблица 5.3.2.2 – Частота встречаемости различного по характеру бронхиального секрета в исследуемых группах

Характер бронхиального секрета	Группы обследованных		
	СД 1 типа (n=18)	СД 2 типа (n=23)	Контрольная группа (n=15)
Слизистый	10 (55,6%)	8 (34,8%)	9 (60%)
Слизисто-гнойный	3 (16,7%) ^{a, b}	12 (52,2%) ^a	1 (6,7%)
Гнойный	—	3 (13%) ^{a, c}	—

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий бронхиального секрета по характеру при сравнении с контрольной группой
- 2.) ^b – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий бронхиального секрета по характеру при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа
- 3) ^c – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий бронхиального секрета по характеру при сравнении с группой пациентов с СД 1 типа

При изучении распространённость воспалительного процесса, было установлено, что у лиц с СД 2 типа составляла $1,82 \pm 0,14$ балла, с СД 1 типа – $1,3 \pm 0,21$, при наличии ограниченных изменений на уровне главных бронхов у 8 (34,8%) обследуемых с СД 2 типа и у 7 (38,9%) с СД 1 типа, частично диффузных изменениях у 11 (47,8%) больных с СД 2 типа и у 5 (27,8%) из группы с СД 1 типа, и диффузных изменениях в бронхиальном дереве у 4 (17,4%) пациентов с СД 2 типа и 2 (11,1%) с СД 1 типа (рисунок 5.3.2.6).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистическая достоверность распространённости воспалительного процесса у пациентов с СД 1 типа по сравнению с СД 2 типа
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистическая достоверность распространённости воспалительного процесса у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 3) RVП при СД 1 типа/ RVП при СД 2 типа: $t\text{-знач.} = -2,09$, $p = 0,042$, $F\text{-отн.дисп} = 1,78$
- 4) RVП при СД 1 типа/ RVП в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 2,03$, $p = 0,05$, $F\text{-отн.дисп} = 1,75$
- 5) RVП при СД 2 типа/ RVП в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 4,85$, $p = 0,00002$, $F\text{-отн.дисп} = 1,01$

Рисунок 5.3.2.6 – Показатель распространённости воспалительного процесса (в баллах) в исследуемых группах

При СД 2 типа установлено превышение в 1,7 и 3,6 раз частично диффузных, в 1,6 раз ☐ диффузных изменений слизистой оболочки трахеобронхиального дерева при сравнении с изучаемыми показателями в группе с СД 1 типа и контрольных лиц, соответственно (таблица 5.3.2.3).

Таблица 5.3.2.3 – Частота встречаемости видовой распространенности воспалительного процесса в бронхиальном дереве в исследуемых группах

Распространённость воспалительного процесса	Группы обследованных		
	СД 1 типа (n=18)	СД 2 типа (n=23)	Контрольная группа (n=15)
Ограниченный	7 (38,9%)	8 (34,7%)	6 (40%)
Частично диффузные изменения	5 (27,8%) ^{a, b}	11 (47,8%) ^a	2 (13,3%)
Диффузные изменения	2 (11,1%) ^a	4 (17,4%) ^a	—

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий видовой распространенности воспалительного процесса при сравнении с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий видовой распространенности воспалительного процесса при сравнении с группой пациентов с СД 2 типа

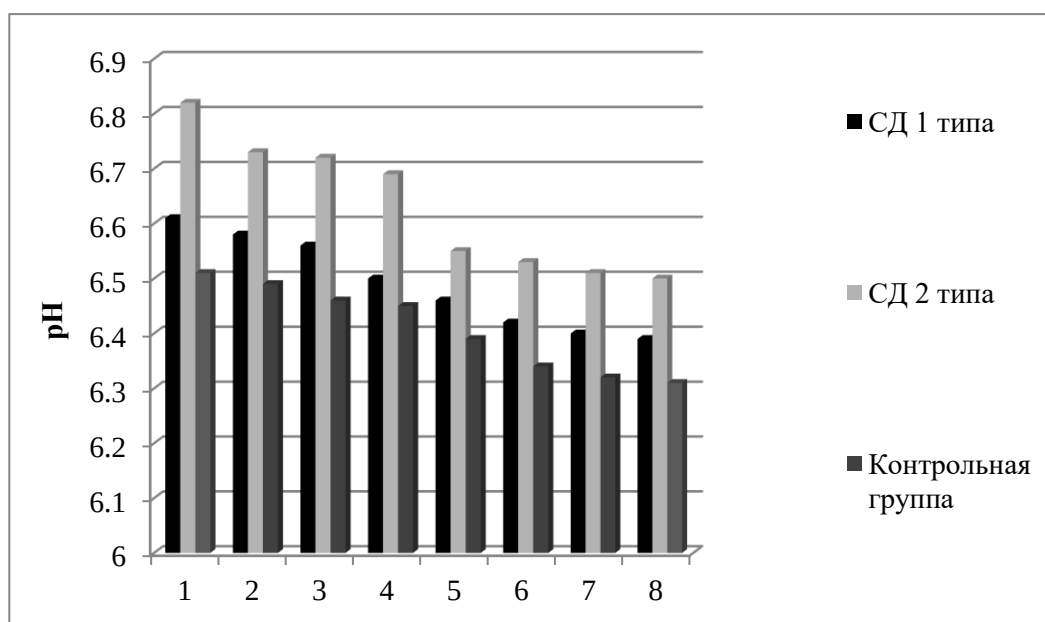
Расчёт ИАЭ, позволил нам выявить нарушения в трахеобронхиальном дереве у пациентов с СД. Отличительным признаком данного процесса у наблюдаемых с СД 2 типа являлась 3 степень выраженности с умеренным и выраженным уровнем скопления слизисто-гнойного и гнойного секрета и частично диффузными изменениями в слизистой оболочке дыхательных путей.

По нашему мнению, выявленные изменения ИАЭ свидетельствуют о развитии вторичного бронхита у больных с СД. Существенную роль на формирование данных нарушений оказывает уровень гликемии и повышенная масса тела у обследуемых с СД 2 типа. В свою очередь, 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.

5.3.3. Показатели раздельного пристеночного кислотно-основного состояния трахеи и бронхов

У практически здоровых лиц в симметричных участках трахеи и бронхов величины пристеночного рН между собой существенно не различались. Снижение рН происходило в направлении к дистальным отделам воздухоносных путей, что по-видимому, было обусловлено осмолярностью мукоцилиарного клиренса по мере продвижения от дистальных к проксимальным отделам дыхательных путей.

У обследованных пациентов с СД значения рН сохраняли аналогичную направленность. В тоже время отличия величины показателя между проксимальными и дистальными отделами трахеобронхиального дерева уменьшались. Подобное уменьшение градиента рН между отделами дыхательных путей, по-видимому, было обусловлено распространенностью эндобронхита и что сопровождалось развитием нарушений кислотно-основного равновесия бронхиального дерева (рисунок 5.3.3.1).



1 – киль трахеи; 2 – шпора верхнего долевого бронха справа; 3 – шпора верхнего долевого бронха слева; 4 – шпора среднего долевого бронха; 5 – устье сегментарных бронхов справа; 6 – устье сегментарных бронхов слева; 7 – устье субсегментарных бронхов справа; 8 – устье субсегментарных бронхов слева.

Рисунок 5.3.3.1 – Показатели раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева в исследуемых группах

Величина группировочного признака при СД 2 типа в области киля трахеи [?] в 1,03, в области шпоры верхнего долевого бронха справа и слева, шпоры среднего долевого бронха, в устье сегментарных бронхов слева [?] в 1,02 раза, в устье сегментарных и субсегментарных бронхов справа и слева [?] в 1,01 раз имела тенденцию к превышению показаний в группе с СД 1 типа (рисунок 5.3.3.1).

В изучаемой группе с СД 1 типа, при одинаковой выраженности уровня рН в области шпоры среднего долевого бронха, устьях сегментарных и субсегментарных бронхов справа и слева при сравнении со значениями контрольной группы, установлена тенденция к увеличению величины в области киля трахеи и шпоры верхнего долевого бронха слева в 1,02 раза, а также справа в 1,01 раз, соответственно (рисунок 5.3.3.1).

Подобные тенденции изменений были констатированы у пациентов с СД 2 типа при сравнительной характеристики показателей с контрольной группой, где величина рН при нарушениях углеводного обмена в точке киля трахеи и шпоры верхнего долевого бронха слева в 1,04 раз, в области шпоры верхнего долевого бронха справа, шпоры среднего долевого бронха, устье субсегментарных бронхов справа и слева [?] в 1,03 раз, в устье сегментарных бронхов справа и слева [?] в 1,02 раз превышали показания у практически здоровых лиц (рисунок 5.3.3.1).

При этом, наибольший показатель рН-метрии во всех отделах воздухоносных путей в группе наблюдаемых с СД 1 и 2 типов, при K-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,05$, $W = 0,82$, $p = 0,002$, находился в интервале более 7,0 у 6 (3,6%) и 9 (5,4%) человек, в отличие от значений контрольной группы.

Распределение и частота выявления различных значений уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева в группах представлено в таблице 5.3.3.1.

Таблица 5.3.3.1 – Распределение и частота выявления уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул. %
2,583333<x<=4,216667	4	4	2,40964	2,4096
4,216667<x<=5,850000	1	5	0,60241	3,0120
5,850000<x<=7,483333	7	12	4,21687	7,2289
более 7,483333	6 ^a	18	3,61446	10,8434
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул.%
1,583333<x<=3,416667	1	1	0,60241	0,6024
3,416667<x<=5,250000	3	4	1,80723	2,4096
5,250000<x<=7,083333	10	14	6,02410	8,4337
более 7,083333	9 ^a	23	5,42169	13,8554
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул.частота	Процент	Кумул.%
2,133333<x<=4,066667	1	1	0,60241	0,6024
4,066667<x<=6,000000	3	4	1,80723	2,4096
6,000000<x<=6,933333	10	14	6,02410	8,4337
более 6,933333	1	15	0,60241	9,0361

Примечание – ^a – $p < 0,05$ статистически достоверная разница между уровнем различных значений уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева у пациентов с СД 1 и 2 типов по сравнению с контрольной группой

Следует отметить, что при анализе полученных значений рН изменение показателя имело зависимость от характера бронхиального секрета. В группе пациентов с СД 1 типа наблюдалась тенденция к повышению уровня рН при

диагностике в трахеобронхиальном дереве слизистого и слизисто-гнойного секрета (рисунок 5.3.3.2)

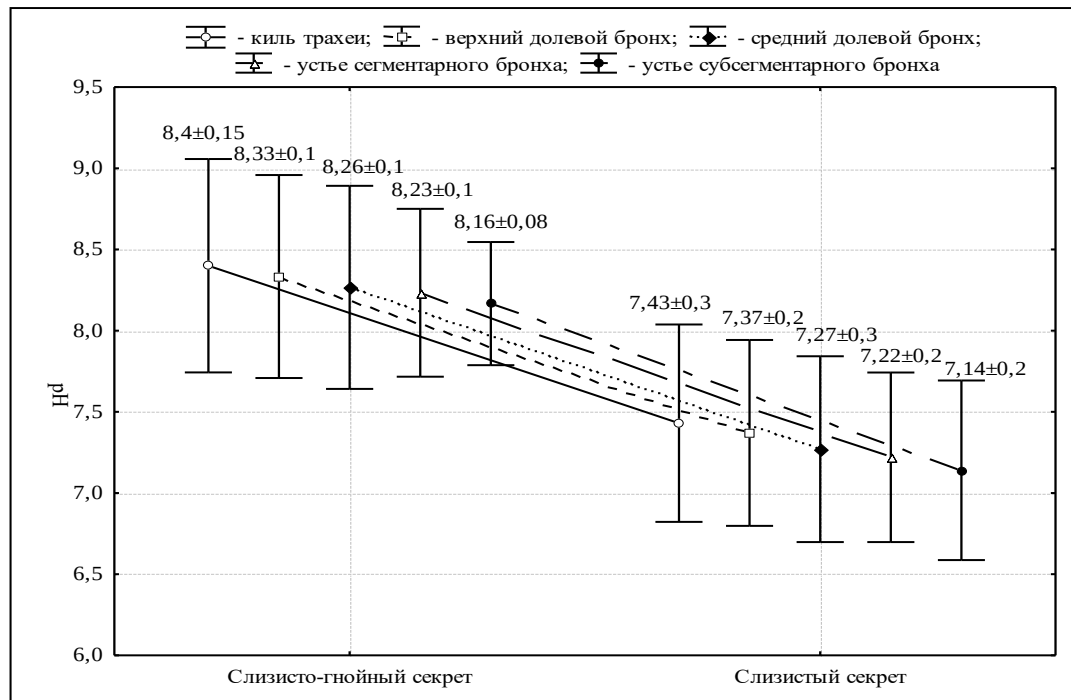


Рисунок 5.3.3.2 – Вариабельность уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева у исследуемых с СД 1 типа

Значения рН между пациентами в группе с СД 2 типа существенно не различались, но во всех случаях увеличение показателя сочеталось с характером выявленного при бронхоскопическом исследовании секрета (рисунок 5.3.3.3).

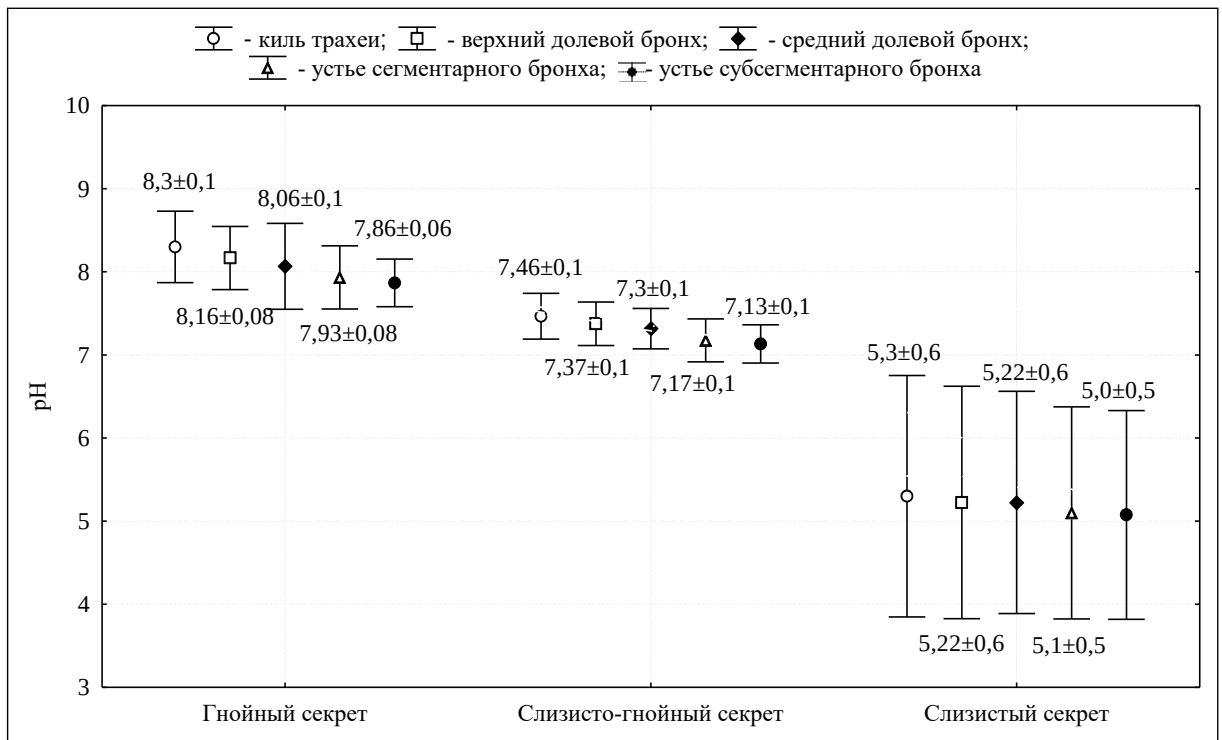


Рисунок 5.3.3.3 – Вариабельность уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева у исследуемых с СД 2 типа

Следует отметить, что значения рН у всех пациентов с нарушениями углеводного обмена в 1,2 раз превышали таковые в тех же точках измерения у практически здоровых лиц. Стоит отметить, что среди обследуемых контрольной группы, регистрировалось более выраженное увеличение рН при наличии слизисто-гнойного секрета, при сравнении с больными с СД 1 и 2 типов (рисунок 5.3.3.4).

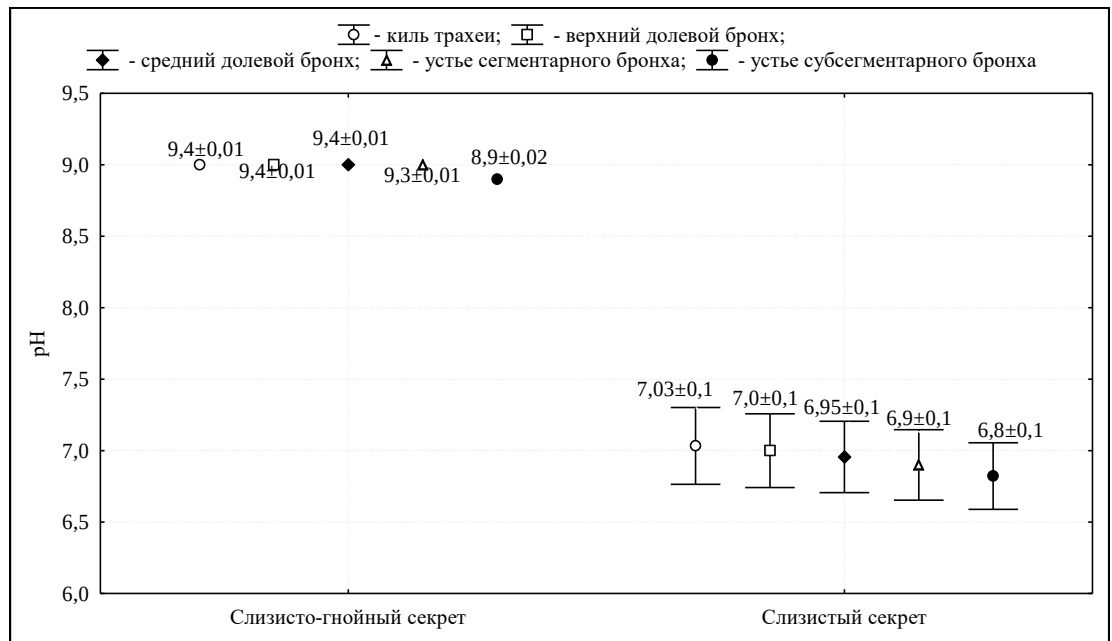


Рисунок 5.3.3.4 – Вариабельность уровня раздельной рН-метрии трахеобронхиального дерева у исследуемых контрольной группы

У всех наблюдаемых мы зарегистрировали статистически значимый уровень зависимости пристеночной раздельной рН-метрии от уровня ИАЭ во всех зонах воздухоносных путей. Учитывая значения множественного коэффициента детерминации, отражающего долю дисперсии результативного признака в группах, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной, взаимосвязи умеренной силы.

Распределение корреляционной зависимости уровня рН-метрии от ИАЭ в группах представлено в таблице 5.3.3.2.

Таблица 5.3.3.2 – Корреляционная зависимость уровня рН-метрии от ИАЭ в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа		
Интервал распределения	Индекс корреляции (r)	p
Киль трахеи	0,58	0,012

Продолжение таблицы 5.3.3.2

Интервал распределения	Индекс корреляции (r)	p
Шпора верхнего долевого бронха	0,56	0,015
Шпора среднего долевого бронха	0,57	0,014
Устье сегментарного бронха	0,55	0,018
Устье субсегментарного бронха	0,55	0,016
Группа пациентов с СД 2 типа		
Интервал распределения	Индекс корреляции (r)	p
Киль трахеи	0,52	0,011
Шпора верхнего долевого бронха	0,53	0,010
Шпора среднего долевого бронха	0,53	0,009
Устье сегментарного бронха	0,52	0,011
Устье субсегментарного бронха	0,51	0,011
Контрольная группа		
Интервал распределения	Индекс корреляции (r)	p
Киль трахеи	0,54	0,037
Шпора верхнего долевого бронха	0,55	0,033
Шпора среднего долевого бронха	0,55	0,032
Устье сегментарного бронха	0,56	0,031
Устье субсегментарного бронха	0,54	0,035

Примечание – отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

Увеличение рН в зонах локализации эндобронхита можно объяснить нарушенной функцией клеток мукоцилиарного комплекса вследствие изменения

осмотической концентрации секрета. Подобные нарушения, по-видимому, отражали напряжение компенсаторных процессов организма, направленных на устранение воспалительного процесса в трахео-бронхиальном дереве.

Повышение рН при выявлении слизисто-гнойного секрета в контрольной группе, превышающим показатели больных с нарушениями углеводного обмена, мы связывали с вазодилатирующим эффектом биологически активных веществ на эндотелиальные клетки посткапиллярных венул, приводящих к изменению кровотока в зоне воспаления и повышению трансфузии плазмы из сосудистого русла в интерстициальное пространство; гипертрофией, гиперплазией и соответственно гиперфункцией клеток мукоцилиарного комплекса, в отличие от групп с СД, а также изменением фракций сиало- и фукомуцинов и преобладанием последних.

На основании изложенного, мы предполагали, что при выделении гнойного секрета у пациентов с СД 2 типа, результаты эндобронхиальной пристеночной рН-метрии должны были существенно превышать показатели рН при наличии слизистого и слизисто-гнойного отделяемого. Однако, была констатирована только подобная тенденция и существенных различий рН в селективных точках среди сопоставляемых пациентов не было, но это сочеталось с качественно-количественным показателем активности воспалительного процесса в воздухоносных путях. Вероятно, установленные патологические явления были обусловлены истощением у пациентов компенсаторных механизмов, развитием склеротических и метапластических процессов в слизистой, локальной редукцией кровотока.

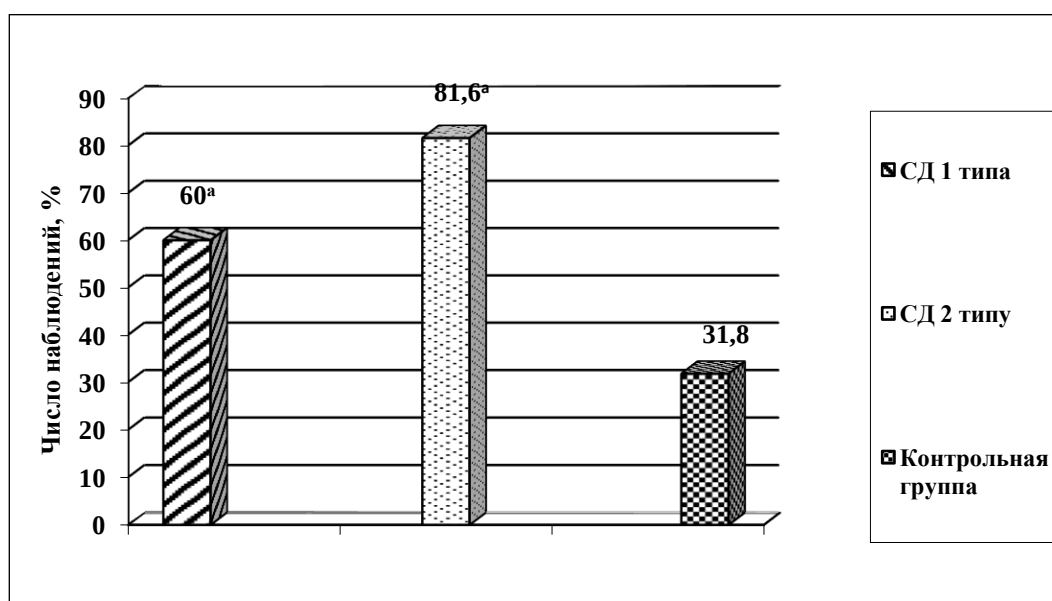
Таким образом, эндобронхиальная пристеночная рН-метрия является методом интегрально отражающим активность воспалительного процесса, его распространенность, позволяющим судить о выраженности и распространенности эндобронхита. У практически здоровых лиц и у больных с СД установлено снижение рН от проксимальных отделов бронхиального дерева к дистальным. Максимально выраженные изменения рН были выявлены при высокой активности эндобронхита.

5.4. Оценка функционального состояния мукоцилиарной системы у больных с сахарным диабетом

Как известно, у пациентов с СД течение заболеваний органов дыхания протекает тяжелее при сравнении с другими наблюдаемыми. Некоторые учёные считают, что причиной этому является нарушение нервной регуляции, механики дыхания, изменение проницаемости сосудистой стенки [584]. Но на наш взгляд, значительная роль в этом принадлежит формированию МЦН у данной категории больных.

Поэтому, своевременная диагностика МЦН у больных с СД на ранних этапах формирования патологии, является актуальной задачей.

В группах пациентов с СД мы диагностировали нарушение времени экспекторации (ВЭ) (рисунок 5.4.1).

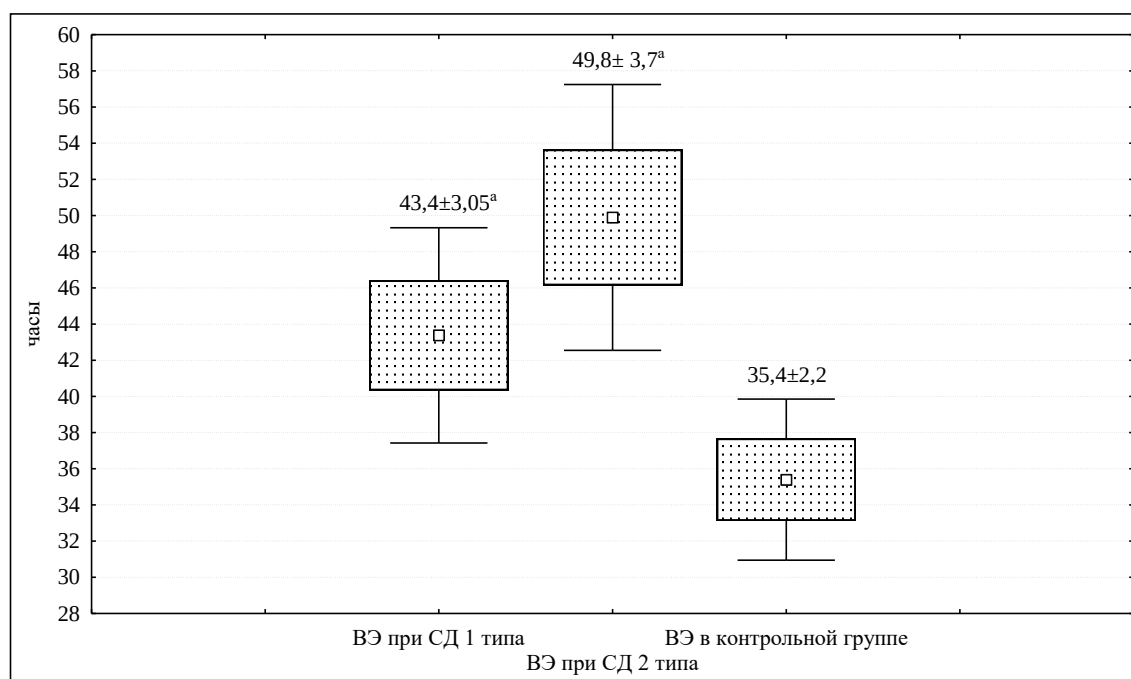


Примечание – ^a – $p < 0,05$ статистическая достоверность отличий нарушения времени экспекторации у пациентов с СД 1 и 2 типа при сравнении с контрольной группой

Рисунок 5.4.1 – Количество пациентов с нарушением времени экспекторации

Нами было установлено, что в группе больных с СД 1 типа ВЭ было в 1,1 раза выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа и в 1,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой. Среди обследуемых с СД 2 типа также

зафиксировано снижение времени выведения индикатора из воздухоносных путей в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой (рисунок 5.4.2).

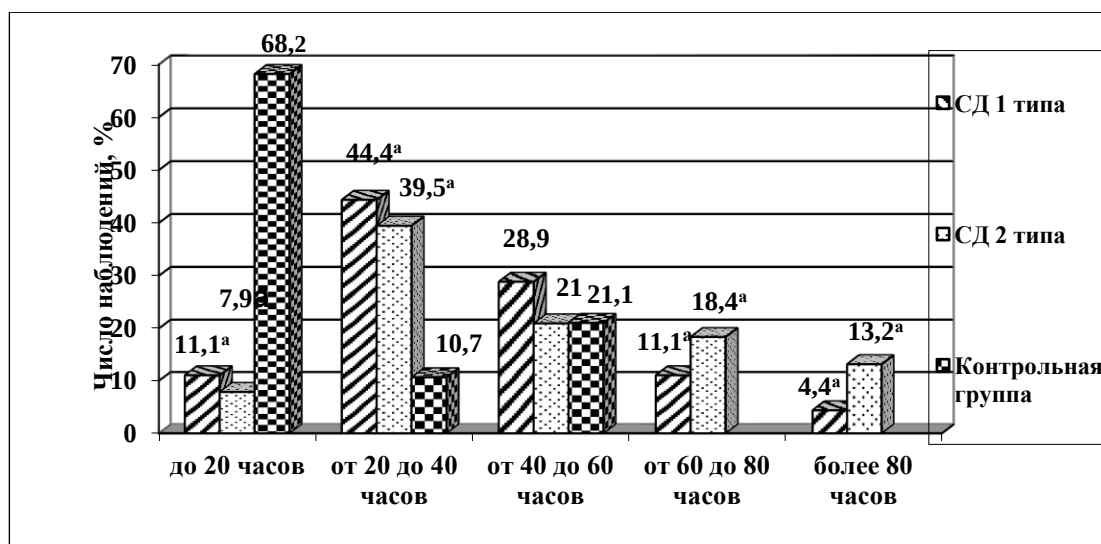


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий времени экспекторации у пациентов с СД 1 и 2 типа при сравнении с контрольной группой
- 2) ВЭ при СД 1 типа/ВЭ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 2,06$; $p = 0,042$; $F\text{-отн.дисп} = 2,00$
- 3) ВЭ при СД 2 типа/ВЭ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 3,34$; $p = 0,0012$; $F\text{-отн.дисп.} = 2,58$

Рисунок 5.4.2 – Время экспекторации в исследуемых группах

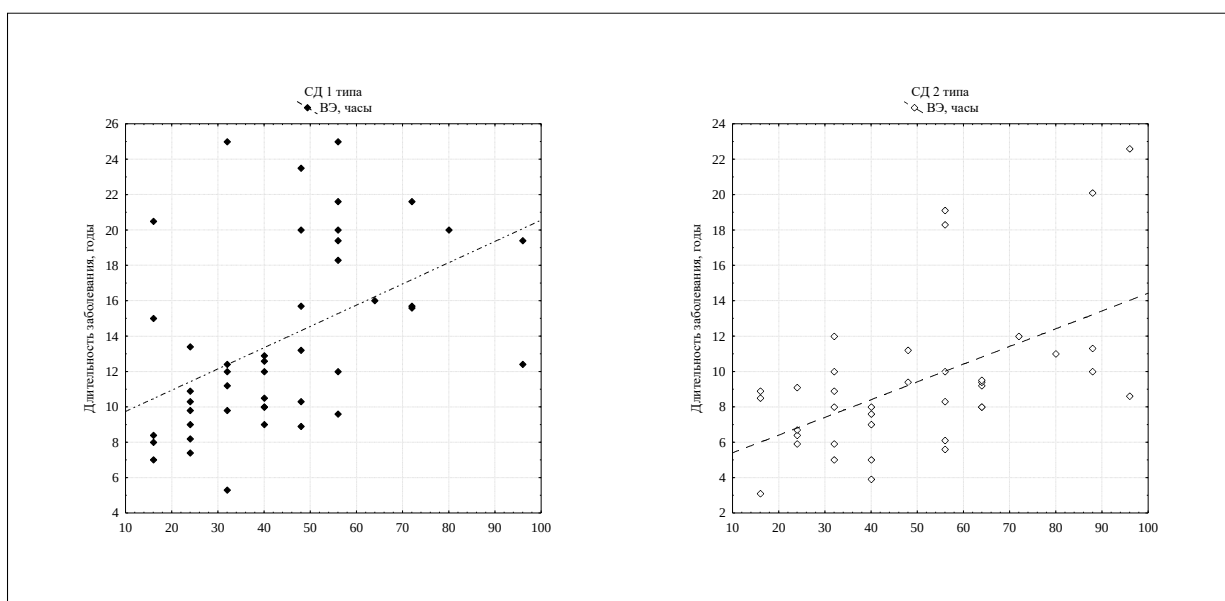
При анализе частоты времени выделения вещества-индикатора, нами установлено, что выведение индикатора в пределах до 20 часов у пациентов с СД 1 типа было в 1,4 раза выше при сравнении с больными с СД 2 типа, в пределах от 20 до 40 часов в группе обследуемых с СД 1 типа в 1,4 раза, а у группы больных с СД 2 типа – в 1,6 раз ниже при сравнении с контрольной группой. У пациентов с СД 2 типа времени выведения индикатора до 20 часов было в 1,5 раза меньше при сравнении с контрольной группой (рисунок 5.4.3)



Примечание – ^a – $p < 0,01$ статистическая достоверность отличий между временем экспекторации у пациентов с СД 1 и 2 типов по сравнению с контрольной группой

Рисунок 5.4.3 – Частота встречаемости (%) времени экспекторации вещества-индикатора в исследуемых группах

Известно, что скорость МЦК зависит от многих причин. В нашей работе мы выявили факторы, воздействующие на МЦТ у пациентов с СД. Анализируя критерии нормальности для переменных: ВЭ и длительности заболевания СД, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p < 0,01$ для обоих переменных, критерии W – 0,95 для ВЭ и 0,94 – для длительности заболевания, корреляционный анализ у больных с СД 1 и 2 типа выявил статистически достоверную положительную корреляционную взаимосвязь между временем выведения вещества-индикатора из воздухоносных путей и длительностью заболевания СД. Корреляционная зависимость представлена на рисунке 5.4.4.



Примечания

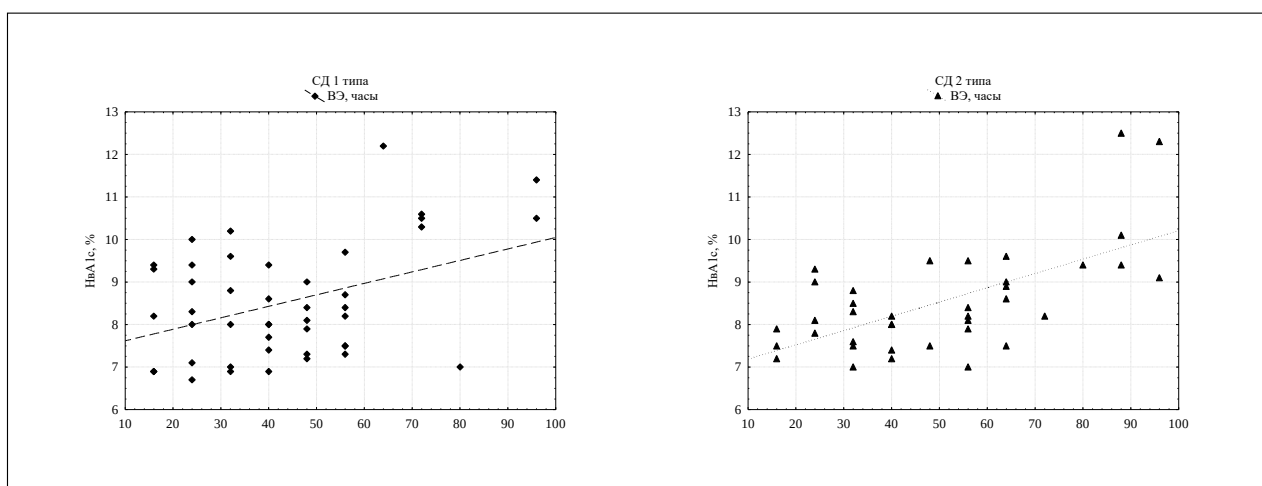
1) ВЭ при СД1 типа/Длительность заболевания при СД1 типа: $r^2=0,22$; $r=0,47$; $p=0,001$

2) ВЭ при СД2 типа/Длительность заболевания при СД2 типа: $r^2=0,29$; $r=0,54$; $p=0,0005$

Рисунок 5.4.4 – Корреляция между временем экспекторации и длительностью заболевания у пациентов с СД 1 и 2 типов

Так как, значение множественного коэффициента детерминации отражает долю дисперсии результативного признака $r^2=0,22$ в группе пациентов с СД 1 типа и $r^2=0,29$ у исследуемых с СД 2 типа можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Эти данные свидетельствуют о незначительном влиянии длительности гипергликемии на повреждение мукоцилиарного аппарата.

Учитывая данные [585] о негативном влиянии уровня HbA_{1c} на состояние легочной системы, мы посчитали необходимым проанализировать воздействие HbA_{1c} на МЦТ. Рассматривая критерии нормальности для переменных: ВЭ и уровня HbA_{1c} , при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p<0,001$ для обоих переменных, критерии W – 0,95 для МЦТ и 0,94 – для HbA_{1c} , мы установили статистически достоверную положительную корреляционную связь между временем выведения вещества-индикатора и уровнем HbA_{1c} . Корреляционная взаимосвязь представлена на рисунке 5.4.5.



Примечания

- 1) ВЭ при СД1 типа/ Уровень HbA1c при СД1 типа: $r^2=0,17$; $r=0,40$; $p=0,0053$
- 2) ВЭ при СД2 типа/ Уровень HbA1c при СД2 типа: $r^2=0,39$; $r=0,62$; $p=0,00003$

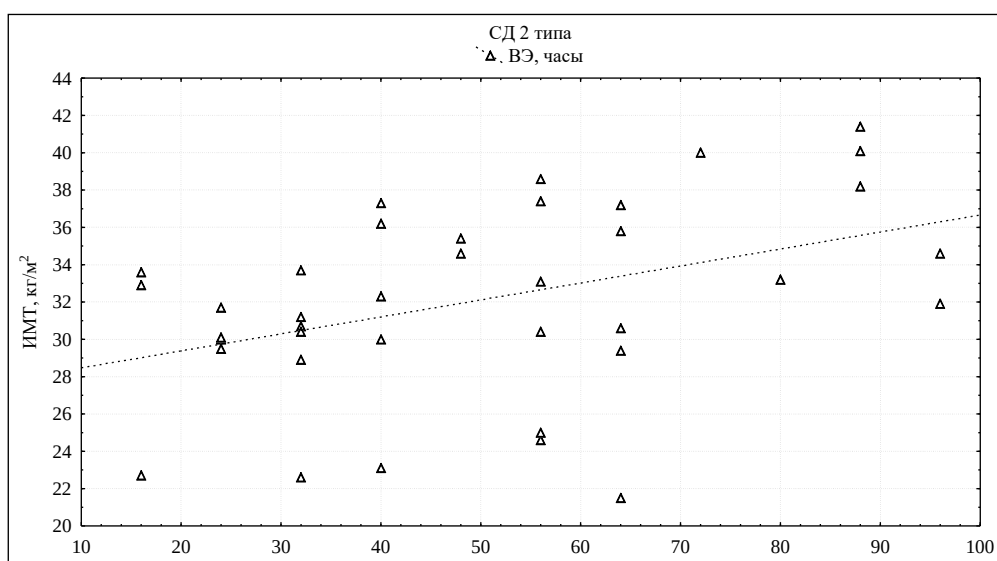
Рисунок 5.4.5 – Корреляция между временем экспекторации и уровнем гликозилированного гемоглобина в исследуемых группах

Изучив значение множественного коэффициента детерминации, который отражает долю дисперсии результативного признака при $r^2=0,17$ в группе пациентов с СД 1 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой, а в группе исследуемых с СД 2 типа – заметной, при $r^2=0,39$. Данный результат позволяет нам сделать вывод о том, что время МЦТ в трахеобронхиальном дереве в значительной мере зависит от степени компенсации диабета, особенно это касается пациентов с СД 2 типа.

В последнее время, в научной литературе, появились работы [586], свидетельствующие о том, что избыточная масса тела имеет негативное влияние на функционирование легочной системы. Ожирение и сопровождающие его метаболические расстройства на сегодняшний день вышли далеко за рамки эндокринологических проблем, не обойдя стороной ни одну из областей медицины. Являясь фактором риска многих серьезных заболеваний, ожирение несет колоссальную угрозу здоровью человечества, со скоростью эпидемии захлестывая развитые страны. Вместе с тем растет и уровень заболеваний, причинно связанных с ожирением. Яркий пример тому — хроническое

обструктивное заболевание лёгких и бронхиальная астма [587]. Мы в свою очередь, проанализировали влияние абдоминального ожирения на функциональное состояние МЦТ.

Если критерии нормальности для переменных: ВЭ и ИМТ, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p < 0,01$ для обоих переменных, критерии W – 0,95 для МЦТ и 0,96 – для ИМТ, то, мы установили статистически достоверную положительную корреляционную взаимосвязь между ИМТ и ВЭ у пациентов из группы с СД 2 типа (рисунок 5.4.6).



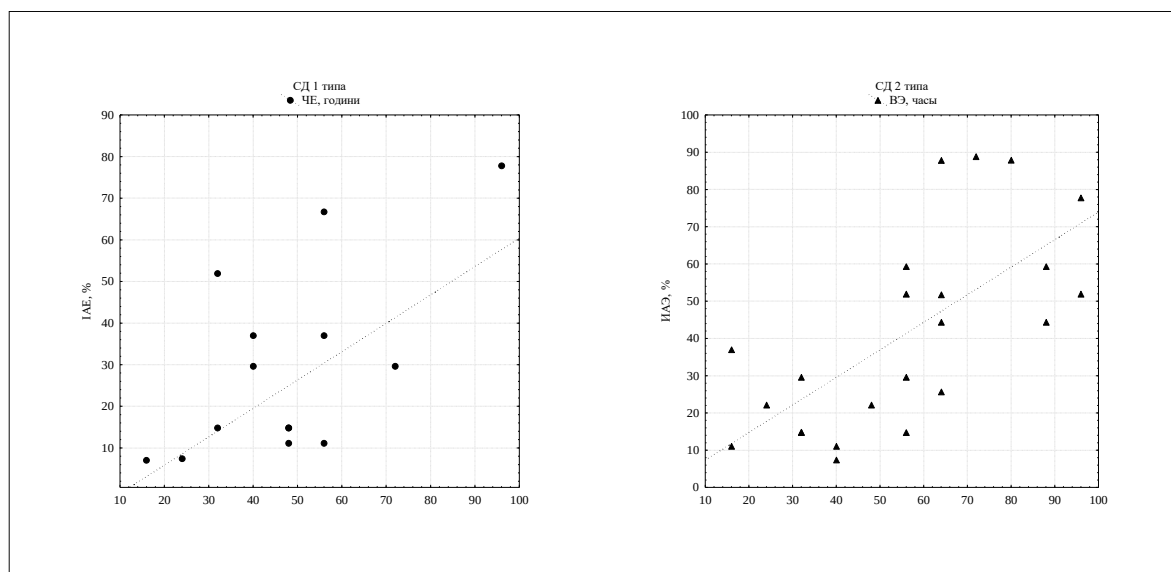
Примечание – ВЭ при СД2 типа/ИМТ при СД2 типа: $r^2=0,17$; $r=0,41$; $p=0,0010$

Рисунок 5.4.6 – Корреляционная взаимосвязь между временем экспекторации и индексом массы тела у пациентов с СД 2 типа

Так как, значение множественного коэффициента детерминации $r^2 = 0,17$ в группе пациентов с СД 2 типа, можно сделать вывод о том, что качественная оценка тесноты выявленной связи является слабой. Эти данные свидетельствуют о том, что время МЦТ в трахеобронхиальном дереве в незначительной мере зависит от ИМТ.

Заболевания бронхо-лёгочной системы, с одной стороны, являются фоном, на котором возникает рак легкого, с другой – бронхит, как правило, является неотъемлемым сопутствующим компонентом разнообразной легочной и внелегочной патологии. Однако, состояние слизистой оболочки бронхов мало

Учитывая проведенный анализ критерия нормальности для переменных ВЭ и уровня ИАЭ, при значениях критериев К-S и Лиллиефорса равных $p < 0,01$ для обоих переменных, критерии W – 0,95 для ВЭ и уровня ИАЭ, нами была выявлена положительная корреляционная зависимость между ВЭ и уровнем ИАЭ у пациентов с нарушениями углеводного обмена (рисунок 5.4.7).



1) ВЭ при СД1 типа/ИАЭ при СД1 типа: $r^2=0,34$; $r=0,58$; $p=0,00012$
2) ВЭ при СД2 типа/ИАЭ при СД2 типа: $r^2=0,46$; $r=0,67$; $p=0,0004$

Рисунок 5.4.7 – Корреляционная взаимосвязь между временем экспекторации и индексом активности эндобронхита в исследуемых группах

Учитывая значение множественного коэффициента детерминации $r^2=0,34$ в группе пациентов с СД 1 типа и $r^2=0,46$ в группе исследуемых с СД 2 типа можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной связи является умеренной. Полученные нами данные подтверждают доводы многих авторов о том, что степень активности эндобронхита значительно влияет на функциональное состояние МЦС усугубляя её работу.

При анализе полученных данных обращает внимание высокая частота встречаемости нарушений МЦТ у больных с СД 1 типа (60%) и с СД 2 типа (81,6%), которая у обследованных пациентов протекала в виде снижения времени выведения исследуемого вещества. Данные факты стали объяснимы, когда мы получили статистическую информацию о факторах, отягощающих течение СД и косвенно влияющих на состояние легочной системы у исследуемых пациентов. Наличие эндогенного воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве являлось наиболее значимой эндогенной причиной развития МЦН в обеих группах больных с СД. Степень нарушения времени МЦТ находилась в прямой зависимости от уровня НвА1с в обеих группах исследуемых с СД. Важным элементом для формирования МЦН являлось длительно протекающая гипергликемия, которая в наибольшей степени оказывала негативное действие в группе пациентов с СД 2 типа. Кроме этого, прогрессирующее нарушение времени МЦТ было взаимосвязано с ИМТ у наблюдаемых с СД 2 типа.

ГЛАВА 6

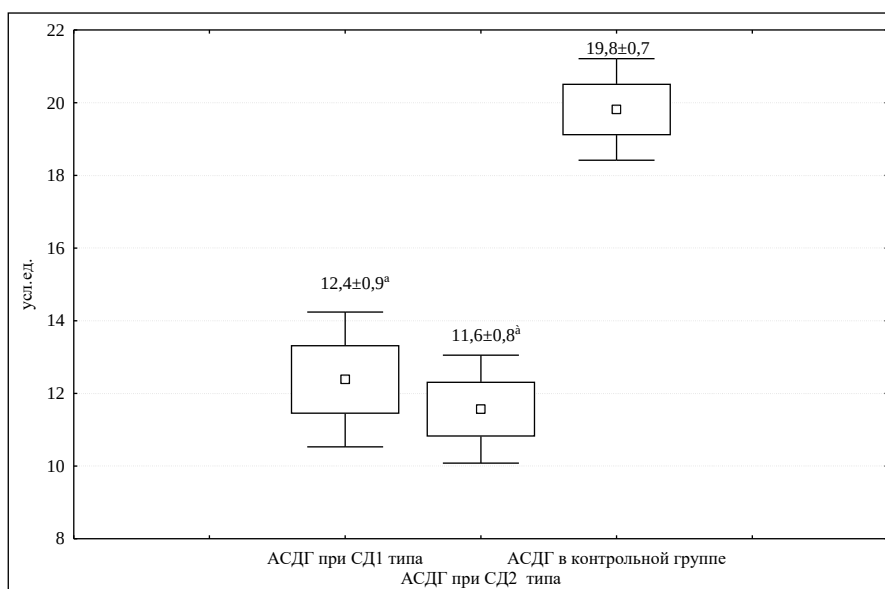
ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ПРИЗНАКОВ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Лимфоциты периферической крови являются легкодоступным материалом для исследования, по которому учитывается общность направленности метаболических процессов, происходящих в органах человека [589]. По их состоянию можно опосредованно судить о процессах анаболизма и катаболизма в организме в целом, а также определять активность дегидрогеназ – СДГ и ЛДГ, которые занимают ключевые позиции в аэробном и анаэробном энергообмене клетки, и снижение их активности является маркером митохондриальной дисфункции [590,591].

6.1. Характеристика цитохимических параметров активности ферментов энергетического обмена

В результате цитохимического исследования, установлено угнетение клеточного метаболизма лимфоцитов в виде снижения уровня активности СДГ (АСДГ) у пациентов с СД 1 и 2 типов, что характеризовалось снижением интенсивности накопления цитохимически активного вещества в клетке.

Среднее содержание гранул диформаза в лимфоцитах крови у пациентов с СД имело статистически достоверно снижение в 1,6 раза и 1,7 раза соответственно, при сравнении с показателями у наблюдаемых контрольной группы. Достоверных различий показателей между группами с СД 1 и 2 типов не наблюдалось (рисунок 6.1.1).



Примечания

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

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

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

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

Рисунок 6.1.1 – Уровень активности сукцинатдегидрогеназы в исследуемых группах

При этом, наибольший показатель АСДГ в группе наблюдаемых с СД 1 типа, при К-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,05$, $W=0,94$, $p=0,007$, находился в интервале до 6,2 усл.ед. у 21 (36,8%) человека, тогда как при СД 2 типа практически равнозначное распределение ферментативной активности наблюдалось в интервалах от 1,8 до 19,8 усл.ед. у 57 (90,5%) пациентов, при К-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,05$, $W=0,96$, $p=0,03$ в отличие от контрольной группы, где были выявлены значения в интервале от 13,3 до 19,3 усл.ед у 24 (41,4%) исследуемых, при К-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,10$, $W=0,96$, $p=0,05$.

Распределение и частота выявления различных значений АСДГ в группах представлено в таблице 6.1.1.

Таблица 6.1.1 – Распределение и частота выявления активности
сукцинатдегидрогеназы в исследуемых группах

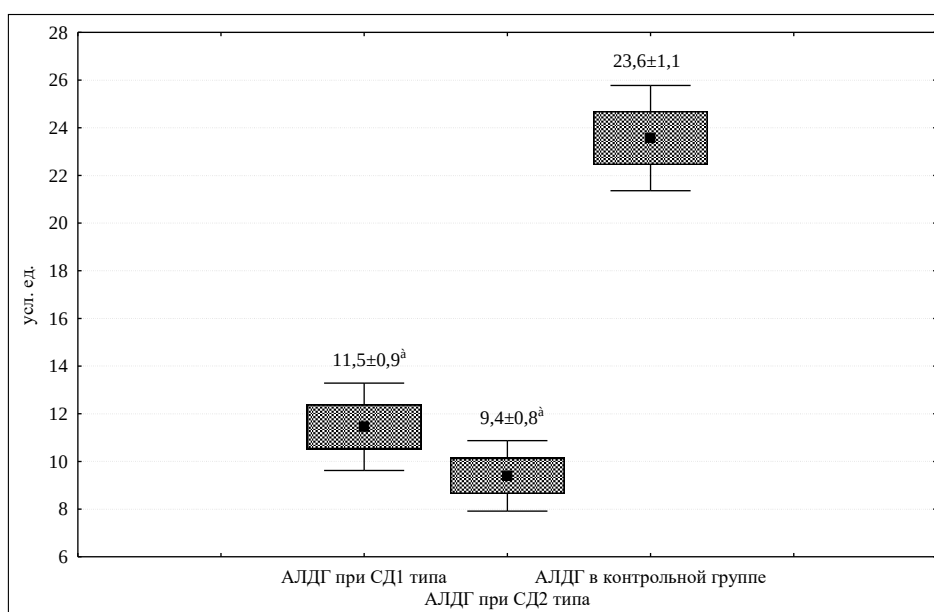
Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
,2000000<=x<6,200000	12	12	7,22892	7,2289
6,200000<=x<12,20000	21 ^a	33	12,6506	19,879
12,20000<=x<18,20000	9 ^a	42	5,42169	25,301
18,20000<=x<24,20000	11	53	6,62651	31,927
24,20000<=x<30,20000	4	57	2,40964	34,337
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
1,800000<=x<7,800000	18 ^b	18	10,8433	10,8434
7,800000<=x<13,80000	19 ^b	37	11,4457	22,2892
13,80000<=x<19,80000	20 ^c	57	12,0481	34,3373
19,80000<=x<25,80000	6	63	3,61446	37,9518
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
7,300000<=x<13,30000	6	6	3,61446	3,6145
13,30000<=x<19,30000	24	30	14,4578	18,072
19,30000<=x<25,30000	14 ^d	44	8,43373	26,506
25,30000<=x<31,30000	14 ^e	58	8,43373	34,939

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности сукцинатдегидрогеназы у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности сукцинатдегидрогеназы у больных СД 2 типа по сравнению с контрольной группой
- 3) ^c – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности сукцинатдегидрогеназы у больных СД 2 типа в сравнении с СД 1 типа
- 4) ^d – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности сукцинатдегидрогеназы в контрольной группе в сравнении с СД 2 типа
- 5) ^e – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности сукцинатдегидрогеназы в контрольной группе в сравнении с СД 1 и 2 типов

Аналогичные изменения митохондриальной ферментативной активности в виде уменьшения интенсивности накопления цитохимически активного вещества в клетке были зафиксированы при исследовании ЛДГ у обследуемых с нарушениями углеводного обмена.

Показатели активности ЛДГ (АЛДГ) в группе пациентов с СД 1 типа были ниже в 2,04 раза, тогда как при СД 2 типа – в 2,5 раза при сравнении со значениями активности фермента в контрольной группе (рисунок 6.1.2).



Примечания

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

Рисунок 6.1.2 – Уровень активности лактатдегидрогеназы
в исследуемых группах

Исучаемые данные, методом номинальных переменных, позволили выявить, что наибольшая АЛДГ у пациентов с СД 1 типа наблюдалась в промежутке от 1,4 до 8,4 усл.ед. у 27 (47,4%), при критерии нормальности К-S $d < 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,01$; $W = 0,92$, $p = 0,001$, среди больных с СД 2 типа – от 6,3 до 12,3 усл.ед. у 30

(47,6%) человек, при К-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,15$; $W = 0,95$, $p = 0,03$, в отличие от контрольной группы, где АДГ определялась в интервале от 23,6 до 32,6 усл.ед. у 26 (44,8%) наблюдаемых при К-S $d > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,05$; $W = 0,97$, $p = 0,15$.

Распределение и частота выявления различных значений АДГ в группах исследуемых пациентов представлено в таблице 6.1.2.

Таблица 6.1.2 – Распределение и частота выявления активности лактатдегидрогеназы в исследуемых группах

Группа пациентов с СД 1 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$1,400000 \leq x < 8,400000$	27 ^{a,b}	27	16,2650	16,2651
$8,400000 \leq x < 15,400000$	9 ^a	36	5,42169	21,6867
$15,400000 \leq x < 22,400000$	17	53	10,2409	31,9277
$22,400000 \leq x < 29,400000$	4 ^{a,b}	57	2,40964	34,3373
Группа пациентов с СД 2 типа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$,3000000 \leq x < 6,3000000$	17 ^c	17	10,2409	10,2410
$6,3000000 \leq x < 12,3000000$	30 ^c	47	18,0722	28,3133
$12,3000000 \leq x < 18,3000000$	10	57	6,02410	34,3373
$18,3000000 \leq x < 24,3000000$	5 ^c	62	3,01205	37,3494
$24,3000000 \leq x < 30,3000000$	1	63	0,60241	37,9518
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$5,6000000 \leq x < 14,6000000$	9	9	5,4216	5,4217
$14,6000000 \leq x < 23,6000000$	16	25	9,6385	15,060
$23,6000000 \leq x < 32,6000000$	26	51	15,6626	30,722
$32,6000000 \leq x < 41,6000000$	7	58	4,21687	34,939

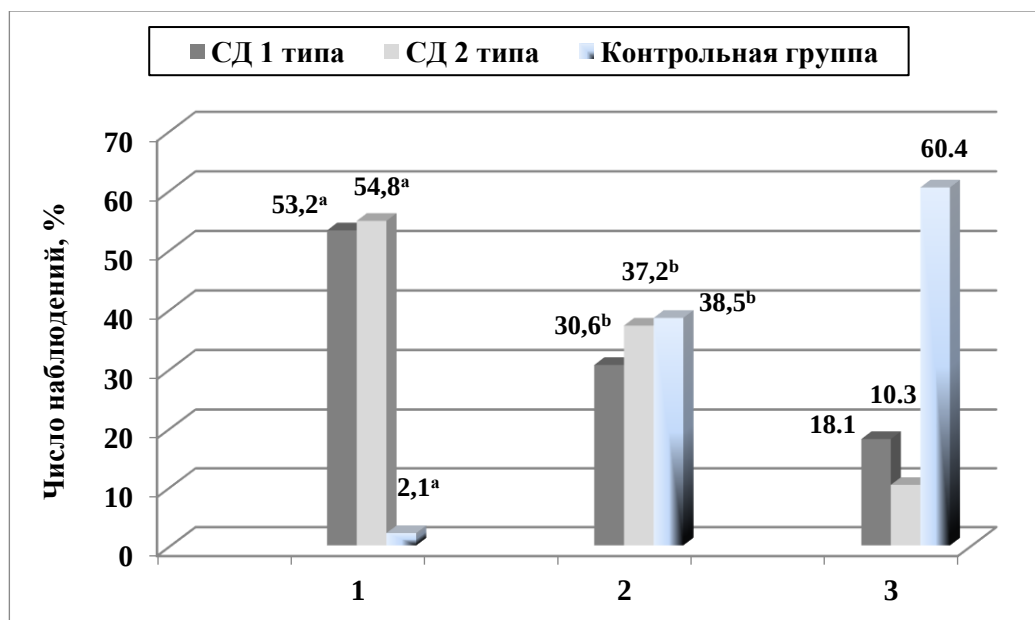
Примечания

1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности лактатдегидрогеназы у больных СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа

2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности лактатдегидрогеназы у больных СД 1 типа в сравнении с контрольной группой

3) ^c – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений активности лактатдегидрогеназы у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой

Изменения качественного состава реагирующих клеток в исследуемых группах респондентов демонстрировало тенденцию к снижению активности при СД. Так, показатели низкой клеточной активности в 27 раз чаще регистрировались при СД 1 и 2 типа при сравнении с данными у лиц без диабета, у которых высокая активность фиксировалась в 3,3 и 6 раз чаще, чем при СД 1 и 2 типа соответственно (рисунок 6.1.3)



1 – низкая активность; 2 – средняя активность; 3 – высокая активность

Примечания

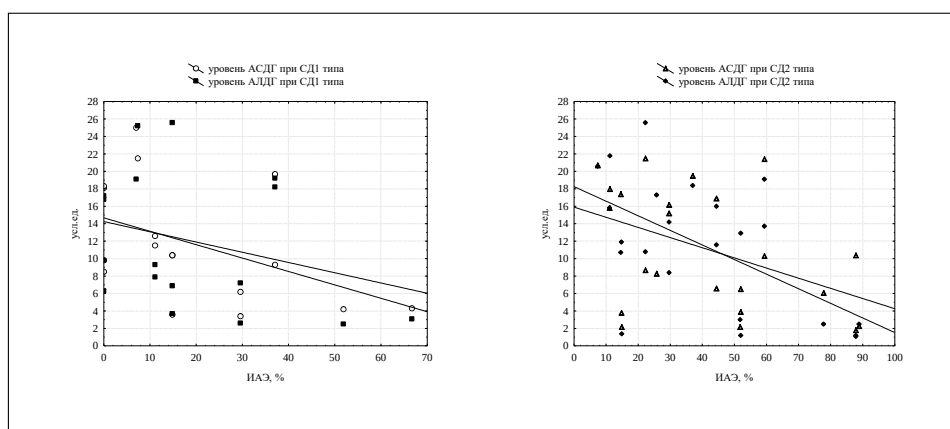
1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений реагирующих клеток у больных СД 1 типа в сравнении с СД 2 типа и контрольной группой

2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений реагирующих клеток у больных с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой

Рисунок 6.1.3 – Количественный состав реагирующих клеток
в исследуемых группах

В результате проведенного исследования удалось установить, что в условиях гипергликемии дегидрогеназный статус лимфоцитов может отражать не только функциональное состояние митохондрий, но и показатели энергообеспечения легочной ткани в целом.

При этом следует отметить, что одним из факторов, нарушающих активность мембраносвязанных ферментов, являлся эндобронхиальный воспалительный процесс, при котором, согласно полученным данным, снижалась активность цитоэнзиматического статуса лимфоцитов. Обратная корреляционная статистически достоверная взаимосвязь наблюдалась между уровнями АСДГ, АЛДГ и ИАЭ в группах пациентов с СД 1 и 2 типов, что не наблюдалось при сравнении показателей в контрольной группе (рисунок 6.1.4).



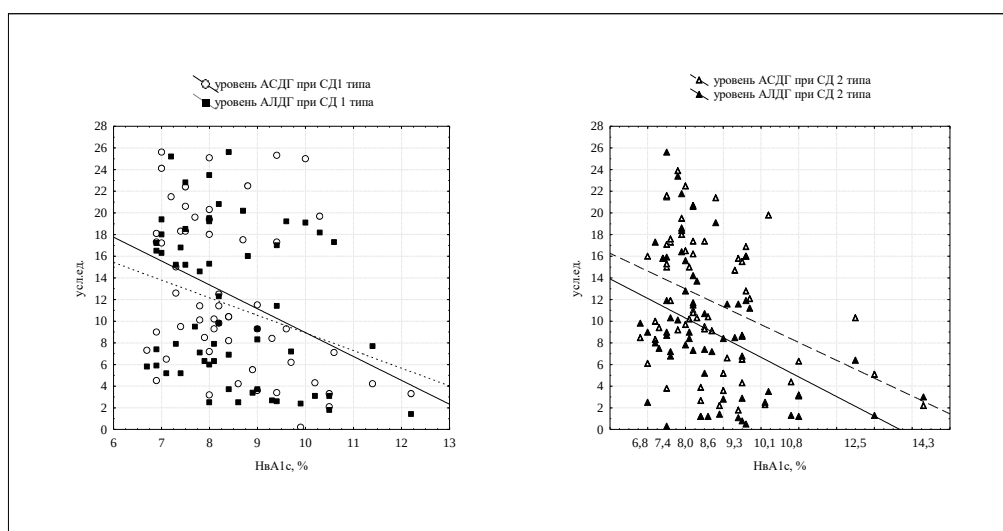
Примечания

- 1) ИАЭ при СД1 типа/АСДГ при СД1 типа: $r^2 = 0,28$; $r = -0,53$; $p = 0,02$
- 2) ИАЭ при СД1 типа/АЛДГ при СД1 типа: $r^2 = 0,22$; $r = -0,39$; $p = 0,01$
- 3) ИАЭ при СД2 типа/АСДГ при СД2 типа: $r^2 = 0,19$; $r = -0,44$; $p = 0,03$
- 4) ИАЭ при СД2 типа/АЛДГ при СД2 типа: $r^2 = 0,34$; $r = -0,59$; $p = 0,003$

Рисунок 6.1.4 – Корреляция между уровнями дегидрогеназной активности лимфоцитов и индексом активности эндобронхита в исследуемых группах

Учитывая значения множественного коэффициента детерминации, который отражает долю дисперсии результативного признака в группе пациентов с СД 1 и 2 типа, можно сделать вывод, что качественная оценка тесноты выявленной,

статистически достоверной, взаимосвязи являлась слабой и умеренной силы между уровнем HbA1c и активностью митохондриальных ферментов для пациентов с СД 1 и 2 типов, соответственно (рисунок 6.1.5).



Примечания

- 1) HbA1c при СД 1 типа/ АСДГ при СД1 типа: $r^2=0,15$; $r=-0,39$; $p=0,003$
- 2) HbA1c при СД 1 типа/ АЛДГ при СД1 типа: $r^2=0,08$; $r=-0,29$; $p=0,03$
- 3) HbA1c при СД 2 типа/ АСДГ при СД 2 типа: $r^2=0,15$; $r=-0,39$; $p=0,001$
- 4) HbA1c при СД 2 типа/ АЛДГ при СД 2 типа: $r^2=0,18$; $r=-0,42$; $p=0,0006$

Рисунок 6.1.5 – Корреляция между уровнями дегидрогеназной активности лимфоцитов и гликозилированным гемоглобином в исследуемых группах

Таким образом, состояние энзиматического статуса при СД можно охарактеризовать, как стойкое энергодефицитное состояние митохондрий с преобразованием углеводного обмена внутри клетки. Выявленные изменения уровня АЛДГ, которая характеризует работу анаэробного этапа окисления глюкозы, и АСДГ, ключевого фермента цикла Кребса при хронической гликемии характеризуют вторичную митохондриальную дисфункцию. Доказано влияние на функциональные параметры митохондрий воспалительного процесса в бронхолегочной системе вследствие пролонгированного воздействия гипергликемии.

6.2. Структурно-функциональные особенности организации митохондрий трахео-бронхиального дерева и легочной ткани

В результате проведенного исследования у лабораторных животных с ЭСД, нами были зафиксированы ультраструктурные изменения митохондрий, которые подвергались дезорганизации и редукции. В условиях гипергликемии, эти органеллы содержали очаги деструкции в отличие от клеток недиабетических крыс.

Следует отметить, что дезорганизация митохондрий наблюдалась в виде их набухания с возрастанием величины их среднего диаметра (рисунок 6.2.1).

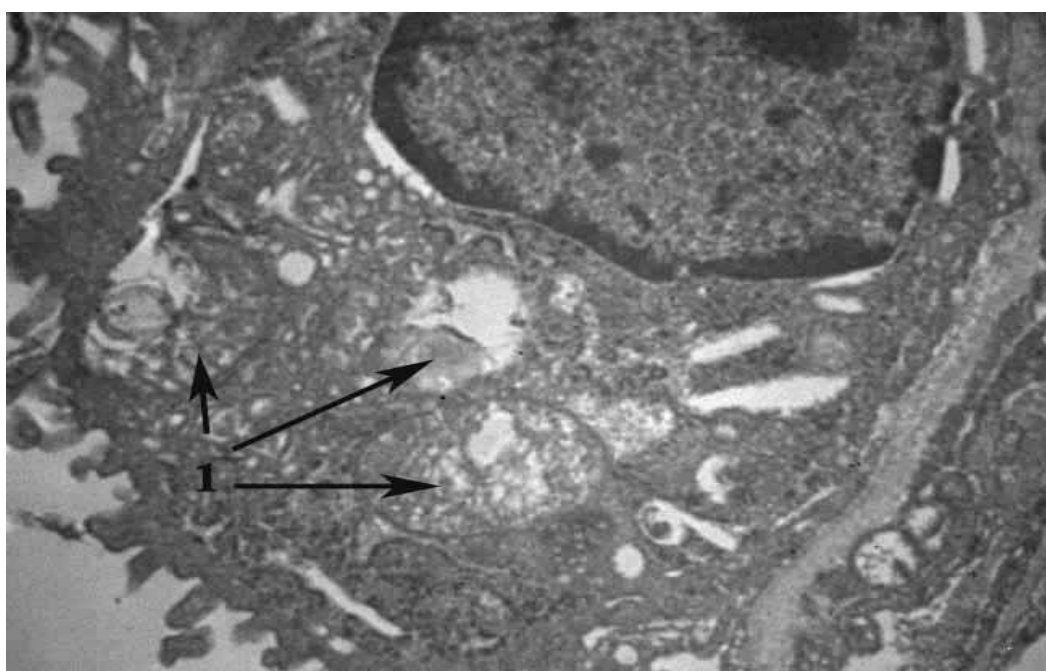


Рисунок 6.2.1 – Альвеолоцит с признаками деструктивных процессов в митохондриях (Электроннограмма. Ув. x 12000)

В результате проведенного исследования у животных с ЭСД, митохондрии альвеолоцитов имели признаки разрушения крист и вакуоляризацию в отличие от митохондрий крыс без СД.

Кроме этого, наблюдалось просветление матрикса митохондрий, расширение межкристных промежутков без изменения пространства между внутренней и наружной мембранами, что соответствовало состоянию сниженной

выработки АТФ, определялось фрагментирование и разрыхление мембран митохондрий, в отличие от недиабетических крыс.

В ряде препаратов при ультраструктурном исследовании, помимо наличия структурно поврежденных митохондрий определялось отсутствие активации их морфогенеза при стрептозотоциновом диабете (рисунок 6.2.2).

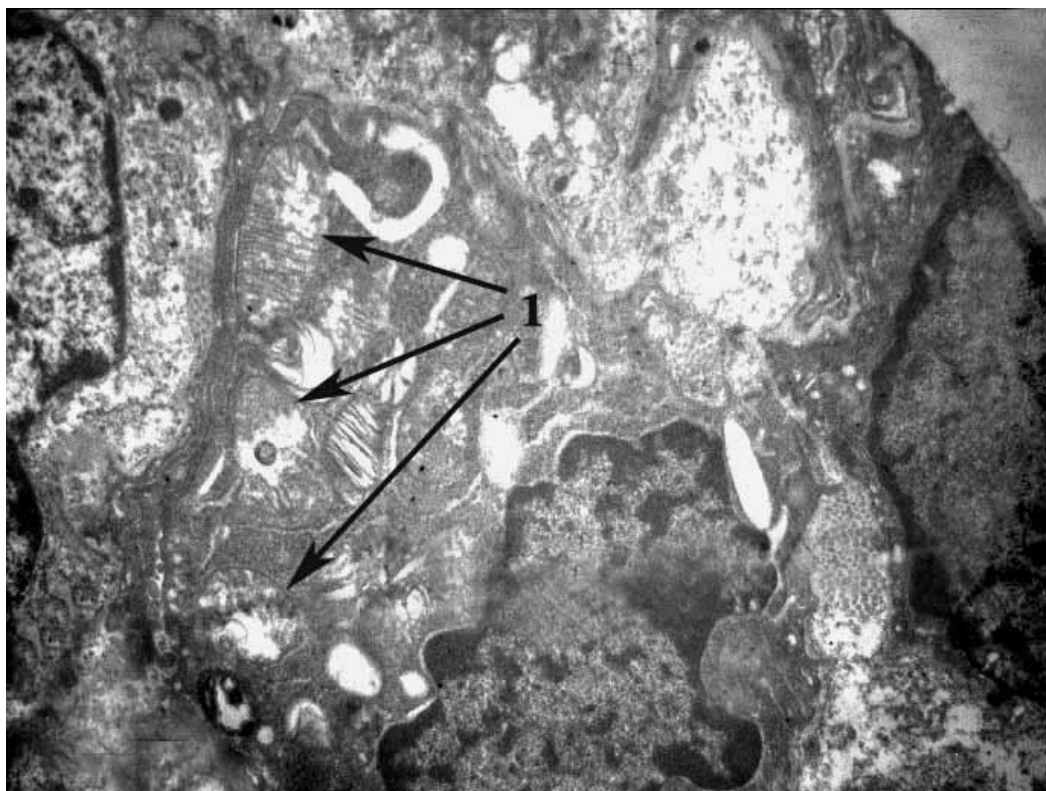


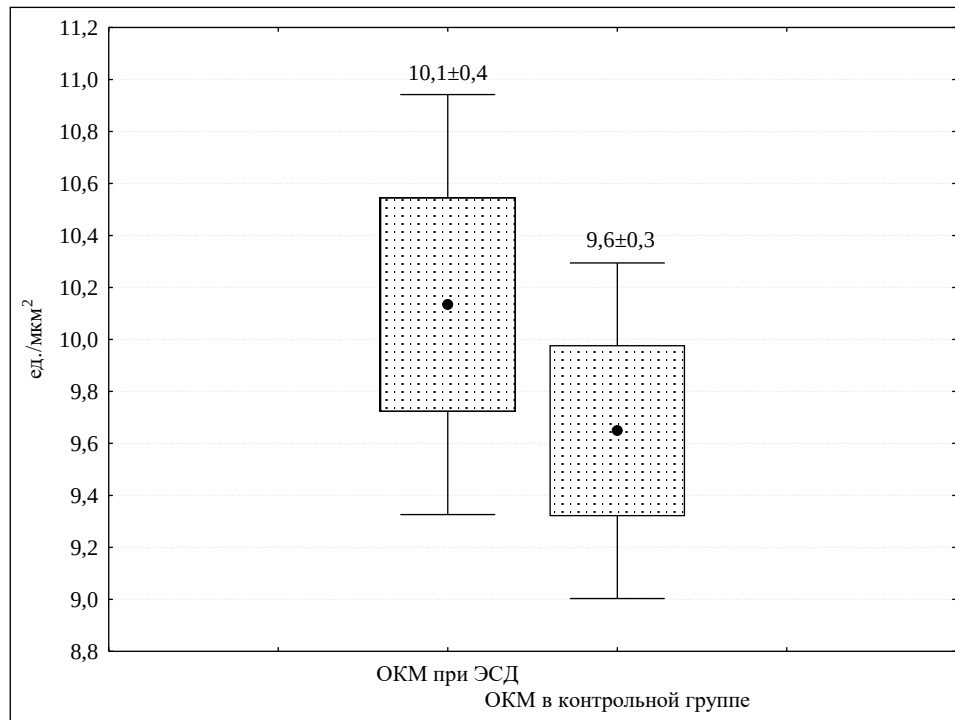
Рисунок 6.2.2 – Альвеолоцит со структурно поврежденными митохондриями и отсутствием активации морфогенеза (Электроннограмма. Ув. х 900)

Таким образом, все перечисленные выше изменения митохондрий легочной ткани ограничивали их энергетическую функцию при гипергликемии, что делает их энергетически несостоятельными.

Морфометрическое и стереологическое исследование позволило определить общее количество, количество структурно изменённых митохондрий, их средний диаметр, а также количество активных капилляров на единице площади в исследуемых группах.

В межгрупповых показателях, характеризующих общее количество митохондрий (ОКМ), достоверных изменений не наблюдалось и в группе крыс

с ЭСД, ОКМ составляло $10,1 \pm 0,4$ ед./мкм², тогда как в контрольной группе – $9,6 \pm 0,3$ ед./мкм² (рисунок 6.2.3).



Примечание – ОКМ при ЭСД/ ОКМ в контр.гр.: t-знач.= -0,908; p=0,08; F-отн.дисп=1,71

Рисунок 6.2.3 – Общее количество митохондрий лёгких в исследуемых группах

У крыс с ЭСД, частота встречаемости ОКМ, при К-С $d=0,136$, $p > 0,02$; Лиллиефорса $p < 0,05$, $W=0,935$, $p=0,011$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в интервале от 10,0 до 12,5 ед./мкм² у 20 (42,6%) особей и в интервале от 12,0 до 15,0 у 5 (10,6%), тогда как в контрольной группе – от 6,0 до 12,0 ед./мкм² у 38 крыс (82,9%). Распределение частоты встречаемости ОКМ слизистой дыхательного тракта в контрольной группе крыс на основании статистических законов распределения, при: К-С $d=0,115$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,20$, $W=0,95$, $p=0,13$, представлено в таблице 6.2.1.

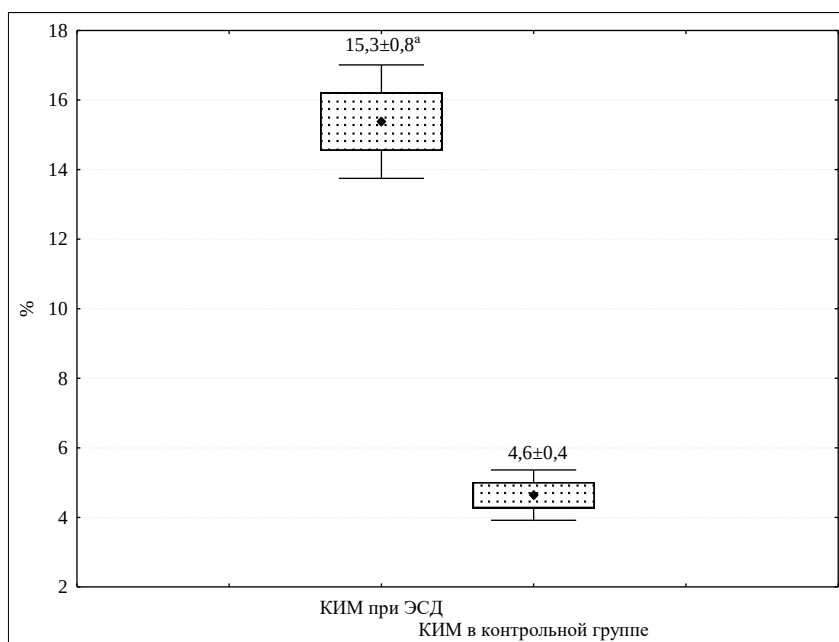
Таблица 6.2.1 – Распределение и частота выявления общего количества митохондрий респираторной системы в исследуемых группах крыс

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<х<=2,500000	1	0	47,00000	0,0000
2,500000<х<=5,000000	2	3	4,25532	6,3830
5,000000<х<=7,500000	4 ^a	7	8,51064	14,8936
7,500000<х<=10,00000	13	20	27,65957	42,5532
10,00000<х<=12,50000	20 ^a	40	42,55319	85,1064
12,50000<х<=15,00000	5 ^a	45	10,63830	95,7447
15,00000<х<=17,50000	2	47	4,25532	100,000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
4,000000<х<=6,000000	1	1	2,32558	2,3256
6,000000<х<=8,000000	11	12	25,58140	27,9070
8,000000<х<=10,00000	14	26	32,55814	60,4651
10,00000<х<=12,00000	13	39	30,23256	90,6977
12,00000<х<=14,00000	2	41	4,65116	95,3488
14,00000<х<=16,00000	2	43	4,65116	100,0000

Примечание – ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений общего количества митохондрий при ЭСД в сравнении с контрольной группой

Учитывая тот факт, что митохондрии являются внутриклеточной органеллой, ответственной за энергетический обмен в клетке и большое количество структурно-функциональных изменений в митохондриях приводит к продукции активных форм кислорода и снижению продукции АТФ, что влечёт за собой патологические изменения, мы произвели подсчёт количества структурно-изменённых митохондрий (КИМ) лёгких.

В группе крыс с ЭСД, КИМ было больше в 3,3 раза при сравнении с показателями в контрольной группе (рисунок 6.2.4).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ относительно исходных данных

2) КИМ при ЭСД/ КИМ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -12,24$; $p = 0,000002$; $F\text{-отн. дисп} = 4,67$

Рисунок 6.2.4 – Количество структурно изменённых митохондрий лёгких в исследуемых группах

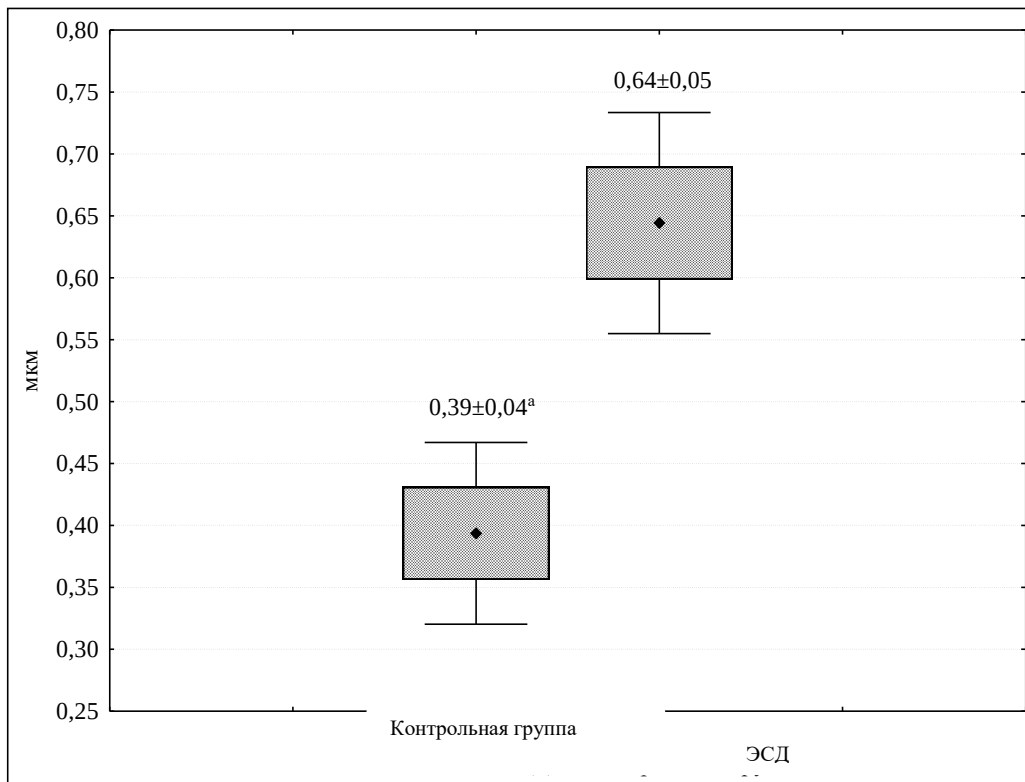
Учитывая критерии нормальности К-С $d = 0,16601$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,01$, $W = 0,90619$, $p = 0,00114$, было выявлено, что наибольшее КИМ лёгких в группе с ЭСД находилось в интервале от 10% до 15% у 23 (48,9%) особей, в отличие от группы крыс без диабета, где наибольшее КИМ соответствовало интервалу от 2,5% до 5% у 19 (44,2%) особей. Анализ полученных данных КИМ лёгких в контрольной группе, при: К-С $d = 0,12472$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,10$; $W = 0,92176$, $p = 0,00613$, представлен в таблица 6.2.2.

Таблица 6.2.2 – Распределение и частота выявления количества структурно изменённых митохондрий респираторной системы в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
5,000000<x<=10,00000	3	3	6,38298	6,3830
10,00000<x<=15,00000	23 ^a	26	48,93617	55,3191
15,00000<x<=20,00000	14 ^a	40	29,78723	85,1064
20,00000<x<=25,00000	4 ^a	44	8,51064	93,6170
25,00000<x<=30,00000	3 ^a	47	6,38298	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<x<=2,500000	9	9	20,93023	20,9302
2,500000<x<=5,000000	19	28	44,18605	65,1163
5,000000<x<=7,500000	8	36	18,60465	83,7209
7,500000<x<=10,00000	7	43	16,27907	100,0000

Примечание – ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений количества структурно изменённых митохондрий при ЭСД по сравнению с контрольной группой

Особенностью ультраструктуры митохондрий является их характерная изменчивость в ответ на самые различные воздействия физиологического и ингибиторного характера. У лабораторных животных с ЭСД средний диаметр митохондрий (СДМ) был в 1,64 раза больше при сравнении с показателями контрольной группы (рисунок 6.2.5).



Примечания

1) ^a – $p < 0,01$ относительно исходных данных

2) СДМ при ЭСД/ СДМ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -4,28$; $p = 0,000047$; $F\text{-отн.дисп} = 1,36$

Рисунок 6.2.5 – Средний диаметр митохондрий лёгких
в исследуемых группах

При этом, наибольший показатель СДМ в группе крыс с ЭСД, при критерии нормальности К-С $d = 0,22158$, $p > 0,05$; Лиллиефорса $p < 0,01$ $W = 0,87251$, $p = 0,00011$, находился в интервале до 0,2 мкм у 21 (44,7%) лабораторных животных, в отличие от контрольной группы, где были выявлены значения в интервале от 0,5 мкм до 1,0 мкм у 24 (55,8%) крыс, при критерии нормальности К-С $d = 0,11488$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,20$ $W = 0,95197$, $p = 0,07035$.

Распределение и частота выявления различных значений СДМ в группах крыс представлено в таблице 6.2.3.

Таблица 6.2.3 – Распределение и частота выявления среднего диаметра митохондрий дыхательной системы в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<x<=,2000000	21 ^a	21	44,68085	44,6809
,2000000<x<=,4000000	5	26	10,63830	55,3191
,4000000<x<=,6000000	10	36	21,27660	76,5957
,6000000<x<=,8000000	10	46	21,27660	97,8723
,8000000<x<=1,0000000	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
0,000000<x<=,5000000	16	16	37,20930	37,2093
,5000000<x<=1,0000000	24 ^b	40	55,81395	93,0233
1,0000000<x<=1,5000000	3	43	6,97674	100,0000

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений среднего диаметра митохондрий дыхательной системы при ЭСД по сравнению с контрольной группой
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений среднего диаметра митохондрий дыхательной системы в контрольной группе в сравнении с ЭСД

Таким образом, проведенные электронно-микроскопические исследования пульмонарной ткани позволили выявить нарушения структуры митохондрий в группе экспериментальных животных в состоянии гипергликемии. Это позволило сделать следующие выводы:

□ характерными признаками гипергликемической ультраструктурной митохондриальной перестройки являлось разрушение мембранных слоёв без изменения межмембранных промежутков, но с разрушением крист, изменением митоплазмы;

□ в группе недиабетических крыс не наблюдалось ультраструктурных изменений митохондрий, характерных для стрептозотоцинового диабета.

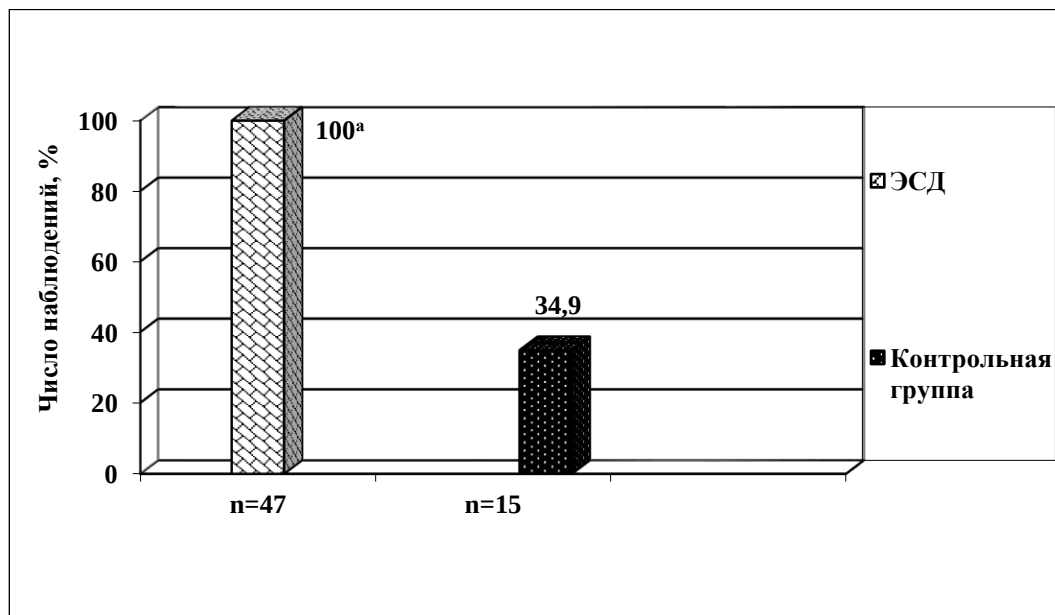
Значит наличие гипергликемии способствует развитию вторичной митохондриальной патологии в виде нарушения ультраструктурной организации этих органоидов, что предполагает изменение внутриклеточной биоэнергетики и митохондриальной дисфункции, влекущие за собой дистрофические и возможные гипоксические процессы в легочной ткани при ЭСД.

ГЛАВА 7

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО
ДЕРЕВА И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ИНТАКТНЫХ КРЫС И КРЫС ЛИНИИ
WISTAR ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ**

7.1. Гистологическая специфичность звеньев мукоцилиарного барьера

Согласно проведенному исследованию, структурно-функциональные альтерации мукоцилиарного барьера (МБ) были выявлены в 2,8 раз чаще у особей с ЭСД при сравнении с данными контрольной группы (рисунок 7.1.1).

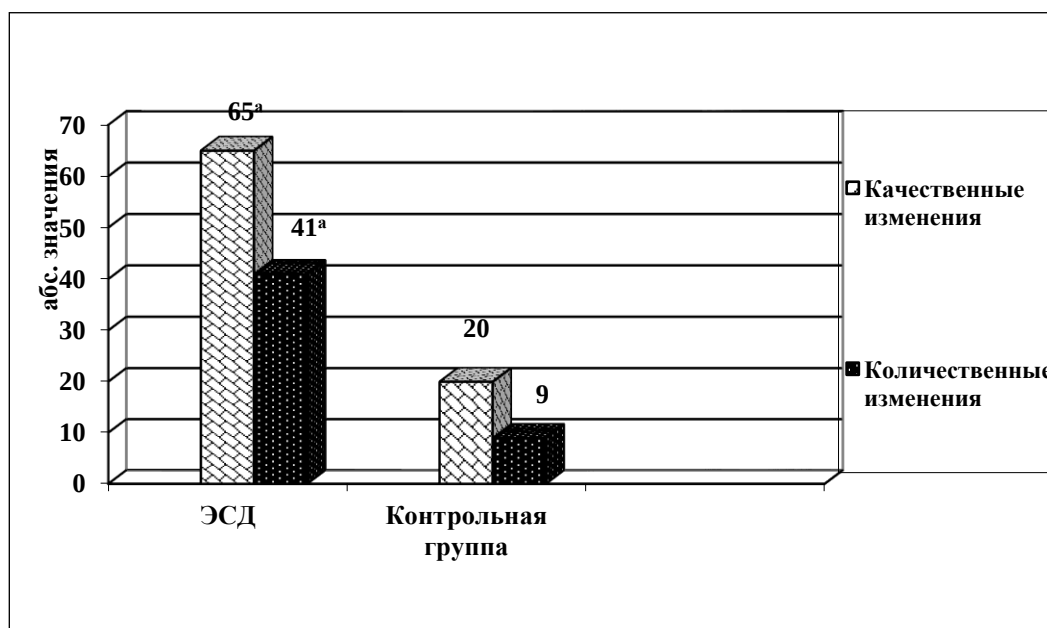


Примечание – ^a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

**Рисунок 7.1.1 – Частота встречаемости (%) структурно-функциональных
альтераций МБ в исследуемых группах**

Гистологические трансформации МБ характеризовались качественными, а так же количественными изменениями гистологических срезов у крыс с ЭСД и превышали установленные модификации в 3,25 и 4,5 раз при сравнении с контрольной группой.

Характеристика гистологических трансформаций представлена на рисунке 7.1.2.



Примечание –^a – $0,05 < p < 0,1$ по сравнению с контрольной группой

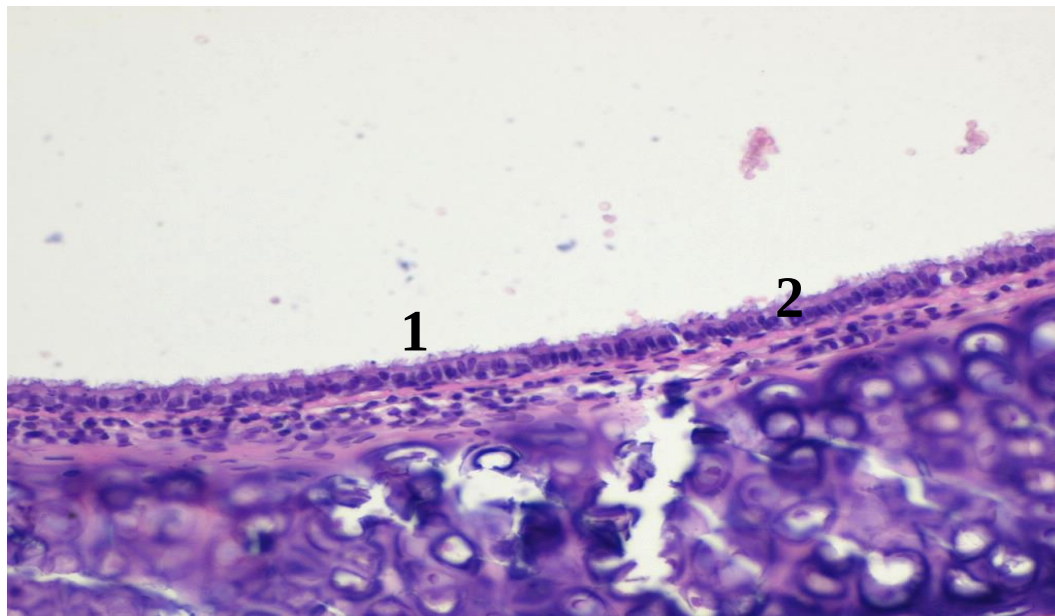
Рисунок 7.1.2 – Тип гистологических трансформаций МБ
в исследуемых группах

Качественный показатель альтераций эпителиальной выстилки дыхательных путей характеризовавшийся статистически достоверным утолщением ресничек, уменьшением высоты ресничек, атрофией ресничек выявлялся в 4,6 раз, в 3,85 и 5 раз, соответственно, чаще у крыс с ЭСД при сравнении с равнозначными изменениями контрольной группы.

Количественный признак был представлен статистически достоверным преобладанием наличием зон «облысения» эпителиальной выстилки дыхательных путей, уменьшением у диабетических крыс количества ресничек, усилением

многократности в 9, 2,7, в 7,4 раз, соответственно, при сравнении с группой интактных особей.

Некоторые гистологические альтерации эпителиальной выстилки дыхательных путей представлены на рисунке 7.1.3.



Примечания

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

Рисунок 7.1.3 – Зоны «облысения» эпителиальной выстилки нижних дыхательных путей (окраска гематоксилином и эозином. X200)

Характеристика гистологических изменений МБ у лабораторных крыс с ЭСД и в контрольной группе представлена в таблица 7.1.1.

Таблица 7.1.1 – Характеристика гистологических изменений мукоцилиарного барьера в исследуемых группах

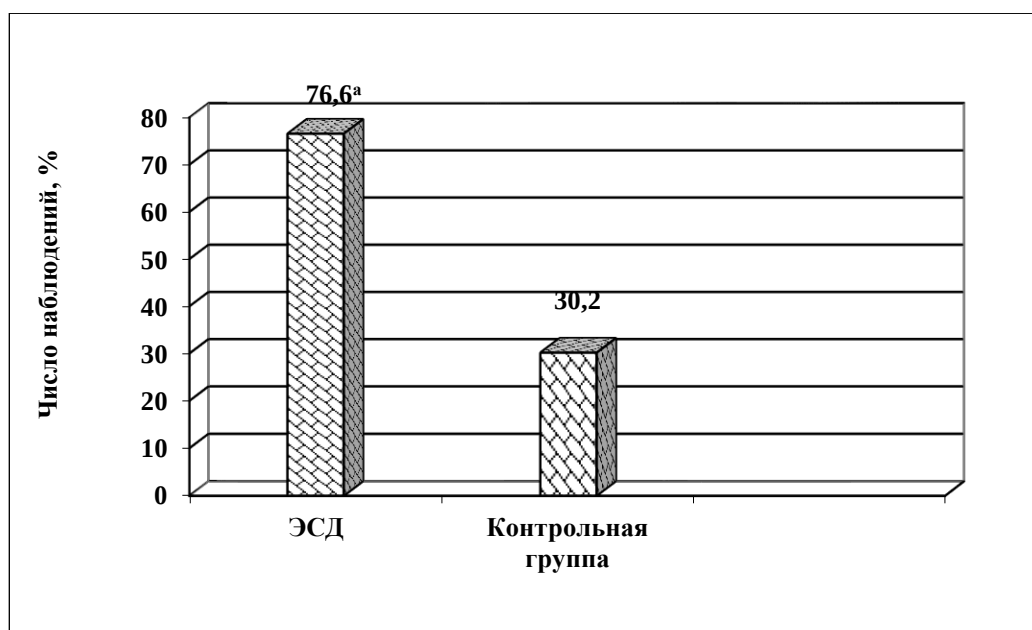
Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы лабораторных крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
Утолщение ресничек	15 (31,9%) ^a	3 (6,9%)

Продолжение таблицы 7.1.1

Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы лабораторных крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
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

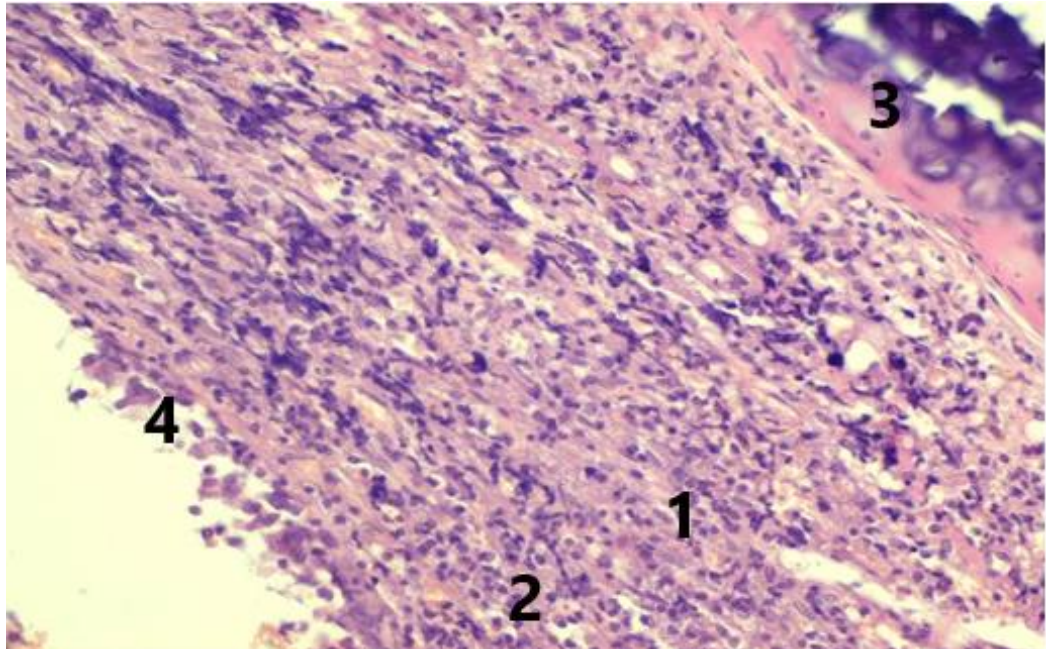
Вследствие нарушения функциональной активности МЦТ на секционных препаратах в группе крыс с ЭСД определено преобладание в 2,5 раза активного воспалительного процесса в эпителиальном пласте трахеобронхиального дерева при сравнении с контрольной группой (рисунок 7.1.4).



Примечание – ^a – $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 7.1.4 – Распространённость воспалительного процесса воздухоносных путей в исследуемых группах

Воспалительный процесс в воздухоносных путях характеризовался наибольшим развитием локального процесса в 1,8 раз у крыс контрольной группы, чем при ЭСД, тогда как диффузного поражения – в 2 раза больше у крыс из группы с ЭСД (рисунок 7.1.5).

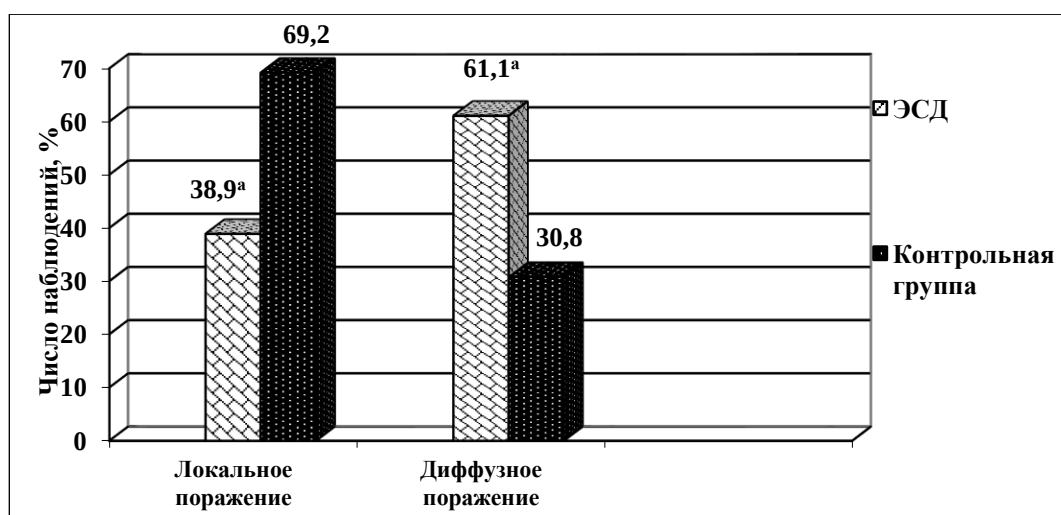


Примечания

- 1) воспалительный инфильтрат
- 2) грибковые нитеподобные структуры
- 3) гиалиновый хрящ
- 4) десквамированный эпителий

Рисунок 7.1.5 – Распространённость воспалительного процесса воздухоносных путей в группе крыс с ЭСД (окраска гематоксилином и эозином. X200)

Характеристика форм воспалительного процесса в воздухоносных путях представлена на рисунке 7.1.6.



Примечание – ^a – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Рисунок 7.1.6 – Формы воспалительного процесса воздухоносных путей в исследуемых группах

Локальные формы воспалительного процесса в воздухоносных путях характеризовались равнозначным выявлением слизистого и гнойного катара у подопытных с ЭСД и интактных особей.

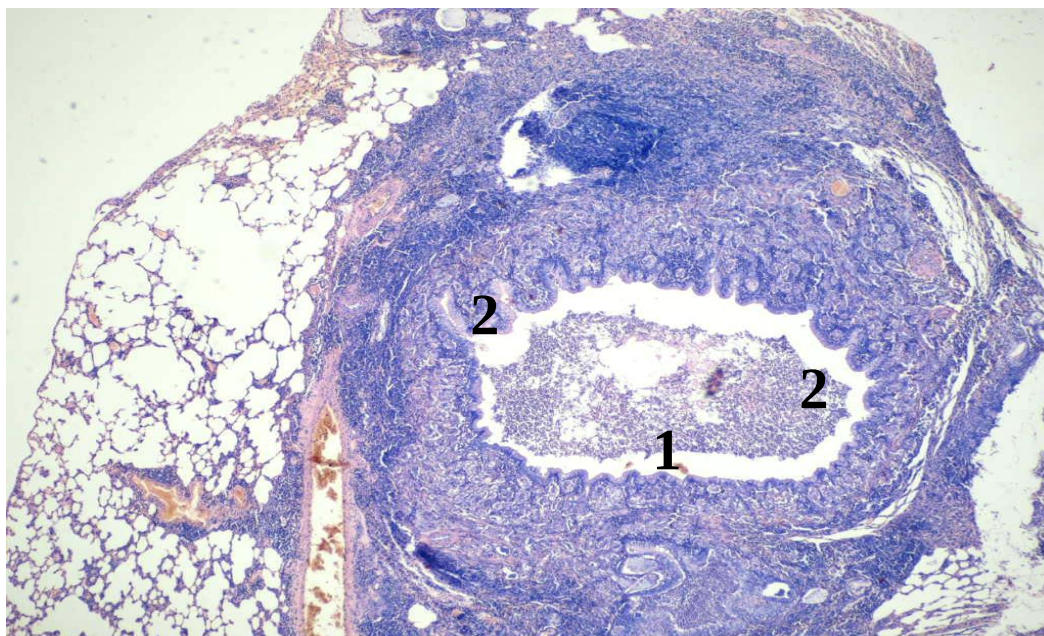
Характеристика локальных форм воспалительного процесса воздухоносных путей представлена в таблице 7.1.2.

Таблица 7.1.2 – Характеристика локальных форм воспалительного процесса в воздухоносных путях в исследуемых группах

Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
Слизистый катар	11 (78,6%)	7 (77,8%)
Гнойный катар	3 (21,4%)	2 (22,2%)

Микроскопические изменения диффузных воспалительных трансформаций бронхов развивались с преобладанием слизистого катара в 3,3 раза у крыс контрольной группы, гнойного катара – в 3,1 раза у крыс из группы с ЭСД.

Скопление гнойного содержимого у крыс с ЭСД представлено на рисунке 7.1.7.



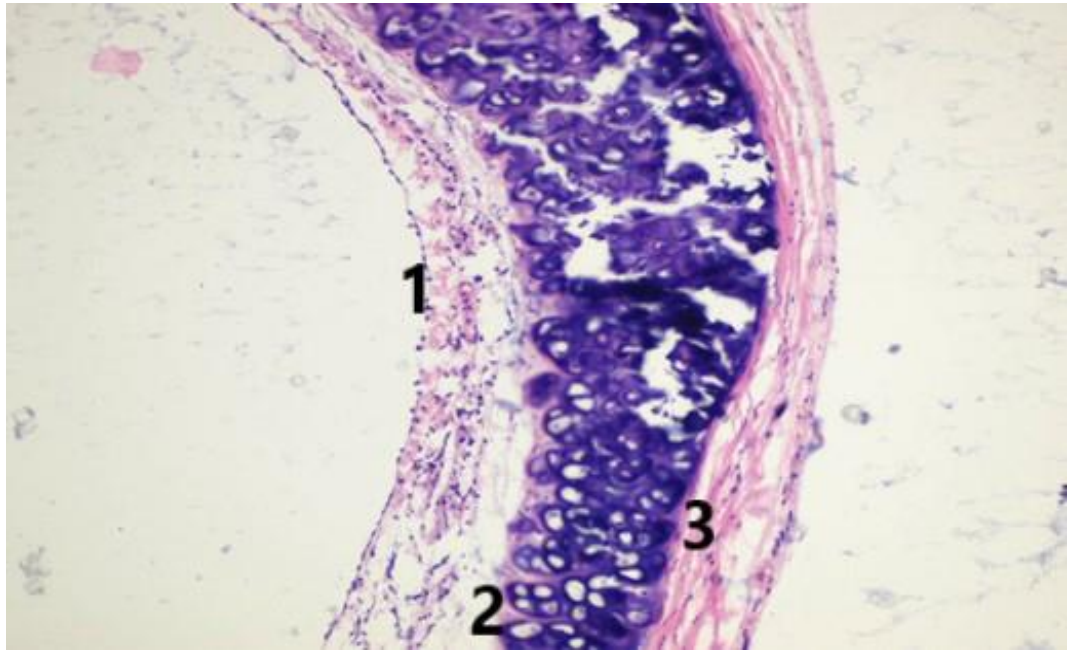
Примечания

- 1) скопление гнойного содержимого
- 2) гиперплазия эпителия

Рисунок 7.1.7 – Гнойный бронхит в группе крыс с ЭСД
(окраска гематоксилином и эозином. X200)

Диффузные трансформации преимущественно характеризовались атрофией слизистой оболочки – в 2,18 чаще у крыс из группы с ЭСД, чем в контрольной группе.

Гистологические изменения слизистой оболочки представлены на рисунке 7.1.8.

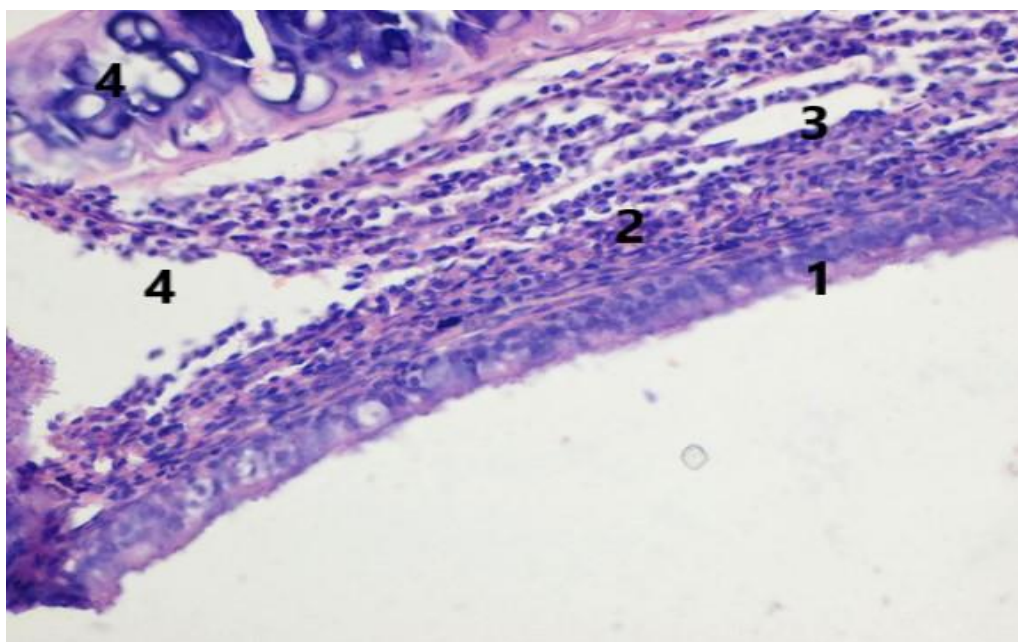


Примечания

- 1) атрофия эпителия слизистого слоя
- 2) отек подслизистого слоя
- 3) фиброзно-хрящевая оболочка

Рисунок 7.1.8 – Атрофия эпителиальной выстилки бронхиальной стенки в группе крыс с ЭСД (окраска гематоксилином и эозином. X40)

Кроме этого, диффузные трансформации характеризовались численным перевесом в 3 раза в виде метаплазии покровного цилиндрического эпителия у крыс с ЭСД и отсутствием данных изменений в контрольной группе, увеличением количества бокаловидных клеток в 4,4 раза у интактных особей при сравнении с диабетическими грызунами (рисунок 7.1.9).



Примечания

- 1) плоскоклеточная метаплазия эпителия
- 2) лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя
- 3) отек подслизистого слоя
- 4) гиалиновый хрящ

Рисунок 7.1.9 – Очаги метаплазии эпителиальной выстилки
бронхиальной стенки в группе крыс с ЭСД
(окраска гематоксилином и эозином. X200)

Характеристика диффузных трансформаций воздухоносных путей представлена в таблице 7.1.3.

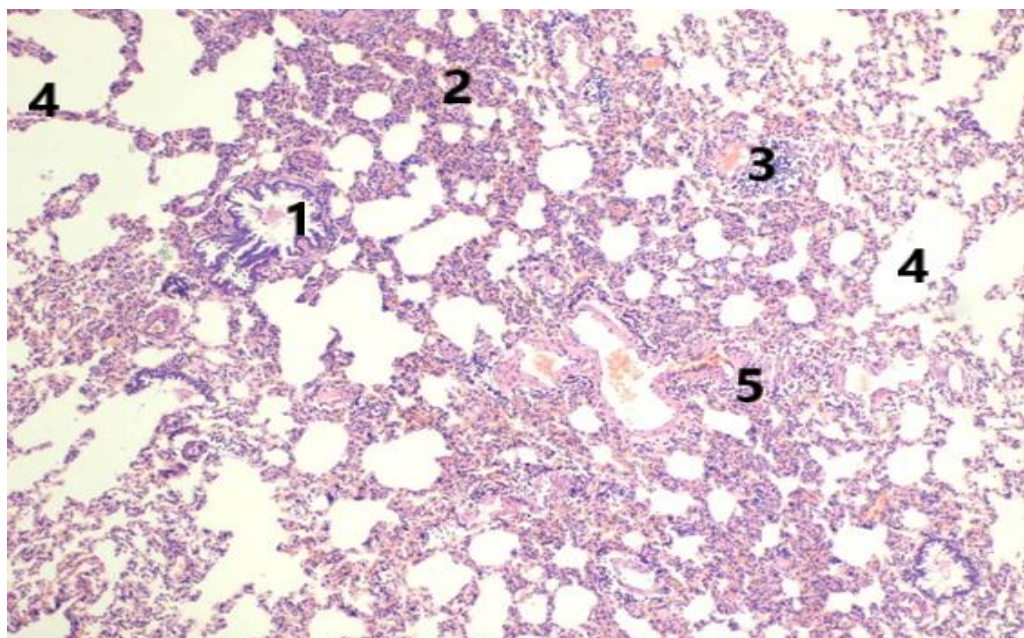
Таблица 7.1.3 – Характеристика диффузных трансформаций в
воздухоносных путях в исследуемых группах

Гистологические изменения мукоцилиарного барьера	Группы крыс	
	ЭСД (n=47)	Контрольная группа (n=43)
Слизистый катар	5 (22,7%) ^a	3 (75%)
Гнойный катар	17 (77,3%) ^a	1 (25%)

Примечание – ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем диффузных трансформаций у крыс с экспериментальным сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой

Диффузные трансформации бронхов с резко выраженной клеточной воспалительной инфильтрацией тканей дыхательной системы регистрировались в 2,2 раза интенсивнее у крыс из группы с ЭСД при сравнении с данными контрольной группы.

Выявленные изменения представлены на рисунке 7.1.10.



Примечания

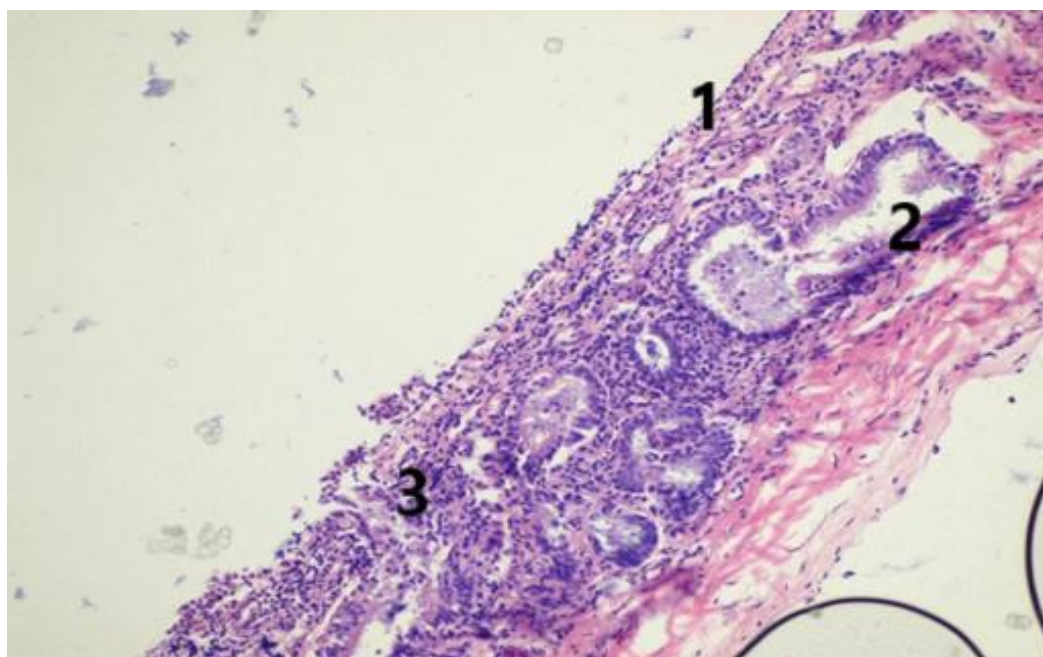
- 1) бронхи малого калибра
- 2) воспалительный инфильтрат
- 3) полнокровные сосуды
- 4) очаги эмфиземы
- 5) очаги фибробластов

Рисунок 7.1.10 – Клеточная воспалительная инфильтрация тканей дыхательной системы при ЭСД
(окраска гематоксилином и эозином. X400)

Разрастание грануляционной ткани в 3 раза чаще доминировало у крыс с ЭСД, разрастания грануляционной ткани с резко выраженной клеточной воспалительной инфильтрации в контрольной группе не было установлено. Деформирующий бронхит и разрастание в стенке бронха соединительной ткани наблюдалось только у диабетических крыс, в контрольной группе данных изменений не было выявлено.

Вследствие повреждений МБ в 2,7 раз интенсивнее регистрировались нарушения дренажной функции бронхов в виде нагноения желез, десквамация покровного эпителия – в 1,2 раза, отёк подслизистой основы – в 2,1 раза у особей из группы с ЭСД по отношению к контрольной группе, а гиперплазия эпителия (железистых структур) – в 8,2 раза у интактных крыс.

Типичные изменения отображены на рисунке 7.1.11.



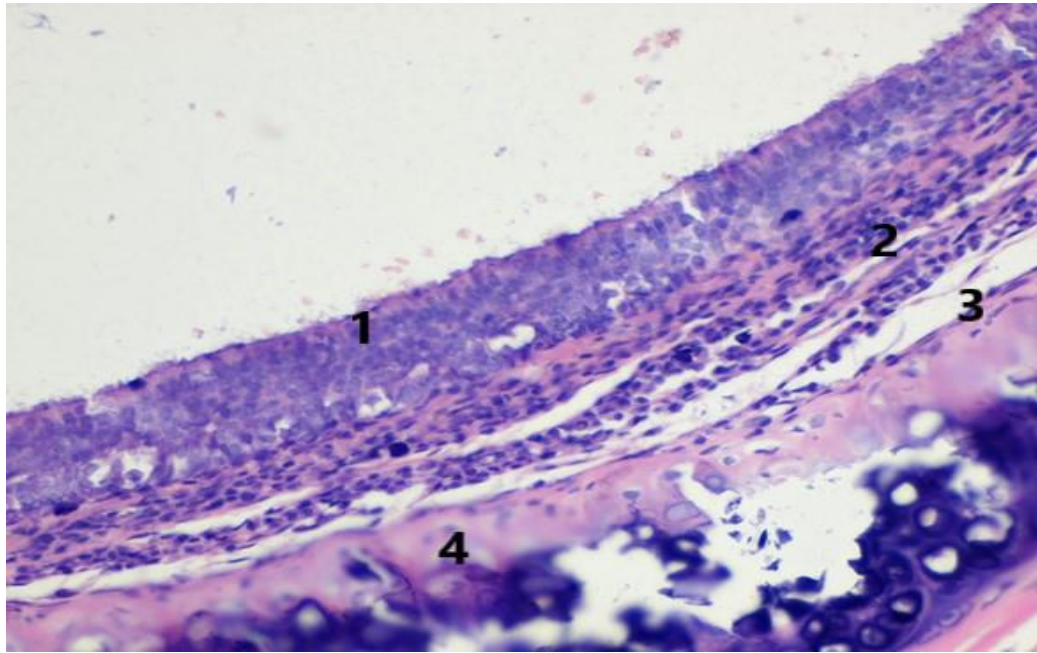
Примечания

- 1) десквамация эпителия
- 2) гиперплазия эпителия железистых структур
- 3) воспалительный инфильтрат

Рисунок 7.1.11 – Десквамация покровного эпителия и гиперплазия железистых структур слизистой воздухоносных путей у крыс при ЭСД (окраска гематоксилином и эозином. X400)

В группе крыс с ЭСД было выявлено преобладание наличия деструктивно-язвенного дефекта в 6 раз, истончение эпителиальной выстилки в 10 раз, метаплазия цилиндрического эпителия в 9 раз у особей с ЭСД, но в контрольной группе данных изменений не было установлено.

Некоторые трансформации бронхов у крыс с ЭСД представлены на рисунке 7.1.12.



Примечания

- 1) плоскоклеточная метаплазия эпителия
- 2) лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя
- 3) отек подслизистого слоя
- 4) гиалиновый хрящ

Рисунок 7.1.12 – Наличие признаков трансформации
бронхиального дерева у крыс при ЭСД
(окраска гематоксилином и эозином. Х400):

Гистологические особенности диффузных трансформаций воздухоносных путей представлены в таблице 7.1.4.

Таблица 7.1.4 – 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%)
Разрастание грануляционной ткани	3 (13,6%) ^a	-
Разрастание в стенке бронха соединительной ткани	8 (36,4%) ^a	-
Нагноение желез	15 (68,2%) ^a	1 (25%)
Деструктивно-язвенный дефект	6 (27,3%) ^a	-
Десквамация 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

Таким образом, причиной выявленных трансформаций являлись диабетогенные (внеклеточные) механизмы трофики. На основании полученных данных, можно предположить, что в группе крыс с ЭСД развивалась эндокринная дистрофия клеточных структур МБ.

7.2. Морфометрическая характеристика эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева

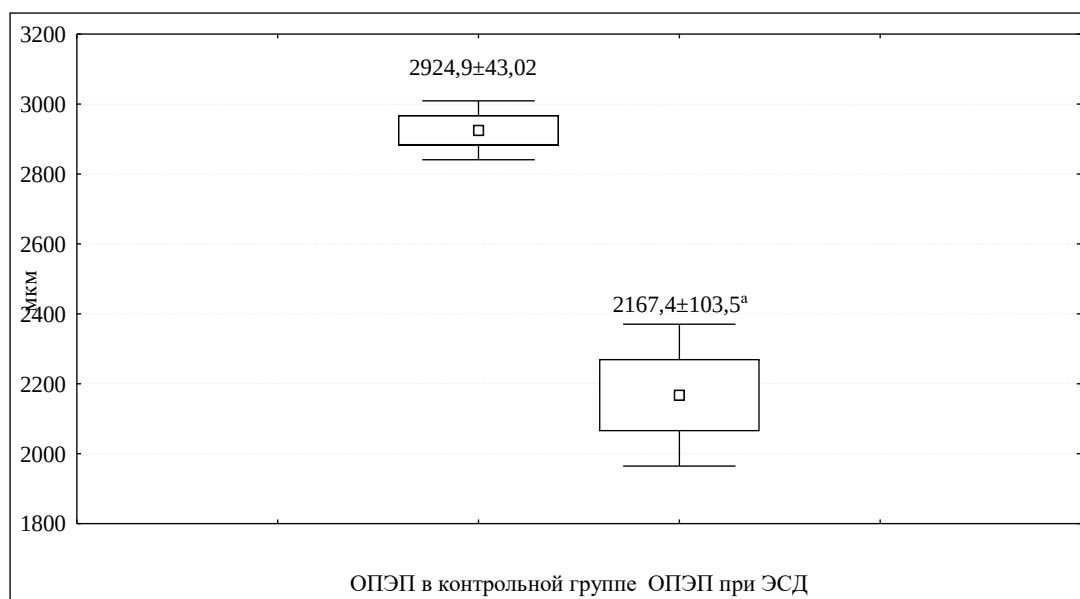
На основании многочисленных исследований установлено, что ведущая роль в развитии хронического повреждения воздухоносных путей, наряду с нарушениями иммунологической реактивности, изменениями в бронхиальном дереве, которые сопровождаются нарушением секреторной функции бронхов, принадлежит мукоцилиарной недостаточности [592,593]. При этом закономерно происходят морфофункциональные нарушения, в первую очередь, в эпителиальном слое [594]. В работах многих авторов указывается, что в условиях хронического воспаления в эпителии наблюдаются нарушения регенераторной способности, пролиферации и дифференцировки клеток, что играет важную роль в повреждении мукоцилиарного клиренса и как следствие – в нарушении защитной функции дыхательной системы [595,596].

Приведенные выше описания слизистой оболочки бронхов отражают наиболее характерные морфологические черты. При исследовании биоптатов далеко не всегда и не все перечисленные признаки могут быть использованы для диагностики. Установлено, что на уровне долевых и сегментарных бронхов, отмечается большое сходство изменений при различной хронической патологии лёгких.

Поэтому, при гистологическом исследовании компонентов МБ рекомендуется использовать морфометрическую методику оценки эпителия слизистой оболочки бронхов. Непосредственным объектом морфометрии является эпителиальный пласт.

В результате исследования было установлено, что общая площадь эпителиального пласта (ОПЭП) в группе крыс с ЭСД составляла $2167,4 \pm 103,5$ мкм, что было в 1,3 раза ниже при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, где данный результат составлял – $2924,9 \pm 43,02$ мкм.

Характеристика ОПЭП воздухоносных путей представлена на рисунке 7.2.1.



Примечания

- 1) ^а – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ОПЭП при ЭСД/ОПЭП в контр.гр.: t -знач.=6,54; $p=0,00001$; F -отн.дисп=6,32

Рисунок 7.2.1 – Общая площадь эпителиального пласта воздухоносных путей в исследуемых группах

Полученные в ходе эксперимента данные изучаются простейшим методом анализа категориальных (номинальных) переменных и эти результаты представляются в виде таблицы частот или одноходовых таблицы. В ходе обработки полученных результатов, мы использовали их как одну из процедур разведочного анализа, для выяснения, каким образом различные группы данных распределены в выборке.

При этом, наибольший показатель ОПЭП в группе крыс с ЭСД, при критерии нормальности K-S $d=0,12$, $p>0,20$; Лиллиефорса $p<0,10$ $W=0,86$, $p=0,00008$, находился в интервале от 2000 до 3000 мкм у 26 (55,3%) исследуемых и от 1000 до 2000 мкм у 19 (40,4%) крыс. В отличие от контрольной группы, были выявлены значения в интервале от 3200 до 3300 мкм у 12 (27,9%) особей и в интервале от 2400 до 2500 мкм у 8 (18,6%) крыс, при K-S $d=0,14$, $p>0,20$; Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,86$, $p=0,00009$.

Распределение и частота выявления различных значений ОПЭП в группе крыс с ЭСД представлено в таблице 7.2.1.

Таблица 7.2.1 – Распределение и частота выявления различных значений общей площади эпителиального пласта в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
1000,000<х<=2000,000	19 ^a	19	40,4255	40,4255
2000,000<х<=3000,000	26 ^a	45	55,3191	95,7447
3000,000<х<=4000,000	1	46	2,12766	97,8723
4000,000<х<=5000,000	0	46	0,00000	97,8723
5000,000<х<=6000,000	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
2400,000<х<=2500,000	8	8	18,6046	18,6047
2500,000<х<=2600,000	1	9	2,32558	20,9302
2600,000<х<=2700,000	2	11	4,65116	25,5814
2700,000<х<=2800,000	1	12	2,32558	27,9070
2800,000<х<=2900,000	5	17	11,6279	39,5349
2900,000<х<=3000,000	5	22	11,6279	51,1628
3000,000<х<=3100,000	6	28	13,9534	65,1163
3100,000<х<=3200,000	3	31	6,97674	72,0930
3200,000<х<=3300,000	12 ^b	43	27,9069	100,0000

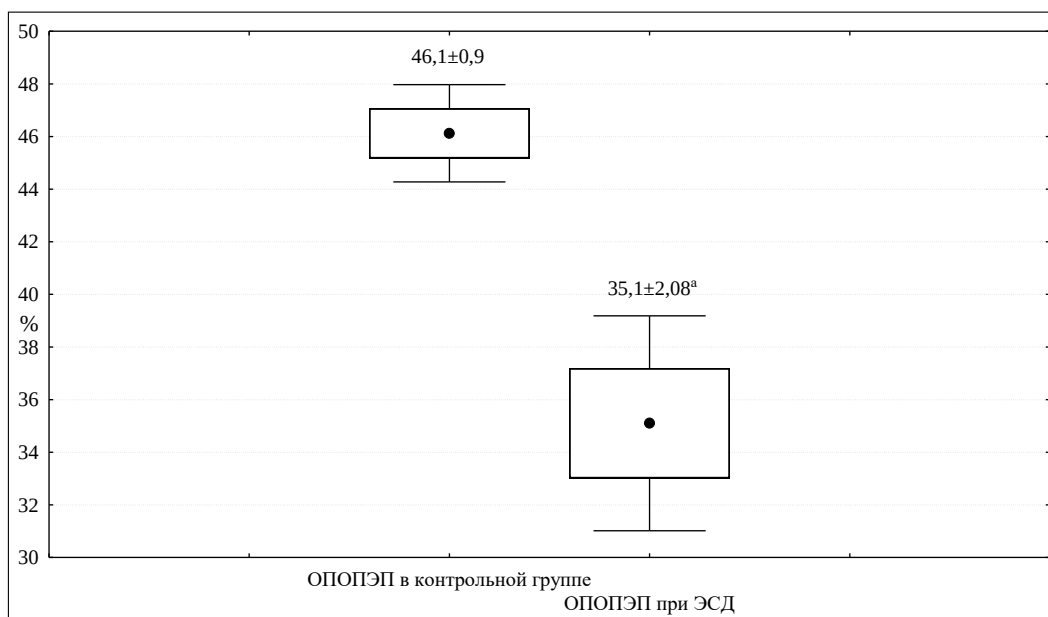
Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений общей площади эпителиального пласта при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений общей площади эпителиального пласта в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Для практических целей рекомендуется подсчёт квадратов, что значительно уточняет данные при незначительном снижении точности.

Учитывая, что именно этот параметр используют для построения морфограмм, мы производили расчёт относительного показателя ОПЭП (ОПОПЭП) в процентном выражении, который в группе крыс с ЭСД составлял

35,1±2,08%, что было в 1,3 раза ниже при сравнении с контрольной группой, где значение составило – 46,1±0,9 % (рисунок 7.2.2).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

2) ОПОПЭП при ЭСД/ОПОПЭП в контр.гр.: t -знач.= 4,67; $p=0,00002$; F -отн.дисп=5,33

Рисунок 7.2.2 – Относительный показатель общей площади эпителиального пласта воздухоносных путей в исследуемых группах

На основании статистических законов распределения, частота встречаемости ОПОПЭП в процентном выражении, при: К-S $d=0,18$, $p < 0,10$; Лиллиефорса $p < 0,01$, $W=0,78$, $p=,000001$, в группе крыс с ЭСД распределялась следующим образом: в интервале от 20% до 30% находилось наибольшее количество значений – 17 (36,2%), и в интервале от 30% до 40% – 14 (29,8%), в отличие от контрольной группы, не было выявлено распределения в интервалах от 50% до 80%. У крыс контрольной группы, ОПЭП в процентном выражении, при К-S $d=0,12$, $p > 0,02$; Лиллиефорса $p < 0,10$, $W=0,94$, $p=0,03027$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в пределах от 50% до 55% у 15 (34,9%) особей и в интервале от 45% до 50% у 11 (27%), что было значительно выше при сравнении с частотой встречаемости ОПЭП в процентном выражении, в группе крыс с ЭСД (таблица 7.2.2).

Таблица 7.2.2 – Распределение и частота выявления различных значений относительного показателя общей площади эпителиального пласта в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
10,000<х<=20,000	3	3	6,38298	6,3830
20,000<х<=30,000	17 ^a	20	36,17021	42,5532
30,000<х<=40,000	14 ^a	34	29,78723	72,3404
40,000<х<=50,000	11	45	23,40426	95,7447
50,000<х<=60,000	0	45	0,00000	95,7447
60,000<х<=70,000	0	45	0,00000	95,7447
70,000<х<=80,000	0	45	0,00000	95,7447
80,000<х<=90,000	2	47	4,25532	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
30,000<х<=35,000	2	2	4,65116	4,6512
35,000<х<=40,000	8	10	18,60465	23,2558
40,000<х<=45,000	3	13	6,97674	30,2326
45,000<х<=50,000	11	24	25,58140	55,8140
50,000<х<=55,000	15 ^b	39	34,88372	90,6977
55,000<х<=60,000	1	40	2,32558	93,0233
60,000<х<=65,000	3	43	6,97674	100,0000

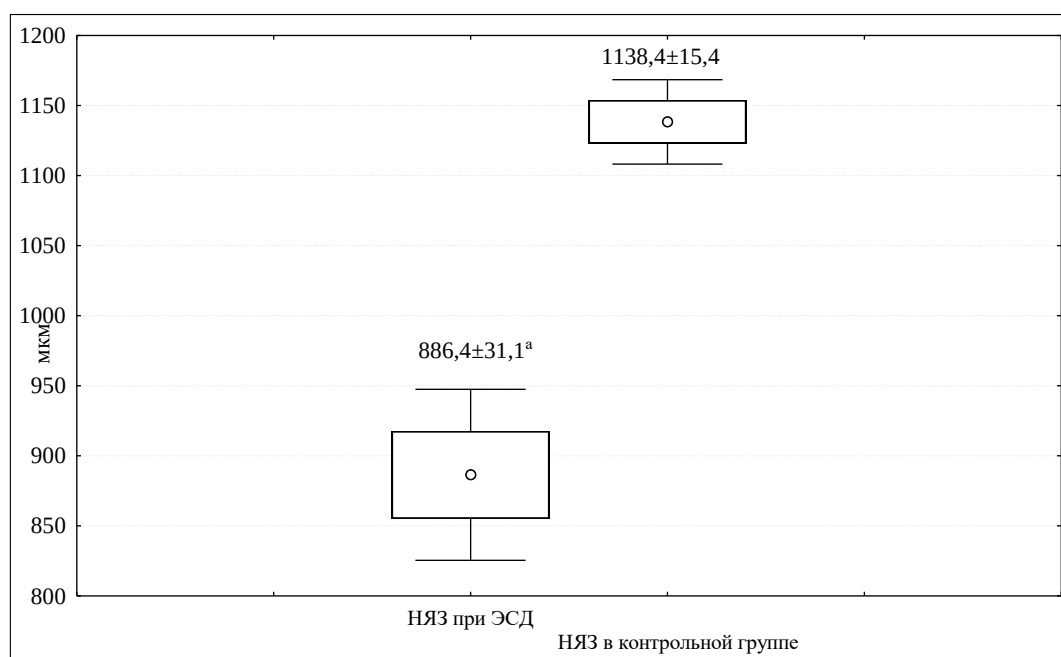
Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений относительного показателя общей площади эпителиального пласта при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- 2) ^b – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений относительного показателя общей площади эпителиального пласта в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Общеизвестно, что слизистая оболочка воздухоносных путей изнутри выстлана многоядным мерцательным призматическим эпителием, в котором имеется 4 основных типа клеток: реснитчатые, бокаловидные, промежуточные и

базальные. Для установления различных трансформаций бронхиальной выстилки рассчитывают площадь краевой каймы эпителия – формализованный признак, под которым подразумевается надъядерная часть реснитчатых и бокаловидных клеток. В результате расчётов, в группе крыс с ЭСД надъядерная зона составляла $886,4 \pm 31,1$ мкм, что в 1,3 раза меньше, чем в контрольной группе, где данный показатель составлял – $1138,4 \pm 15,4$ мкм.

Морфометрическая характеристику надъядерной зоны в группах представлена на рисунке 7.2.3.



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) НЯЗ при ЭСД/НЯЗ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 7,05$; $p = 0,000003$; $F\text{-отн.дисп} = 4,48$

Рисунок 7.2.3 – Абсолютный показатель надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей в исследуемых группах

Учитывая статистические законы распределения для переменных, при: K-S $d = 0,09$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,97$, $p = 0,58$, было выявлено, что, у крыс с ЭСД наибольшая частота встречаемости значения НЯЗ находились в пределах от 800 мкм до 1000 мкм у 18 (38,9%) особей. При анализе полученных данных НЯЗ в контрольной группе, при: K-S $d = 0,19$, $p < 0,10$; Лиллиефорса $p < 0,001$, $W = 0,87$, $p = 0,00026$, была выявлена высокая частота встречаемости в пределах от

1200 мкм до 1250 мкм у 16 (37,2%) крыс и в интервале от 1000 мкм до 1050 мкм у 14 (32,6%) особей, в отличие от исследуемых с ЭСД (таблица 7.2.3).

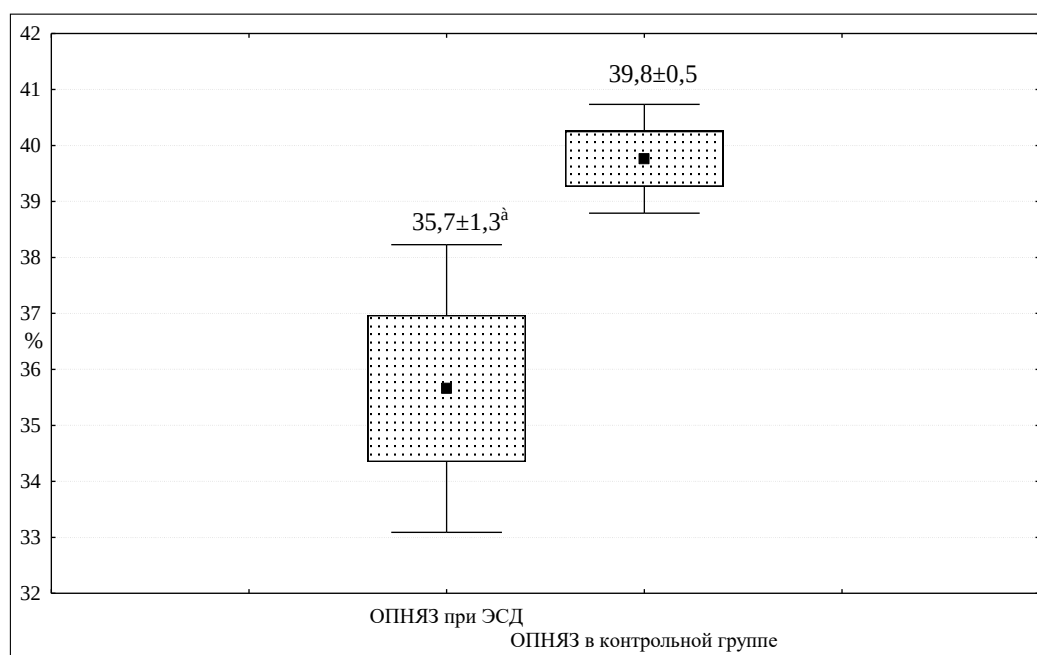
Таблица 7.2.3 – Распределение и частота выявления различных значений абсолютного показателя надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
200,00<x<=400,00	0	0	0,00000	0,0000
400,00<x<=600,00	4	4	8,51064	8,5106
600,00<x<=800,00	10 ^a	14	21,27660	29,7872
800,00<x<=1000,0	18 ^a	32	38,29787	68,0851
1000,0<x<=1200,0	10	42	21,27660	89,3617
1200,0<x<=1400,0	5	47	10,63830	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
950,00<x<=1000,0	0	0	0,00000	0,0000
1000,0<x<=1050,0	14	14	32,55814	32,5581
1050,0<x<=1100,0	0	14	0,00000	32,5581
1100,0<x<=1150,0	7	21	16,27907	48,8372
1150,0<x<=1200,0	4	25	9,30233	58,1395
1200,0<x<=1250,0	16 ^b	41	37,20930	95,3488
1250,0<x<=1300,0	1	42	2,32558	97,6744
1300,0<x<=1350,0	0	42	0,00000	97,6744
1350,0<x<=1400,0	1	43	2,32558	100,0000

Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений абсолютного показателя надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- 2) ^b – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений абсолютного показателя надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Принимая во внимание, что надъядерная часть реснитчатых и бокаловидных клеток используется как второй параметр для построения морфограмм, мы произвели расчёт в процентном выражении, который в группе крыс с ЭСД составлял $35,7 \pm 1,3\%$ и превышал аналогичный показатель в 1,1 раз, при сравнении с контрольной группой – $39,8 \pm 0,5\%$ (рисунок 7.2.4).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

2) ОПНЯЗ при ЭСД/ОПНЯЗ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 2,82$; $p = 0,005$; $F\text{-отн.дисп} = 7,62$

Рисунок 7.2.4 – Относительный показатель надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей в исследуемых группах

На основании статистических законов распределения, частота встречаемости НЯЗ в процентном выражении, при: K-S $d = 0,17$, $p < 0,10$; Лиллиефорса $p < 0,01$, $W = 0,93$, $p = 0,014$, в группе крыс с ЭСД распределялась следующим образом: в интервале от 35% до 40% находилось наибольшее количество значений – 19 (40,4%). У крыс контрольной группы, НЯЗ в процентном выражении, при K-S $d = 0,12$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p < 0,20$, $W = 0,96$, $p = 0,14007$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в

пределах от 36% до 38% у 11 (25,6%) особей и в интервале от 40% до 42% у 10 (23,2%) (таблица 7.2.4).

Таблица 7.2.4 – Распределение и частота выявления различных значений относительного показателя надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
15,000<x<=20,000	4	4	8,51064	8,5106
20,000<x<=25,000	4	8	8,51064	17,0213
25,000<x<=30,000	4	12	8,51064	25,5319
30,000<x<=35,000	2	14	4,25532	29,7872
35,000<x<=40,000	19	33	40,42553	70,2128
40,000<x<=45,000	8 ^a	41	17,02128	87,2340
45,000<x<=50,000	5	46	10,63830	97,8723
50,000<x<=55,000	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
32,000<x<=34,000	0	0	0,00000	0,0000
34,000<x<=36,000	6	6	13,95349	13,9535
36,000<x<=38,000	11	17	25,58140	39,5349
38,000<x<=40,000	6	23	13,95349	53,4884
40,000<x<=42,000	10	33	23,25581	76,7442
42,000<x<=44,000	5	38	11,62791	88,3721
44,000<x<=46,000	5	43	11,62791	100,0000

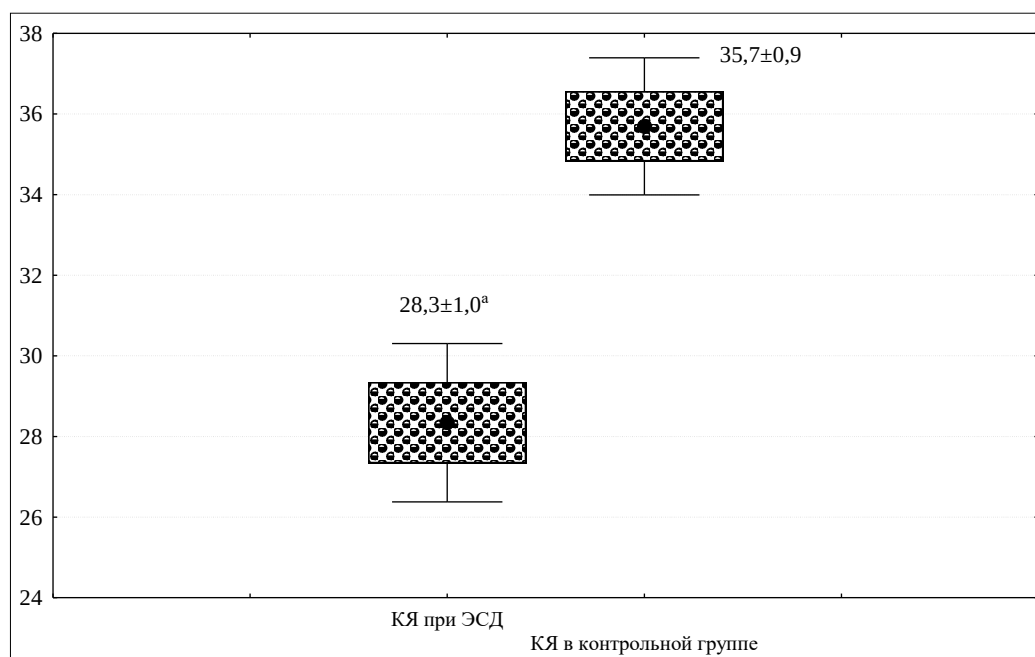
Примечание – ^a – $p < 0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений относительного показателя надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток воздухоносных путей при ЭСД в сравнении с интактными крысами

Общеизвестно, что нарушение дренажной функции бронхов усложняет эскалацию бронхиального секрета из нижних сегментов легких, что может способствовать возникновению неспецифических воспалительных процессов. На

основании многочисленных исследований установлено, что ведущая роль в развитии хронических воспалительных реакций дыхательных путей, наряду с нарушениями иммунологической реактивности, принадлежит изменениям в бронхиальном дереве, которые сопровождаются нарушением секреторной и защитной функции бронхов, МЦН. При этом закономерно происходят морфофункциональные нарушения, в первую очередь, в эпителиальном слое. В условиях хронического воспаления в эпителии наблюдаются нарушения регенераторной способности, пролиферации и дифференцировки клеток, что играет важную роль в повреждении МЦК.

Определение количества ядер секреторных клеток на одну единицу площади является признаком, который определяет развитие атрофических или гиперпластических изменений. В норме количество ядер – величина более-менее стабильная. Увеличение количества ядер – показатель развития гиперпластической реакции, уменьшение – атрофической. Если у одного и того же животного наблюдается и гиперпластическая и атрофическая реакция, то такие изменения следует рассматривать как тенденцию к развитию атрофических изменений. В условиях патологии пролиферативный потенциал может быстро истощаться и гиперпластический процесс переходит в атрофический.

В группе крыс с ЭСД количество ядер на единицу площади составляло $28,3 \pm 1,0$, что было ниже исследуемого показателя в 1,3 раза, в контрольной группе данный критерий составлял – $35,7 \pm 0,9$ (рисунок 7.2.5).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

2) КЯ при ЭСД/КЯ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 5,49$; $p = 0,0000$; $F\text{-отн.дисп} = 1,45$

Рисунок 7.2.5 – Абсолютный показатель количество ядер на единицу площади в исследуемых группах

Учитывая статистические законы распределения для переменных, при: K-S $d = 0,07$, $p > 0,20$; Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,96$, $p = 0,13$, было установлено, что у крыс с ЭСД наибольшая частота встречаемости значения абсолютного показателя количества ядер на единицу площади находилась в пределах от 30 до 35 у 15 (31,9%) наблюдаемых. У крыс контрольной группы, при K-S $d = 0,17$, $p < 0,15$; Лиллиефорса $p < 0,01$, $W = 0,91$, $p = 0,003$, частота встречаемости значения абсолютного показателя количества ядер на единицу площади превалировала в интервале от 35 до 40 у 20 (46,5%) особей (таблица 7.2.5).

Таблица 7.2.5 – Распределение и частота выявления различных значений абсолютного показателя количество ядер на единицу площади в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
10,000<x<=15,000	0	0	0,00000	0,0000
15,000<x<=20,000	7	7	14,89362	14,8936
20,000<x<=25,000	8	15	17,02128	31,9149
25,000<x<=30,000	11	26	23,40426	55,3191
30,000<x<=35,000	15 ^a	41	31,91489	87,2340
35,000<x<=40,000	3	44	6,38298	93,6170
40,000<x<=45,000	2	46	4,25532	97,8723
45,000<x<=50,000	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
20,000<x<=25,000	0	0	0,00000	0,0000
25,000<x<=30,000	12	12	27,90698	27,9070
30,000<x<=35,000	2	14	4,65116	32,5581
35,000<x<=40,000	20 ^b	34	46,51163	79,0698
40,000<x<=45,000	9 ^b	43	20,93023	100,0000

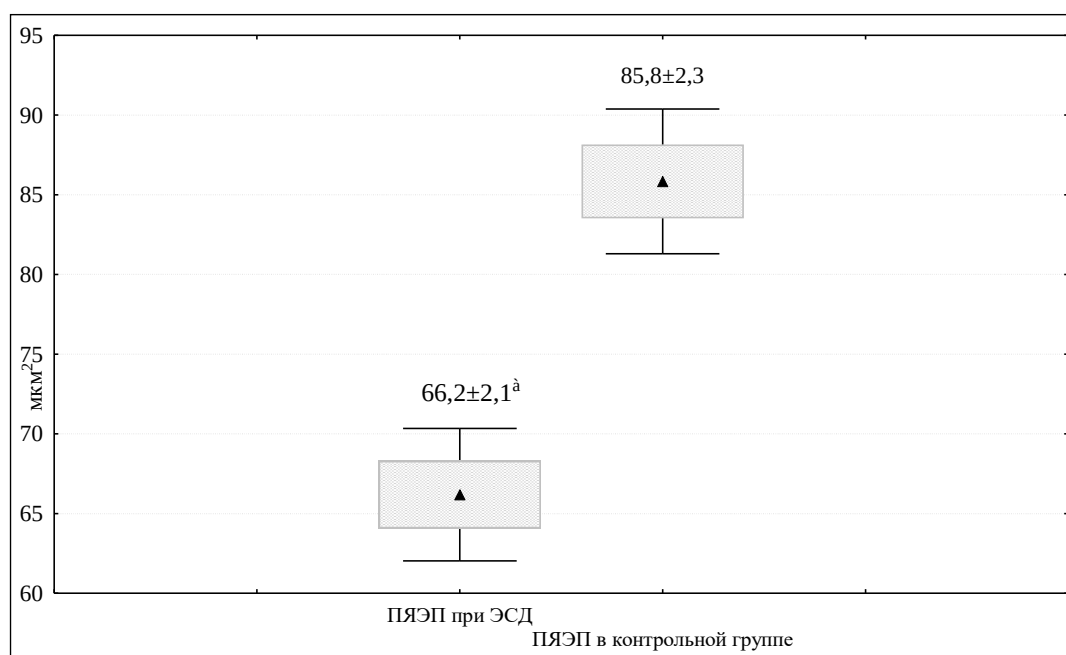
Примечания

- 1) ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений абсолютного показателя количество ядер на единицу площади при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- 2) ^b – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений абсолютного показателя количество ядер на единицу площади в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Установлено, что размножение клеток происходит только путем деления исходной клетки, которому предшествует воспроизведение ее генетического материала. Активация деления клетки происходит вследствие воздействия на нее внешних или внутренних факторов. Процесс деления клетки с момента ее

активации определён как – пролиферация. Иными словами, пролиферация – это размножение клеток, т.е. увеличение числа клеток (в культуре или ткани), происходящее путем митотических делений.

Поэтому, расчёт площади ядра является важным признаком пролиферативной активности и в группе крыс с ЭСД площадь ядра эпителиального пласта (ПЯЭП) составляла $66,2 \pm 2,1^a$, что было в 1,4 раза ниже чем у крыс без диабета, тогда как в контрольной группе данный показатель равнялся – $85,8 \pm 2,3$ (рисунок 7.2.6).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

2) ПЯЭП при ЭСД/ПЯЭП в контр.гр.: $t\text{-знач.}=6,27$; $p=0,00004$; $F\text{-отн.дисп}=1,09$

Рисунок 7.2.6 – Площадь ядра эпителиального пласта
в исследуемых группах

На основании статистических законов распределения, частота встречаемости ПЯЭП, при: К-S $d=0,16$, $p < 0,01$; Лиллиефорса $p < 0,01$, $W=0,91$, $p=0,00198$, в группе крыс с ЭСД распределялась следующим образом: в интервале от 60 до 70 находилось наибольшее количество значений – 15 (31,9%), и в интервале от 70 до 80 – 11 (23,4%), в отличие от контрольной группы, где ПЯЭП,

при K-S $d=0,079$, $p>0,20$; Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,98$, $p=0,75546$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в пределах от 70 до 90 у 20 (46,4%) особей (таблица 7.2.6).

Таблица 7.2.6 – Распределение и частота выявления различных значений площади ядра эпителиального пласта в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$30,000 < x \leq 40,000$	0	0	0,00000	0,0000
$40,000 < x \leq 50,000$	6	6	12,76596	12,7660
$50,000 < x \leq 60,000$	10 ^a	16	21,27660	34,0426
$60,000 < x \leq 70,000$	15 ^a	31	31,91489	65,9574
$70,000 < x \leq 80,000$	11	42	23,40426	89,3617
$80,000 < x \leq 90,000$	3	45	6,38298	95,7447
$90,000 < x \leq 100,00$	0	45	0,00000	95,7447
$100,00 < x \leq 110,00$	1	46	2,12766	97,8723
$110,00 < x \leq 120,00$	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$40,000 < x \leq 50,000$	0	0	0,00000	0,0000
$50,000 < x \leq 60,000$	1	1	2,32558	2,3256
$60,000 < x \leq 70,000$	6	7	13,95349	16,2791
$70,000 < x \leq 80,000$	10	17	23,25581	39,5349
$80,000 < x \leq 90,000$	10 ^b	27	23,25581	62,7907
$90,000 < x \leq 100,00$	8	35	18,60465	81,3953
$100,00 < x \leq 110,00$	5	40	11,62791	93,0233
$110,00 < x \leq 120,00$	2	42	4,65116	97,6744
$120,00 < x \leq 130,00$	1	43	2,32558	100,0000

Примечания

- ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений площади ядра эпителиального пласта при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений площади ядра эпителиального пласта в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Таким образом, при гистологическом исследовании МБ, были установлены критерии патологических отклонений эпителиальной выстилки бронхов в виде изменения ее качественных показателей. Статистически достоверное различие между частотой изменений компонентов эпителиальной выстилки, которые встречались в виде утолщения ресничек, атрофии, уменьшения их высоты на слизистой оболочке воздухоносных путей диагностировалось в группе крыс с ЭСД чаще при сравнении с контрольной группой, что свидетельствовало о нарушении функциональной активности эпителиальной выстилки в группе крыс с ЭСД под влиянием углеводных дистрофических преобразований мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева, которые связаны с нарушениями тканевого метаболизма на фоне метаболических расстройств при сахарном диабете, что ведет к дисфункции МБ из-за структурных изменений в слизистой оболочке бронхиального дерева по сравнению с контрольной группой, где вышеперечисленные нарушения были выявлены в единичных случаях.

Установленное статистически значимое истощение пролиферативного потенциала с формированием атрофических преобразований в эпителиальном пласте нижних воздухоносных путей подтверждало развитие вторичной МЦН с постепенным уменьшением площади ядер и последующим снижением пролиферативной активности клеточных структур МБ у крыс в условиях гипергликемии.

7.3. Морфографическая характеристика эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева

Учитывая распределение значений на шкале, все точки первого параметра, лежащие выше уровня 55% – расценивались как гиперплазия эпителия, лежащие ниже уровня 45% – расценивались как атрофия эпителия. Если морфограмма или её часть была представлена одной кривой – это расценивалось как метаплазия или дисплазия эпителия. Точки кривой первого параметра, лежащие по обе стороны уровня 40%-60% – расценивались как состояние эпителия без преобладания тенденций.

За условную норму, принималась ровная морфограмма.

Учитывая частоту распределения относительного показателя ОПЭП и НЯЗ в контрольной группе, было выявлено, что у 30 особей (69,7%) значения находились в пределах референтной нормы (рисунок 7.3.1).

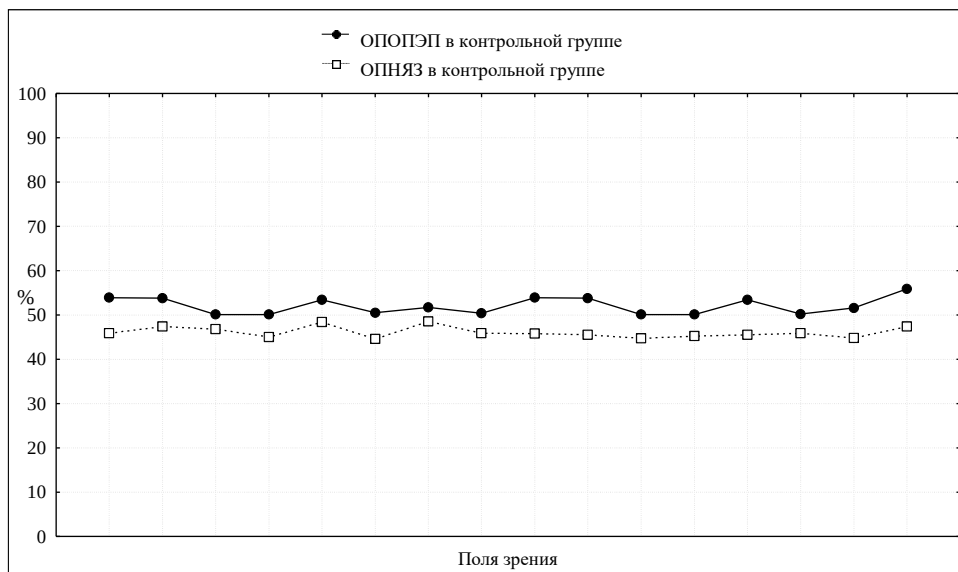


Рисунок 7.3.1 – Морфограмма, отражающая модель эпителия воздухоносных путей без преобладания тенденций у особей контрольной группы

Следует заметить, что гипертрофические изменения эпителиальной выстилки бронхиального дерева были установлены у 3 (6,9%) интактных крыс и при построении морфограммы данные трактовались как изменения первой степени (рисунок 7.3.2).

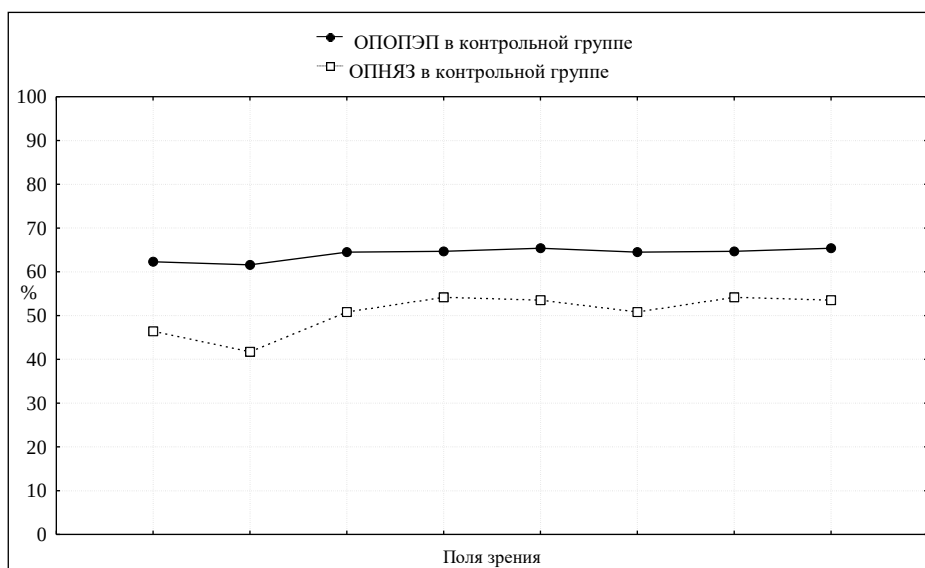


Рисунок 7.3.2 – Морфограмма, отражающая первую степень гипертрофической модели эпителия воздухоносных путей в контрольной группе

Сочетания элементов, характеризующих морфофункциональные нарушения эпителия трактовались как умеренные атрофические со склонностью к мета- или дисплазии у 10 (23,3%) крыс контрольной группы. Графическая характеристика данных изменений представлена на рисунке 7.3.3.

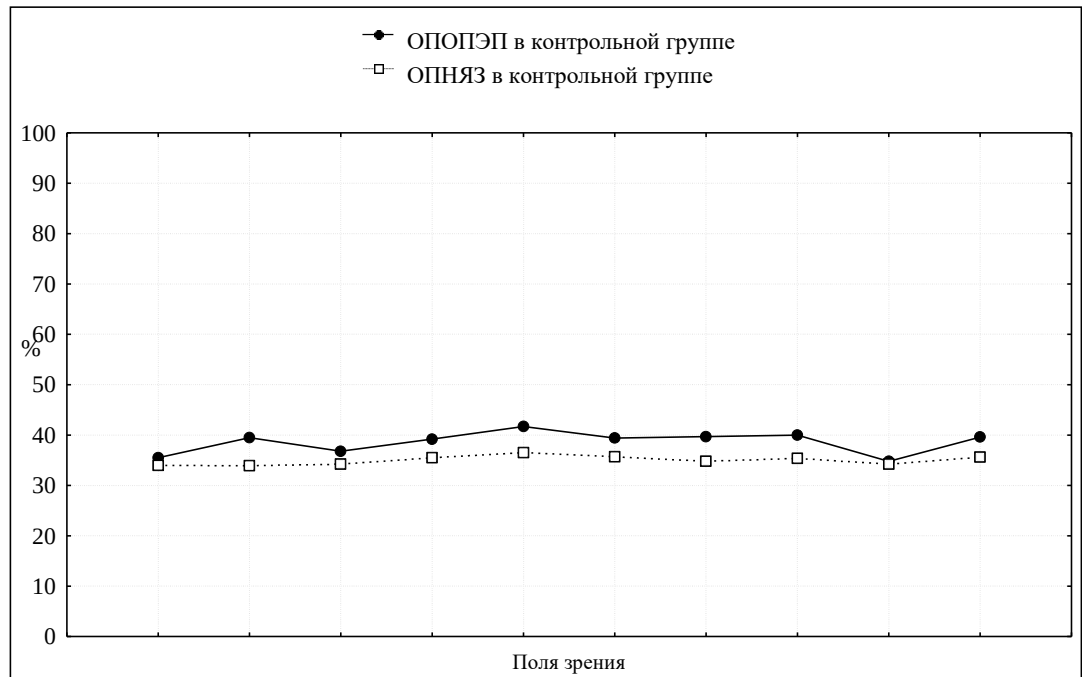


Рисунок 7.3.3. Морфограмма, отражающая первую степень атрофической модели эпителия воздухоносных путей в контрольной группе

При вероятностно-статистической обработке результатов, у 5 (10,6%) крыс с ЭСД, морфограммы отражали модель эпителия воздухоносных путей без преобладания тенденций к изменениям и не отличались от таковых морфограмм грызунов контрольной группы.

Наблюдаемые в эпителии воздухоносных путей гистологические изменения у 3 (6,4%) особей трактовались как гипертрофическая модель со второй степенью изменений с элементами к мета- или дисплазии (рисунок 7.3.4).

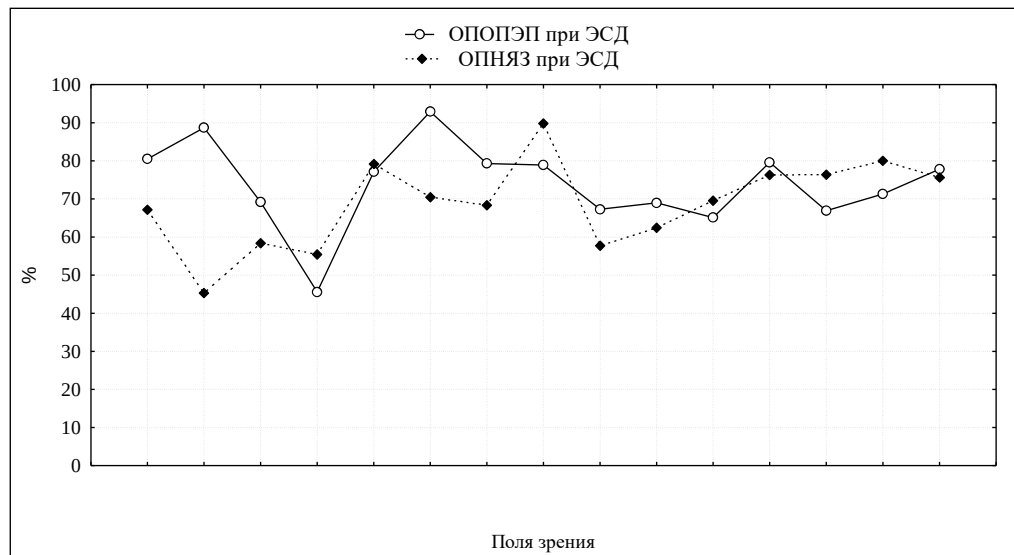


Рисунок 7.3.4 – Морфограмма, отражающая 2 степень изменений гипертрофической модели эпителия воздухоносных путей в группе с ЭСД

При дальнейшем анализе, установлена вариабельность эпителиальной выстилки сочетающая в себе различные атрофические трансформации с наличием метаплазии эпителия с подразделением на несколько степеней у крыс с ЭСД.

Первая степень морфофункциональных нарушений эпителия диагностирована у 8 (17,1%) особей с ЭСД и на морфограмме характеризовалась прямыми кривыми, располагающимися параллельно (рисунок 7.3.5).

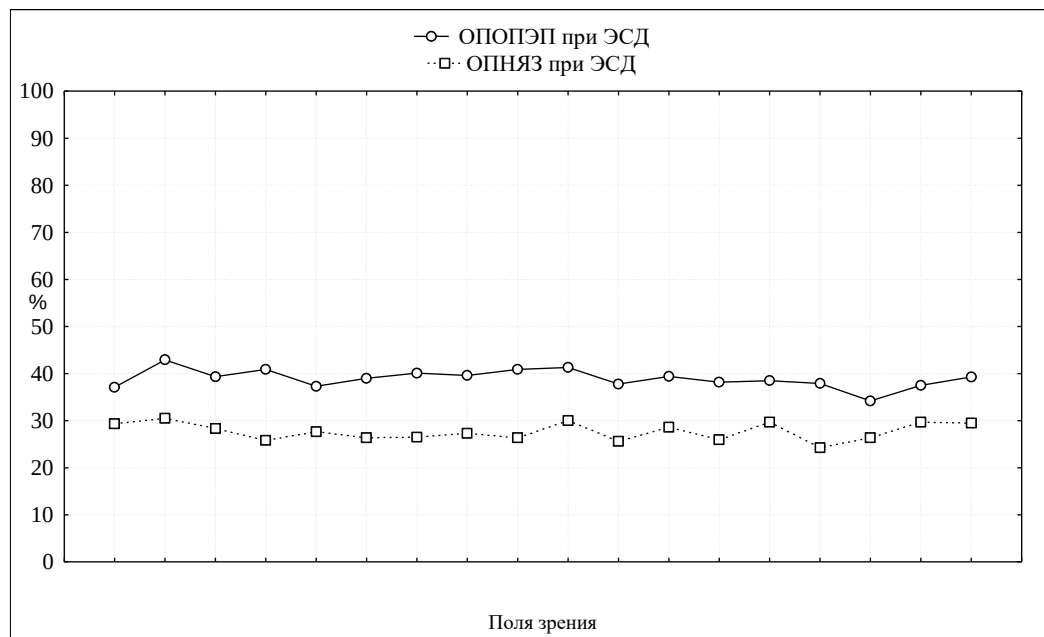


Рисунок 7.3.5 – Морфограмма, отражающая 1 степень изменений атрофической модели эпителия воздухоносных путей в группе с ЭСД

Вторая степень морфофункциональных нарушений эпителиальной выстилки бронхиального дерева установлена у 26 (55,3%) лабораторных животных, характеризовалась кривыми, имеющими сходящиеся и расходящиеся участки (рисунок 7.3.6).

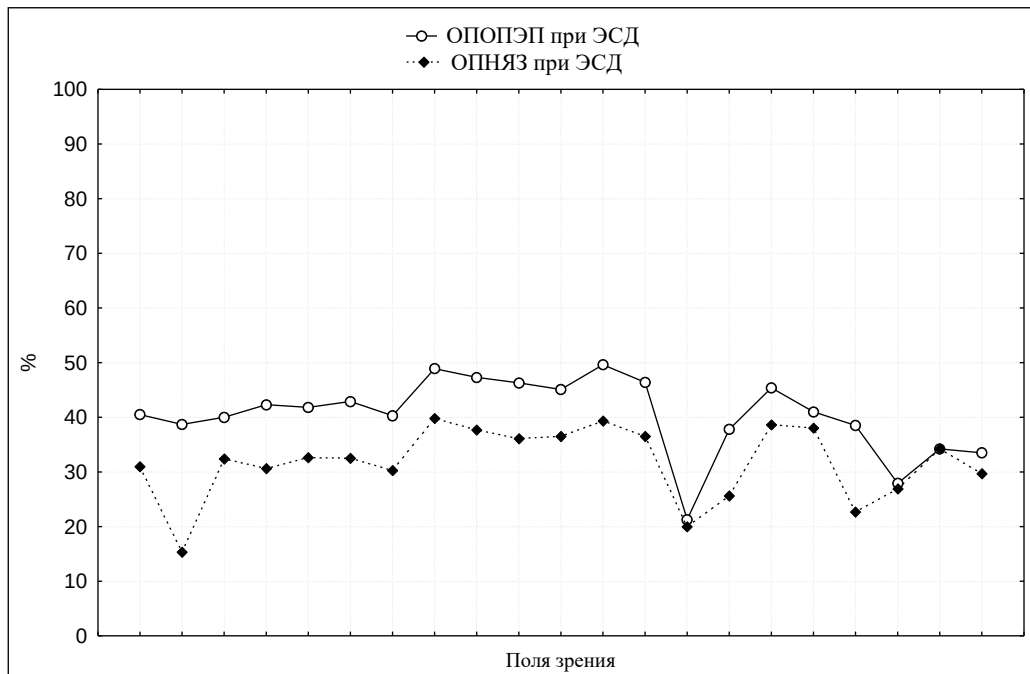


Рисунок 7.3.6 – Морфограмма, отражающая 2 степень изменений атрофической модели эпителия воздухоносных путей в группе с ЭСД

Третья степень, отражающая морфофункциональные нарушения эпителия, лежащие в основе МЦН, характеризовалась не только кривыми, имеющими сходящиеся и расходящиеся участки, но и наличием морфограммы или её части, представленной одной кривой была определена у 5 (10,6%) грызунов с ЭСД (рисунок 7.3.7).

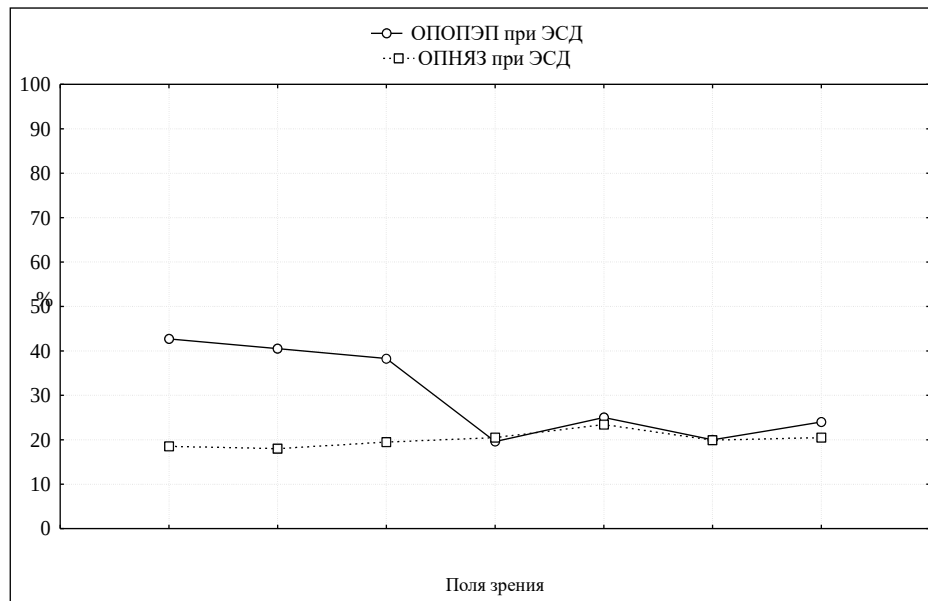


Рисунок 7.3.7 – Морфограмма, отражающая 3 степень изменений атрофической модели эпителия воздухоносных путей в группе с ЭСД

Выявленные преобладающие атрофические модели морфограмм можно объяснить нарушением адаптационных возможностей организма крыс при ЭСД. В предыдущих работах при исследованиях сатурационных кривых кислорода – SaO_2 у больных с СД, нами было установлено наличие гипоксических изменений, что подтверждалось трудами зарубежных авторов. Вследствие этих нарушений, деятельность структурных звеньев МЦК могла снижаться, что и привело к уменьшению размеров клеточных структур барьера воздухоносных путей.

Поэтому, в данном процессе патологической атрофии компонентов МБ имеет место местная атрофия вызванная не только гипергликемией, но и развитием вследствие этого гипоксических изменений.

ГЛАВА 8

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ У ИНТАКТНЫХ КРЫС И КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ

8.1. Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки нижних воздухоносных путей

Повреждение бронхиального эпителия, и в частности его слущивание, являлось одним из главных механизмов в патогенезе снижения барьерной функции воздухоносных путей.

Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки бронхиального дерева подопытных грызунов показало развитие прогрессирующей атрофии паренхиматозного компартмента и сопряженных с ней перестроек стромы в группе крыс с ЭСД. При анализе материала, отмечалось сохранение мукоцилиарного фенотипа эпителия в группе с ЭСД, хотя часть реснитчатых эпителиоцитов находилась без цилиарного аппарата.

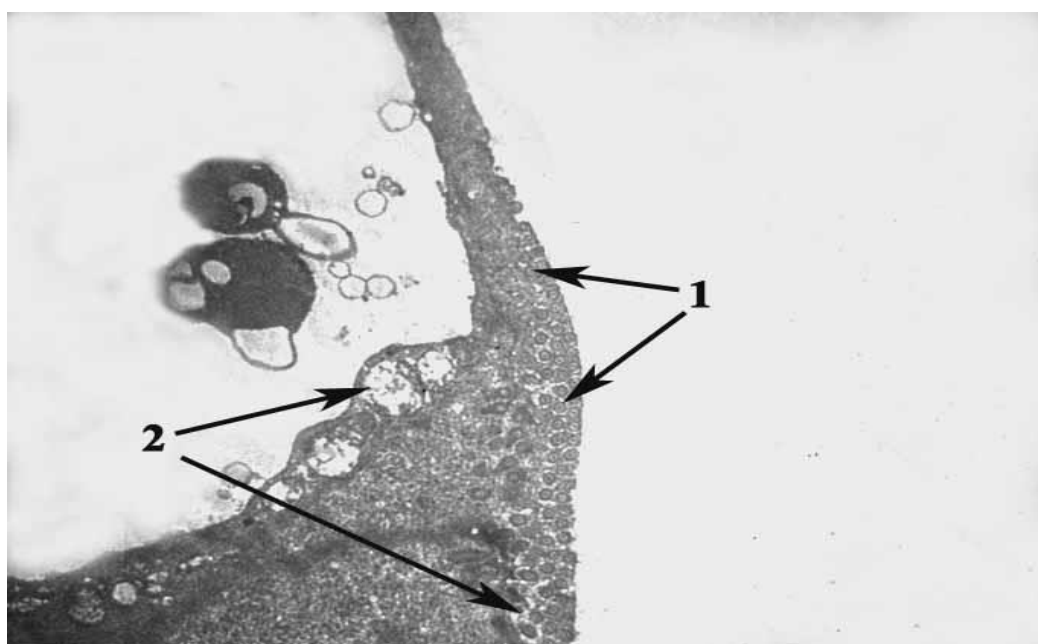
Данные изменения, в группе диабетических крыс, сопровождались выраженной дистрофией и дегенерацией многорядного реснитчатого эпителия, который на большом протяжении замещался на одно- или двурядный атрофированный или был подвержен плоскоклеточной метаплазии.

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 (рисунок 8.1.1).



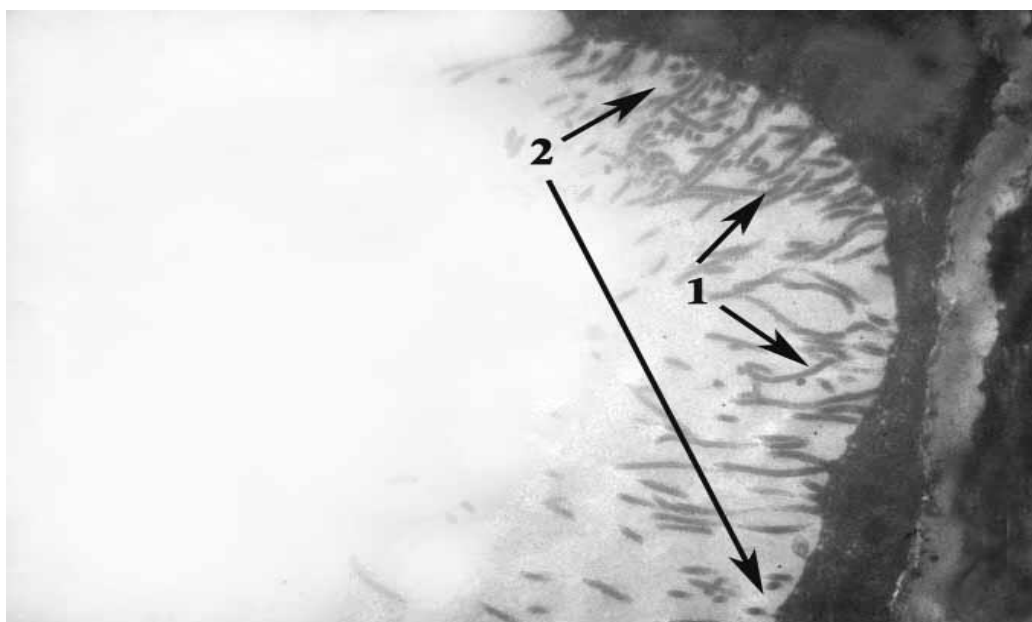
Примечания

1) реснички

2) отёк

Рисунок 8.1.1 – Реснитчатые эпителиоциты с признаками повреждения (Электроннограмма. Ув. х 6400).

Утраченные реснички замещались различной формы цитоплазматическими выростами и микроворсинками на апикальной поверхности, ядра становились гиперхромными (рисунок 8.1.2).



Примечания

- 1) реснички
- 2) деструктивные процессы в ресничках

Рисунок 8.1.2 – Реснитчатые эпителиоциты с признаками повреждения (Электроннограмма. Ув. х 6400).

Бокаловидные клетки располагались группами, отмечалось их переполнение крупными электронно-светлыми гранулами. В надъядерной части бокаловидных клеток иногда различались гиперплазированный пластинчатый комплекс, элементы гранулярной цитоплазматической сети, отдельные рибосомы и митохондрии. Цитоплазматический матрикс и секреторные гранулы бокаловидных клеток характеризовались повышенной осмиофильностью, что свидетельствовало о торможении секреторной активности по типу гипосекреции.

В результате исследования структурных изменений было установлено резкое усиление пиноцитоза, что принято рассматривать как напряжение обменных процессов.

Кроме этого, обращало на себя внимание появление обширных участков гранулярного саркоплазматического ретикулума, что свидетельствовало о напряжении процессов синтеза белка (рисунок 8.1.3).

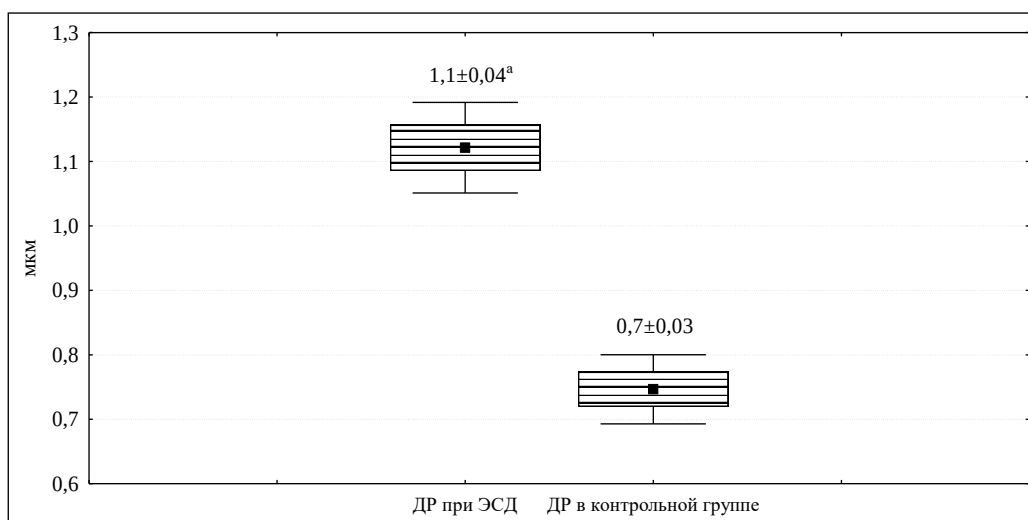


Примечание – 1) гранулярный саркоплазматический ретикулум

Рисунок 8.1.3 – Напряжение процессов синтеза белка
(Электроннограмма. Ув. х 6400)

В результате проведенного стереометрического исследования, было установлено, что в группе крыс с ЭСД диаметр ресничек (ДР) мерцательного эпителия составлял – $1,1 \pm 0,04$ мкм, что было в 1,6 раз больше по отношению к подобным изменениям, зафиксированными в контрольной группе, где данный результат равнялся – $0,7 \pm 0,03$ мкм.

Характеристика ДР мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей представлена на рисунке 8.1.4.



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

2) ДР при ЭСД/ДР в контр.гр.: t -знач.=8,20; $p=0,000006$; F -отн.дисп=1,88

Рисунок 8.1.4 – Диаметр ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в исследуемых группах

В проведенном статистическом анализе, наибольший показатель ДР мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в группе крыс с ЭСД, при критерии нормальности К-S $d=,16$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,95$, $p=0,003$, находился в интервале от 1,2 до 1,4 мкм у 13 (27,5%) особей и от 1,0 до 1,2 мкм у 12 (25,5%) крыс. Тогда как в контрольной группе, наибольшая частота встречаемости ДР была в интервале 0,6 до 0,8 мкм у 17 (39,5%) исследуемых, а также в интервале от 0,4 до 0,6 мкм у 15 (34,9%) крыс, при показателях в контрольной группе: К- S $d=0,18$, $p<0,15$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,92$, $p=0,007$.

Распределение и частота выявления различных значений ДР мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в группе крыс с ЭСД представлено в таблице 8.1.1.

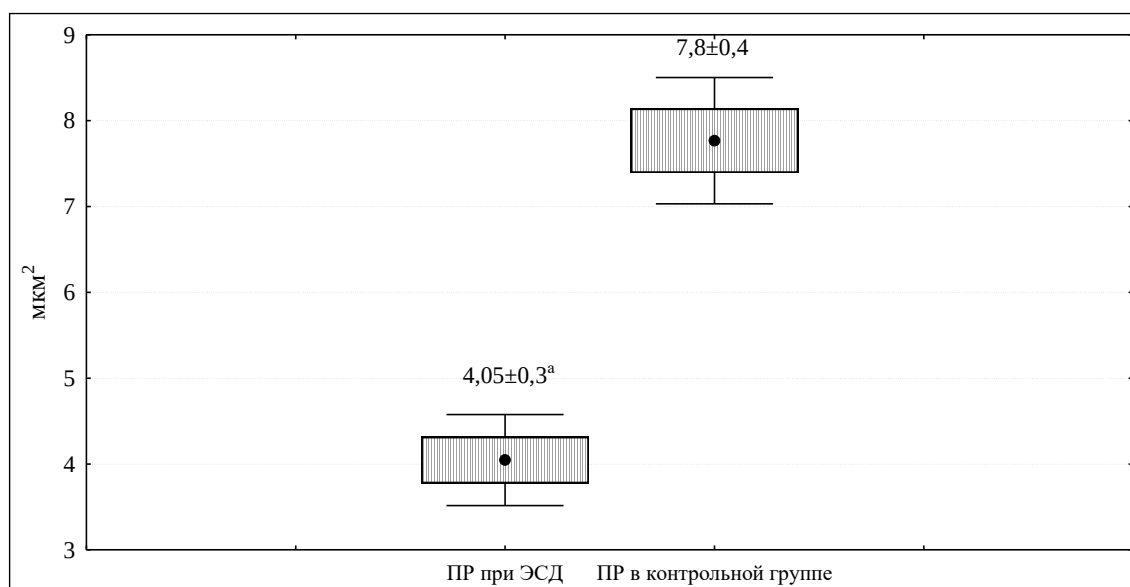
Таблица 8.1.1 – Распределение и частота выявления различных значений диаметра ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
,6000000<x<=,8000000	9 ^a	9	19,1489	40,4255
,8000000<x<=1,000000	10	19	21,2766	95,7447
1,000000<x<=1,200000	12 ^a	31	25,5319	97,8723
1,200000<x<=1,400000	13 ^a	44	27,6595	97,8723
1,400000<x<=1,600000	3	47	6,38298	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
,4000000<x<=,6000000	15	15	34,88372	34,8837
,6000000<x<=,8000000	17	32	39,53488	74,4186
,8000000<x<=1,000000	9	41	20,93023	95,3488
1,000000<x<=1,200000	2	43	4,65116	100,0000

Примечание – ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений диаметра ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей при ЭСД в сравнении с интактными крысами

Нарушение очистительной функции мукоцилиарного аппарата бронхиального дерева может определяться не только изменением структуры ресничек, но и изменением их количества на поверхности слизистой.

В ходе исследования, был произведен подсчёт плотности расположения ресничек на слизистой нижних воздухоносных путей. В группе с ЭСД данный показатель составлял – $4,05 \pm 0,3$ мкм² что было в 1,9 раз меньше, при сравнении со значениями в контрольной группе – $7,8 \pm 0,4$ мкм² (рисунок 8.1.5).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) ПР при ЭСД/ПР в контр.гр.: t -знач. = -8,14; $p = 0,000008$; F -отн. дисп = 1,75

Рисунок 8.1.5 – Плотность расположения ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в исследуемых группах

На основании статистических законов распределения, частота встречаемости ПР ресничек на слизистой при: K-S $d=0,07$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,96$, $p=0,209$, в группе крыс с ЭСД распределялась следующим образом: в интервале от 2,1 до 3,9 мкм² находилось наибольшее количество значений – 16 (34,04%), и в интервале от 3,9 до 5,7 мкм² – 14 (29,8%), в отличие от контрольной группы, где в данных интервалах распределение было выявлено лишь у 5 (11,6%) особей. У интактных крыс, частота встречаемости ПР ресничек на слизистой, при K-S $d=0,12$, $p>0,02$, Лиллиефорса $p<0,20$, $W=0,94$, $p=0,025$, высокая частота встречаемости данного признака наблюдалась в интервале от 7,9 до 10,6 у 19 (40,4%) особей и в интервале от 5,3 до 7,9 у 16 (34,04%), что было значительно выше при сравнении с частотой встречаемости ПР ресничек в группе крыс с ЭСД (таблица 8.1.2).

Таблица 8.1.2 – Распределение и частота выявления различных значений плотности расположения ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
,2875000<х<=2,112500	8	8	17,02128	17,0213
2,112500<х<=3,937500	16 ^a	24	34,04255	51,0638
3,937500<х<=5,762500	14 ^a	38	29,78723	80,8511
5,762500<х<=7,587500	7	45	14,89362	95,7447
7,587500<х<=9,412500	2	47	4,25532	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
,1500000<х<=2,550000	2	2	4,25532	4,2553
2,550000<х<=5,250000	3	5	6,38298	10,6383
5,250000<х<=7,950000	16 ^b	21	34,04255	44,6809
7,950000<х<=10,65000	19 ^b	40	40,42553	85,1064
10,65000<х<=13,35000	3	43	6,38298	91,4894

Примечания

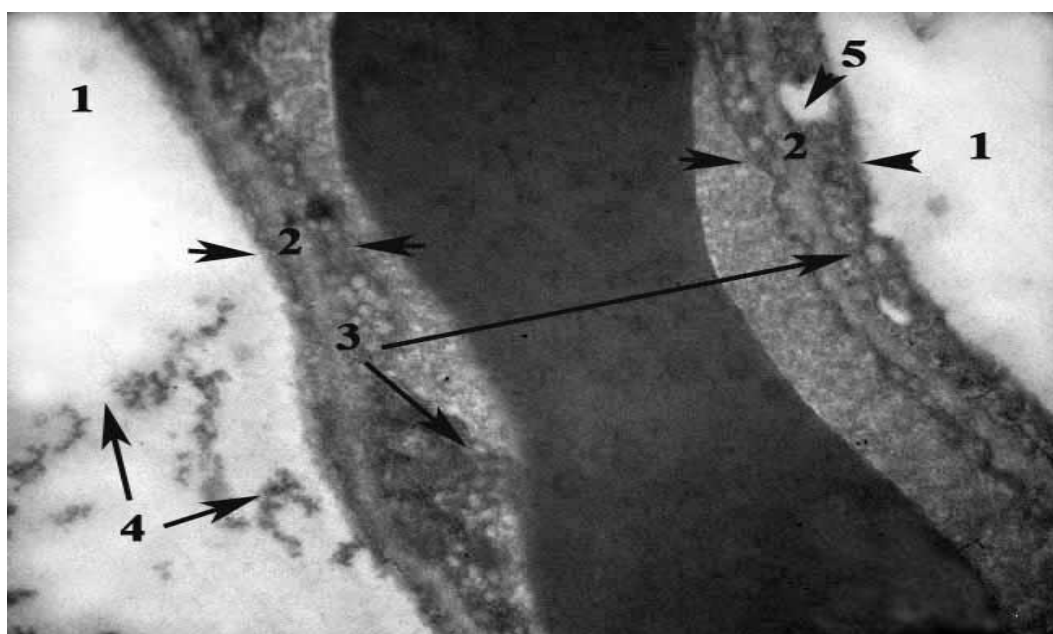
- 1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений плотности расположения ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей при ЭСД в сравнении с интактными крысами
- 2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений плотности расположения ресничек мерцательного эпителия нижних воздухоносных путей в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Таким образом, при электронно-микроскопическом анализе слизистой оболочки респираторного тракта, в группе крыс с ЭСД отмечены стереотипные ультраструктурные изменения бронхиального эпителия и эндотелиоцитов капилляров, свидетельствующие о снижении регенераторных процессов и изменении во многих случаях нормального фенотипа эпителия бронхов с нарушением обменных процессов.

Проведенные морфометрические подсчёты позволили нам выявить увеличения толщины и уменьшения плотности расположения ресничек мерцательного эпителия на слизистой оболочке нижних воздухоносных путей у крыс с ЭСД, что свидетельствует об ультраструктурных нарушениях в системе мукоцилиарного аппарата при диабете.

8.2. Электронно-микроскопическое исследование аэрогематического барьера лёгких

При изучении материала, установлено набухание и выпячивание в просвет капилляров АГБ отдельных эндотелиальных клеток, которые значительно сужали просвет легочных капилляров. Наличие выпячиваний в капиллярах уменьшало их просвет и, как следствие, приводило к нарушению микроциркуляции. Отмечалось увеличение числа микропиноцитозных везикул (рисунок 8.2.1).



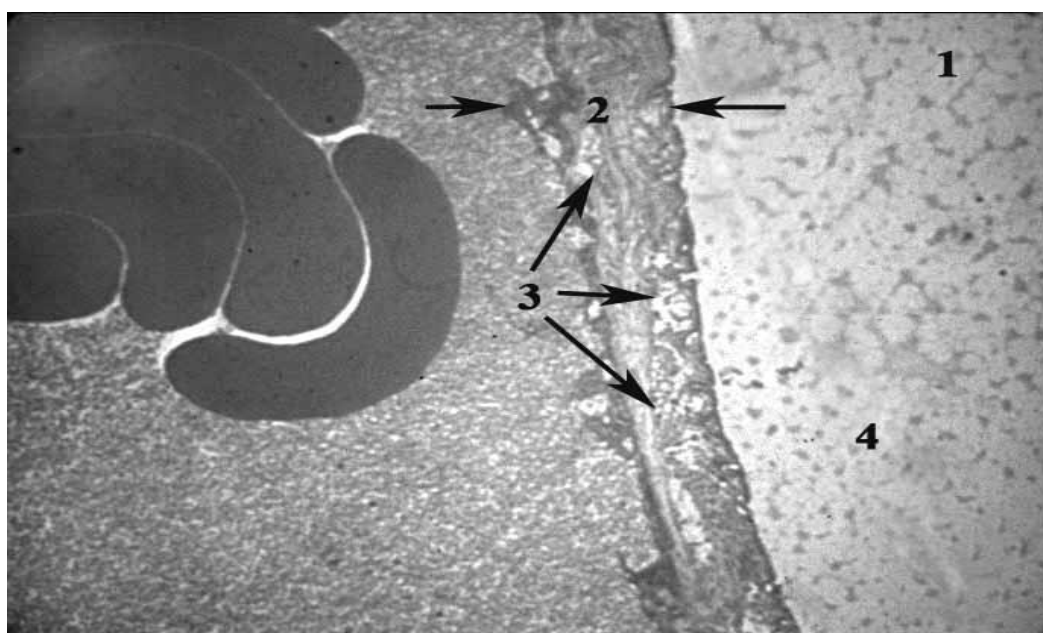
Примечания

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

Рисунок 8.2.1 – Аэрогематический барьер с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. x 12000)

Изредка в цитоплазме клеток эндотелия встречались полости с электронно-прозрачным содержимым, которые являлись результатом скопления жидкости.

Выраженные проявления гипергидратации аэрогематического барьера (тотальный и локальный отек), и обнаруженные участки внутриальвеолярного отека свидетельствовали о гипоксическом состоянии организма при ЭСД (рисунок 8.2.2).

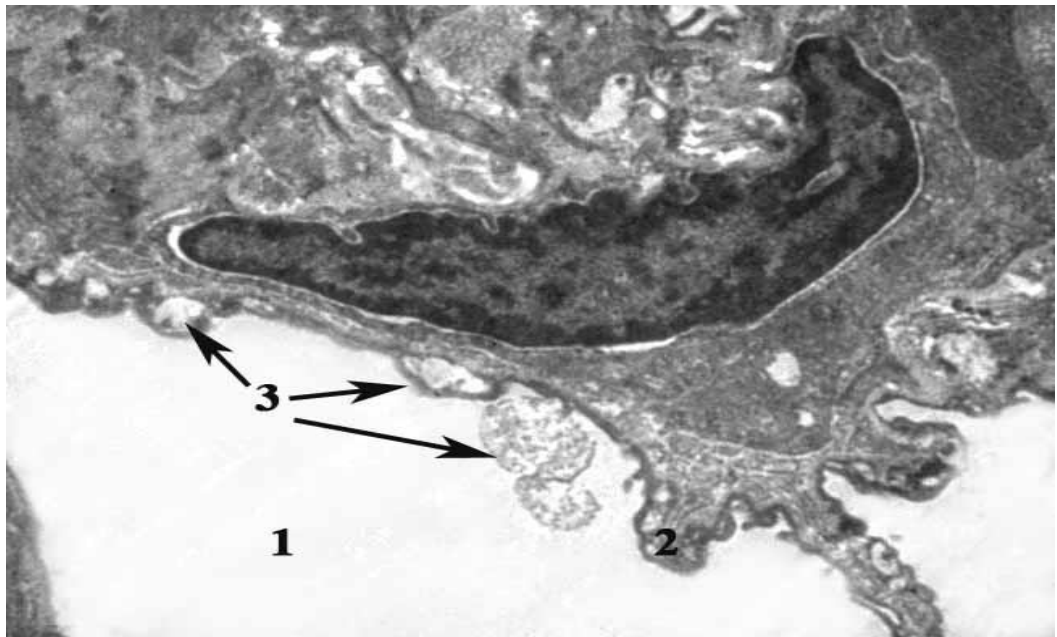


Примечания

- 1) альвеола
- 2) аэрогематический барьер
- 3) тотальный отёк
- 4) внутриальвеолярный отёк

Рисунок 8.2.2 – Аэрогематический барьер с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. х 6400).

Признаки локального отёка АГБ у лабораторных животных с ЭСД представлены на рисунке 8.2.3.



Примечания

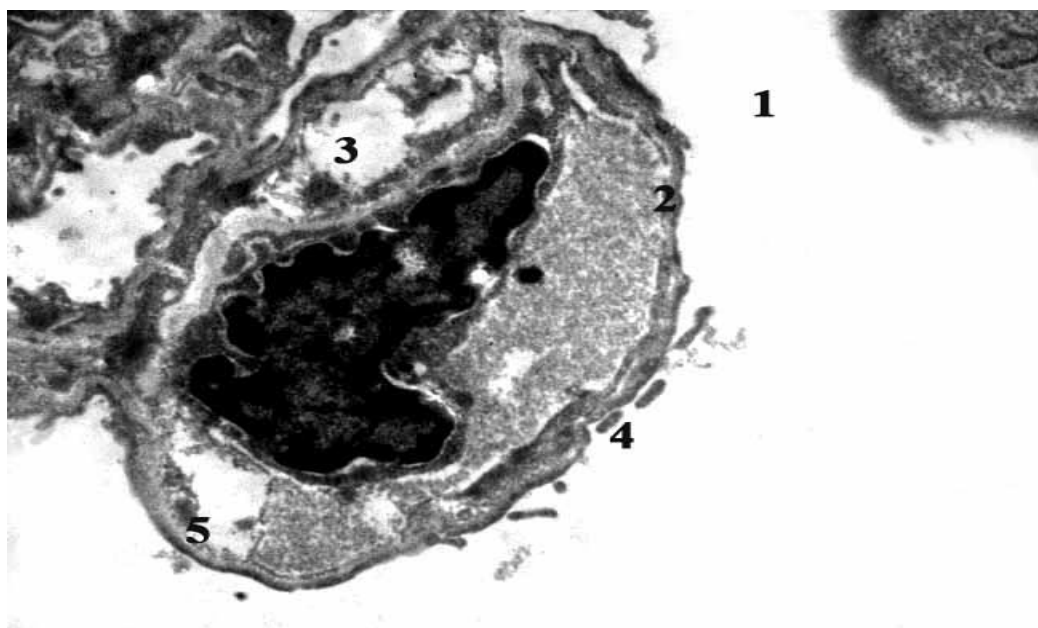
- 1) альвеола
- 2) аэрогематический барьер
- 3) локальный отёк

Рисунок 8.2.3 – Аэрогематический барьер с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. х 6400).

Изменения альвеолярного эпителия, характеризовались наличием вакуолей крупного размера. В пневмоцитах I типа наблюдались очаговые просветления цитоплазмы.

Эндотелиоциты имели электронно-плотную цитоплазму, единичные везикулы. Перикапиллярно формировались коллагеновые фибриллы.

В микроциркуляторном русле местами отмечалось участки деструкции эндотелиального слоя и всего барьера (рисунок 8.2.4).

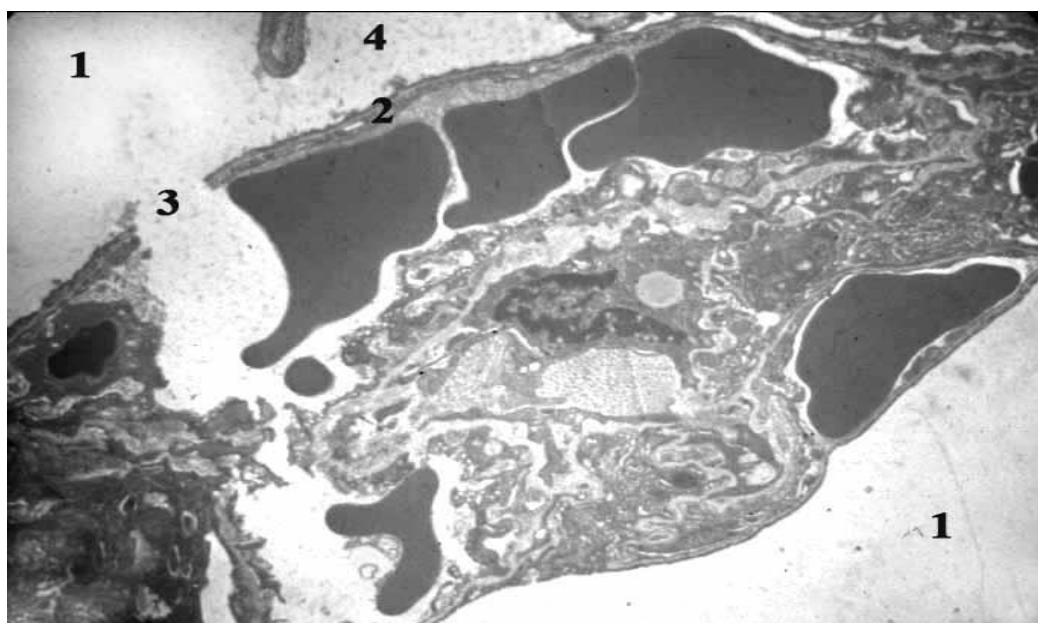


Примечания

- 1) альвеола
- 2) аэрогематический барьер
- 3) отёк
- 4) деструкция эпителиального слоя
- 5) деструкция эндотелиального слоя

Рисунок 8.2.4 – Аэрогематический барьер с признаками повреждения (Электроннограмма. Ув. х 6400).

Общая деструкция АГБ у лабораторных животных с ЭСД представлена на рисунке 8.2.5.



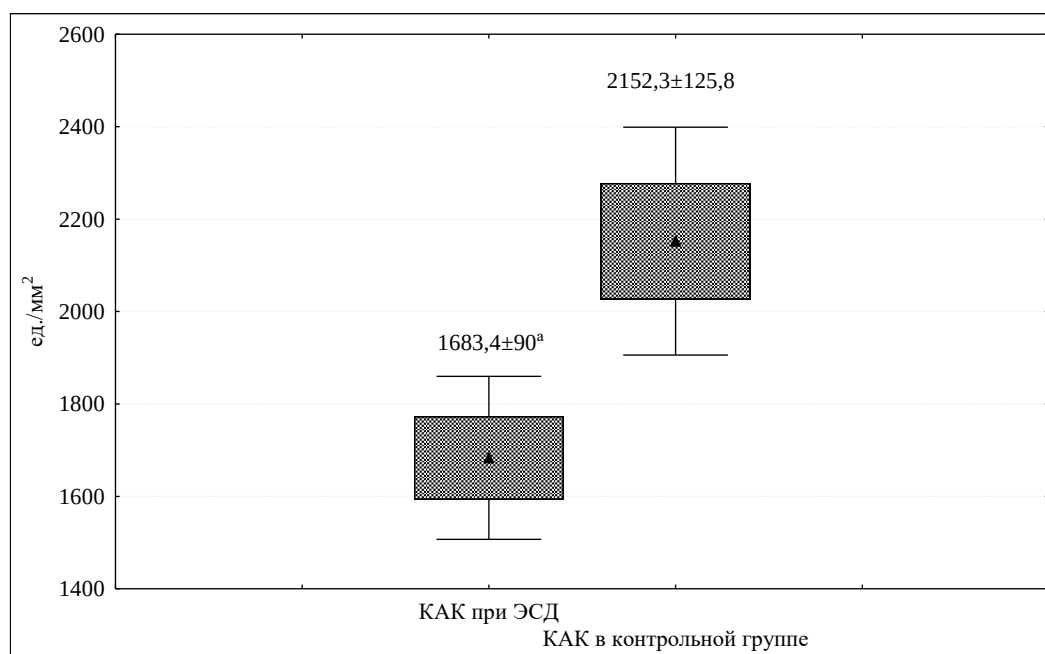
Примечания

- 1) альвеола
- 2) аэрогематический барьер
- 3) деструкция аэрогематического барьера
- 4) внутриальвеолярный отёк

Рисунок 8.2.5 – Аэрогематический барьер с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. x 6400).

Наличие крупных вакуолей являлось характерным признаком развития гипергидратации легочной ткани под влиянием гипергликемии, в условиях развивающейся гипоксии.

Сравнительные подсчёты количества активных капилляров (КАК), которые определялись при ультрамикроскопическом исследовании выявили их уменьшение в группе лабораторных животных с ЭСД до $1683,4 \pm 90$ ед./мм², что соответственно было в 1,3 раз меньше чем в контрольной группе, где КАК составляло $2152,3 \pm 125,8$ ед./мм² (рисунок 8.2.6).



Примечания

- 1) ᵃ – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) КАК при ЭСД/КАК в контр.гр.: t -знач. = -3,07; $p = 0,0028$; F -отн. дисп = 1,78

Рисунок 8.2.6 – Количество активных капилляров
в исследуемых группах

Полученные в ходе эксперимента данные изучались простейшим методом анализа категориальных (номинальных) переменных и эти результаты были представлены в виде таблицы частот или одноходовых таблицы. В ходе обработки данных мы получили, что наибольшее КАК наблюдалось в промежутке от 1000,0 до 2000,0 ед./мм² у 28 (59,6%) особей с ЭСД, при критерии нормальности K-S $d=0,12$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,10$, $W=0,96$, $p=0,24$, тогда как в группе лабораторных животных из контрольной группы – от 1000,0 до 2000,0 ед./мм² у 20 (46,5%) и в интервале от 2000,0 до 3000,0 у 17 (39,5%) крыс, при критерии K-S $d=0,17$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,01$, $W=0,93$, $p=0,013$.

Распределение и частота выявления различных значений КАК в группах исследуемых крыс представлено в таблица 8.2.1.

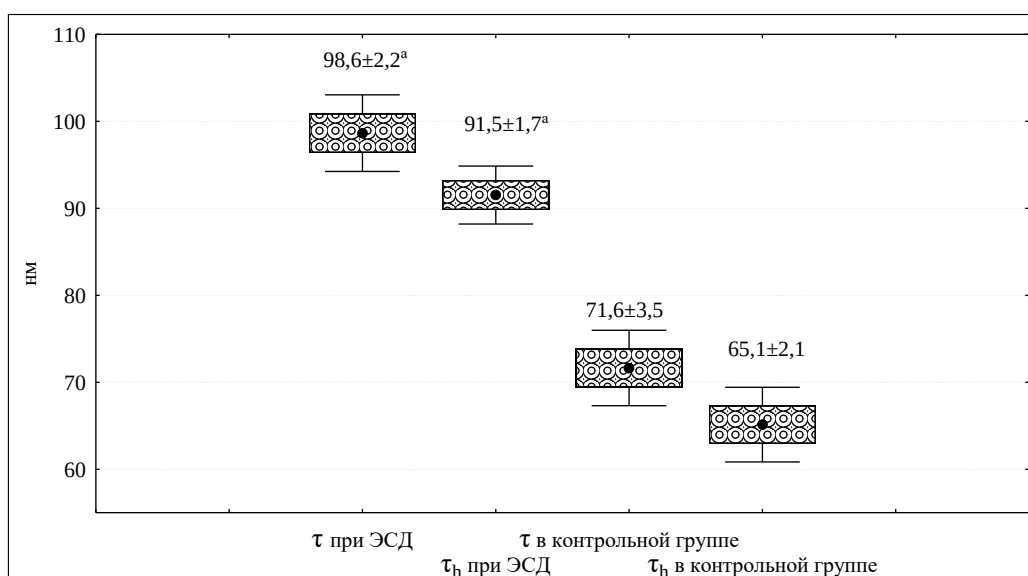
Таблица 8.2.1 – Распределение и частота выявления различных значений количества активных капилляров в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$0,000000 < x \leq 1000,000$	7 ^a	7	14,89362	14,8936
$1000,000 < x \leq 2000,000$	28	35	59,57447	74,4681
$2000,000 < x \leq 3000,000$	12	47	25,53191	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$0,000000 < x \leq 1000,000$	2	2	4,65116	4,6512
$1000,000 < x \leq 2000,000$	20	22	46,51163	51,1628
$2000,000 < x \leq 3000,000$	17	39	39,53488	90,6977
$3000,000 < x \leq 4000,000$	4	43	9,30233	100,0000

Примечание – ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений количества активных капилляров при ЭСД в сравнении с интактными крысами

При изучении ультраструктуры клеток альвеолярного эпителия, было отмечено, что эти клетки имели присущее им в норме тонкое строение, подробно описанное многими авторами.

Однако, в группе изучаемых крыс с ЭСД, было установлено, что средняя арифметическая (τ) и средняя гармоническая (τ_h) эпителиального слоя АГБ были в 1,1 раз больше при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, при τ у крыс с ЭСД – $98,6 \pm 2,2$ нм и τ_h – $91,5 \pm 1,7$ нм и соответственно в контрольной группе – $71,6 \pm 3,5$ нм и $65,1 \pm 2,1$ нм (рисунок 8.2.7).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) τ при ЭСД/ τ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 8,54$; $p = 0,000001$; $F\text{-отн.дисп} = 1,12$.
- 3) τ_h при ЭСД/ τ_h в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 9,60$; $p = 0,000004$; $F\text{-отн.дисп} = 1,52$

Рисунок 8.2.7 – Изменение средней арифметической и средней гармонической толщины эпителиального пласта АГБ в исследуемых группах

При анализе полученных данных τ эпителиального слоя АГБ в группе лабораторных животных с ЭСД, при критерии нормальности К-S $d = 0,12$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p < 0,10$, $W = 0,95$, $p = 0,08$, высокая частота встречаемости показателя τ находилась в интервале от 70,6 нм до 125 нм у 43 (91,5%) особей в отличие от

контрольной группы – K-S $d=0,14$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,95$, $p=0,066$, где частота встречаемости была в пределах от 50 нм до 88 нм у 35 (81,4%) крыс.

Распределение и частота выявления различных значений τ эпителиального слоя АГБ в группах крыс представлено в таблице 8.2.2.

Таблица 8.2.2 – Распределение и частота выявления различных значений средней арифметической эпителиального слоя аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
43,20000< x <=70,60000	2	2	4,25532	4,2553
70,60000< x <=98,00000	23	25	48,93617	53,1915
98,00000< x <=125,4000	20 ^a	45	42,55319	95,7447
125,4000< x <=152,8000	2	47	4,25532	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
31,00000< x <=50,00000	2	2	4,25532	4,2553
50,00000< x <=69,00000	18 ^b	20	38,29787	42,5532
69,00000< x <=88,00000	17	37	36,17021	78,7234
88,00000< x <=107,0000	6	43	12,76596	91,4894

Примечания

1) ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической эпителиального слоя аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

2) ^b – $p<0,05$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической эпителиального слоя аэрогематического барьера в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

При обработке результатов t_h эпителия АГБ в группе крыс с ЭСД, мы получили K-S $d=0,10$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,20$, $W=0,94$, $p=0,03$ и высокую частоту встречаемости значений в интервале от 67,3 нм до 108,9 нм у 41 (87,2%) крыс, при этом в контрольной группе $\square$ K-S $d=0,14$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,96$, $p=0,17$ от 44,8 нм до 81,4 нм у 30 (69,8%) исследуемых.

Распределение и частота выявления различных значений t_h эпителиального слоя АГБ в группах крыс представлено в таблице 8.2.3.

Таблица 8.2.3 – Распределение и частота выявления различных значений средней гармонической эпителиального слоя аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
46,48333< x <=67,31667	2	2	4,25532	4,2553
67,31667< x <=88,15000	18	20	38,29787	42,5532
88,15000< x <=108,9833	23 ^a	43	48,93617	91,4894
108,9833< x <=129,8167	4	47	8,51064	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
26,45000< x <=44,75000	3	3	6,38298	6,3830
44,75000< x <=63,05000	15 ^b	18	31,91489	38,2979
63,05000< x <=81,35000	15	33	31,91489	70,2128
81,35000< x <=99,65000	10	43	21,27660	91,4894

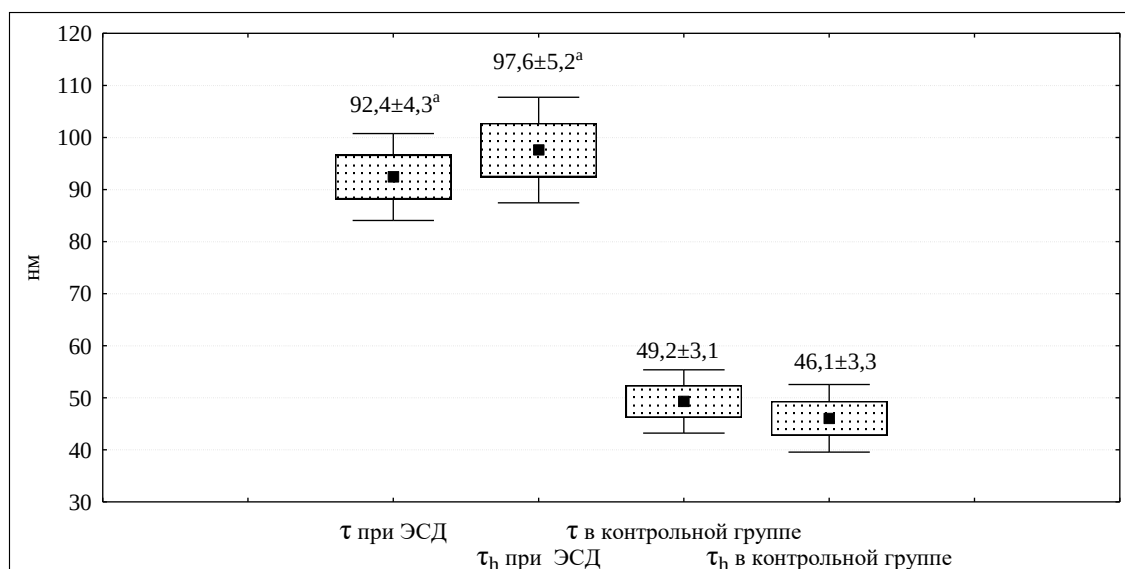
Примечания

1) ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней гармонической эпителиального слоя аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

2) ^b – $p<0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней гармонической эпителиального слоя аэрогематического барьера в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

Составляющей частью АГБ является интерстициальное пространство, располагающееся между базальными мембранами и содержащее внутри основного вещества пучки коллагеновых волокон, эластические волокна, небольшое количество тонких микрофибрилл и фибробласты, которые простираются длинными отростками вдоль волокнистых элементов и играют важную роль в диффузии газов.

Так, τ интерстиция АГБ в группе крыс с ЭСД было в 1,8 раз больше соответственно аналогичному показателю в контрольной группе и составляло $92,4 \pm 4,3$ нм у лабораторных животных с ЭСД и $49,2 \pm 3,1$ нм у крыс контрольной группы. Показатель τ_h интерстиция АГБ в группе подопытных крыс превышал в 2,1 раз τ_h критерий в контрольной группе и был $97,6 \pm 5,2$ нм и $46,1 \pm 3,3$ нм соответственно (рисунок 8.2.8).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) τ при ЭСД/ τ в контр.гр.: t -знач.=8,04; $p=0,00004$; F -отн.дисп=2,06
- 3) τ_h при ЭСД/ τ_h в контр.гр.: t -знач.=8,22; $p=0,0001$; F -отн.дисп=2,66

Рисунок 8.2.8 – Изменение средней арифметической и средней гармонической толщины интерстиция АГБ в исследуемых группах

В группе подопытных крыс при показателях K-S $d=0,085$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,96$, $p=0,10$, высокая частота встречаемости τ интерстиция АГБ наблюдалась в пределах от 62,7 нм до 133,5 нм у 31 (65,9%) исследуемых, в отличие от контрольной группы τ K-S $d=0,08$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,94$, $p=0,05$, где высокая частота встречаемости τ интерстиция АГБ – от 34,8 нм до 62 нм у 21 (48,8%) крысы (таблица 8.2.4).

Таблица 8.2.4 – Распределение и частота выявления различных значений средней арифметической интерстиция аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$27,30000 < x \leq 62,70000$	10 ^a	10	21,27660	21,2766
$62,70000 < x \leq 98,10000$	19 ^a	29	40,42553	61,7021
$98,10000 < x \leq 133,5000$	12 ^a	41	25,53191	87,2340
$133,5000 < x \leq 168,9000$	6	47	12,76596	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$7,600000 < x \leq 34,80000$	12	12	25,53191	25,5319
$34,80000 < x \leq 62,00000$	21	33	44,68085	70,2128
$62,00000 < x \leq 89,20000$	9	42	19,14894	89,3617
$89,20000 < x \leq 116,4000$	1	43	2,12766	91,4894

Примечание – ^a – $p<0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической интерстиция аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

Наибольшая частота встречаемости τ_h интерстиция АГБ в группе крыс с ЭСД, при критериях нормальности K-S $d=0,12$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,96$, $p=0,23$ определялась в пределах от 92,5 нм до 140 нм у 22 (46,8%) крыс,

тогда как в контрольной группе, при K-S $d=0,13$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,10$, $W=0,93$, $p=0,01$, в интервале до 55,9 нм у 29 (67,4%) наблюдаемых.

Распределение и частота выявления различных значений t_h интерстициального слоя АГБ в группах крыс представлено в таблице 8.2.5.

Таблица 8.2.5 – Распределение и частота выявления различных значений средней гармонической интерстициального слоя аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
До 44,96667	5 ^a	5	10,63830	10,6383
44,96667< x <=92,50000	16	21	34,04255	44,6809
92,50000< x <=140,0333	22 ^a	43	46,80851	91,4894
140,0333< x <=187,5667	4	47	8,51064	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
2,966667< x <=29,43333	14	14	29,78723	29,7872
29,43333< x <=55,90000	15	29	31,91489	61,7021
55,90000< x <=82,36667	10	39	21,27660	82,9787
82,36667< x <=108,8333	4	43	8,51064	91,4894

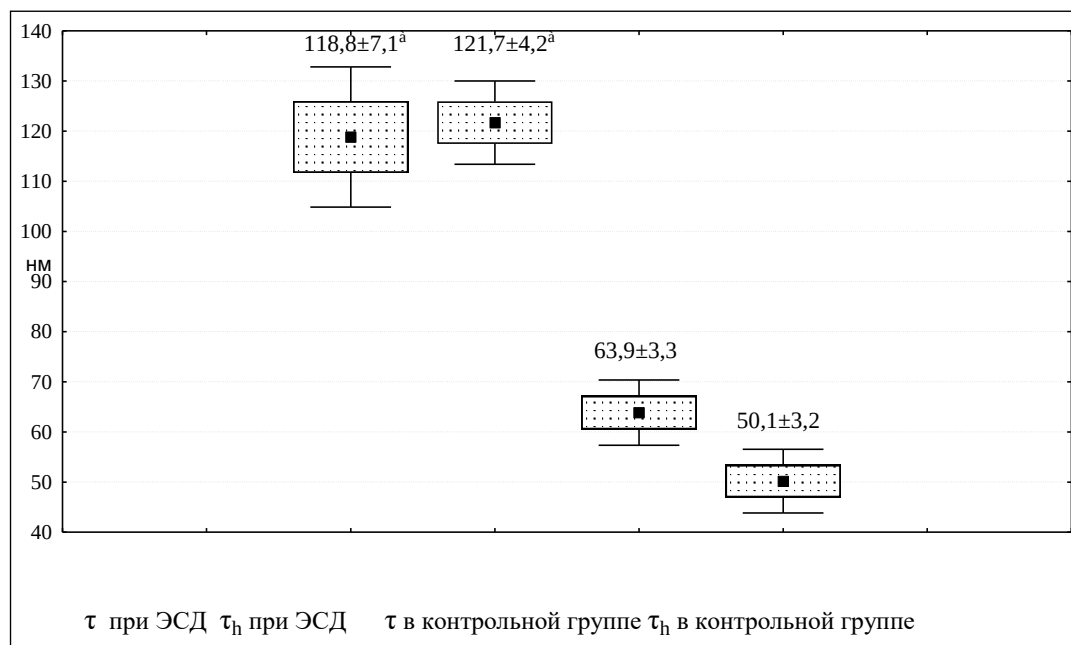
Примечание – ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней гармонической интерстициального слоя аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

Согласно имеющимся данным литературы, путь транспорта веществ осуществляется через эндотелий легочных капилляров и различные видоизменения сосудистой сети влечёт за собой снижение проницаемости и нарушение диффузии.

У животных с ЭСД, t эндотелия АГБ оказалась достоверно больше в 1,9 раз и составляла $118,8\pm 7,1$ нм, а в контрольной группе – $63,9\pm 3,3$ нм. Сопоставляя

результаты τ_h эндотелия АГБ в исследуемых группах, выявлено, что у крыс с ЭСД, данная величина была достоверно больше в 2,4 раза чем у крыс без диабета и составляла $121,7 \pm 4,2$ нм и $50,1 \pm 3,2$ нм соответственно.

Результаты измерения τ и τ_h эндотелия АГБ в легких у исследуемых крыс представлены на рисунке 8.2.9.



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) τ при ЭСД/ τ в контр. гр.: t -знач.=6,77; $p=0,000005$; F -отн.дисп=5,03
- 3) τ_h при ЭСД/ τ_h в контр. гр.: t -знач.=13,23; $p=0,00003$; F -отн.дисп=1,87

Рисунок 8.2.9 – Изменение средней арифметической и средней гармонической толщины эндотелия АГБ в исследуемых группах

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе крыс с ЭСД, при критериях К-S $d=0,05$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,98$, $p=0,80$, наибольшая частота встречаемости τ эндотелия АГБ в легких находилась в интервале от 100 нм до 150 нм у 17 (36,1%) особей, тогда как в контрольной группе, при К-S $d=0,12$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,15$, $W=0,98$, $p=0,79$ – от 36,6 нм до 69,4 нм у 21 (48,8%) крыс.

Распределение и частота выявления различных значений τ в группах крыс представлено в таблица 8.2.6.

Таблица 8.2.6 – Распределение и частота выявления различных значений средней арифметической эндотелия аэрогематического барьера лёгких в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$0,000000 < x \leq 50,00000$	4 ^a	4	8,51064	8,5106
$50,00000 < x \leq 100,0000$	12 ^a	16	25,53191	34,0426
$100,0000 < x \leq 150,0000$	17 ^a	33	36,17021	70,2128
$150,0000 < x \leq 200,0000$	12 ^a	45	25,53191	95,7447
$200,0000 < x \leq 250,0000$	2	47	4,25532	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$3,950000 < x \leq 36,65000$	6	6	12,76596	12,7660
$36,65000 < x \leq 69,35000$	21	27	44,68085	57,4468
$69,35000 < x \leq 102,0500$	15	42	31,91489	89,3617
$102,0500 < x \leq 134,7500$	1	43	2,12766	91,4894

Примечание – ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической эндотелия аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

При обработке результатов τ_h эндотелия АГБ лёгких в группе крыс с ЭСД, мы получили К-S $d=0,13$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,93$, $p=0,008$ и высокую частоту встречаемости в интервале от 86,5 нм до 151,2 нм у 33 (70,2%) исследуемых, в отличие от контрольной группы, где К-S $d=0,10$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p>0,20$, $W=0,94$, $p=0,03$ высокая частота в интервале от 28,7 нм до 74,2 нм у 26 (60,5%) крыс (таблица 8.2.7)

Таблица 8.2.7 – Распределение и частота выявления различных значений средней гармонической эндотелия аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
54,11667<x<=86,48333	5 ^a	5	10,63830	10,6383
86,48333<x<=118,8500	17 ^a	22	36,17021	46,8085
118,8500<x<=151,2167	16 ^a	38	34,04255	80,8511
151,2167<x<=183,5833	9 ^a	47	19,14894	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
6,033333<x<=28,76667	10	10	21,27660	21,2766
28,76667<x<=51,50000	12	22	25,53191	46,8085
51,50000<x<=74,23333	14	36	29,78723	76,5957
74,23333<x<=96,96667	7	43	14,89362	91,4894

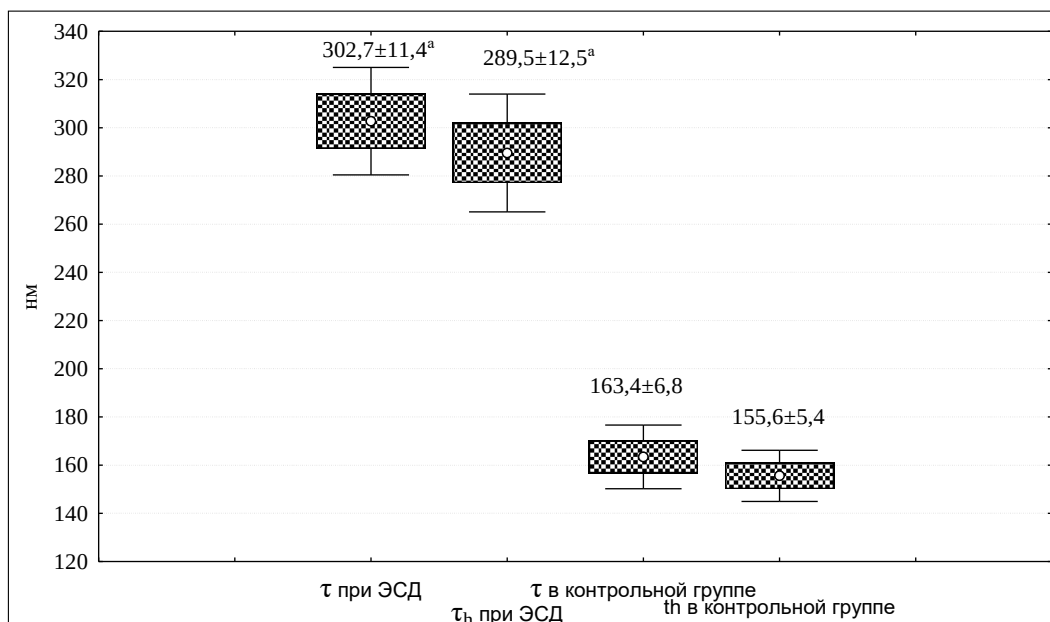
Примечание – ^a – $p < 0,01$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней гармонической эндотелия аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

В исследованиях некоторых авторов определено, что патология респираторной системы при нарушениях углеводного обмена сопровождается развитием дыхательной недостаточности [597].

По мнению ряда авторов, затруднения для диффузии O_2 из воздуха альвеол в кровь легочных капилляров приводит к снижению параметров O_2 артериальной крови из-за физико-химических изменений в АГБ лёгких [598].

Поэтому, изучение состояния АГБ при СД является своевременными для раннего выявления и возможного предупреждения развития диабетического поражения дыхательной системы, а исследования данного вопроса является неотложной мерой для уменьшения инвалидизации и смертности больных.

При анализе полученных результатов, было установлено превышение показателей τ и τ_h толщин АГБ в 1,9 раз в группе крыс с ЭСД при сравнении с контрольной группой, при показателях τ в группе с ЭСД – $302,7 \pm 11,4$ нм и в контрольной группе – $163,4 \pm 6,8$ нм, при τ_h – $289,5 \pm 12,5$ нм и $155,6 \pm 5,4$ соответственно (рисунок 8.3.0).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой
- 2) τ при ЭСД/ τ в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 10,28$; $p = 0,000004$; $F\text{-отн.дисп} = 3,10$
- 3) τ_h при ЭСД/ τ_h в контр. гр.: $t\text{-знач.} = 9,55$; $p = 0,00002$; $F\text{-отн.дисп} = 5,82$

Рисунок 8.3.0 – Изменение средней арифметической и средней гармонической толщин АГБ в исследуемых группах

Учитывая критерии нормальности для показателей τ в обеих исследуемых группах, при К-S $d = 0,08$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p > 0,20$, $W = 0,97$, $p = 0,54$ и соответствующих критериях в контрольной группе: К-S $d = 0,13$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p < 0,10$, $W = 0,92$, $p = 0,009$, высокая частота встречаемости τ в группе лабораторных животных с ЭСД находилась в интервале от 236 нм до 436 нм у 36 (76,5%) крыс, при этом в контрольной группе – от 100 нм до 200 нм у 33 (76,7%) исследуемых.

Распределение и частота выявления различных значений τ в группах крыс представлена в таблице 8.2.8.

Таблица 8.2.8 – Распределение и частота выявления различных значений средней арифметической толщины аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$136,7000 \leq x < 236,7000$	10	10	21,27660	21,2766
$236,7000 \leq x < 336,7000$	19 ^a	29	40,42553	61,7021
$336,7000 \leq x < 436,7000$	17 ^a	46	36,17021	97,8723
$436,7000 \leq x < 536,7000$	1	47	2,12766	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$50,00000 < x \leq 100,0000$	1	1	2,32558	2,3256
$100,0000 < x \leq 150,0000$	16 ^b	17	37,20930	39,5349
$150,0000 < x \leq 200,0000$	17	34	39,53488	79,0698
$200,0000 < x \leq 250,0000$	6	40	13,95349	93,0233
$250,0000 < x \leq 300,0000$	3	43	6,97674	100,0000

Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической толщины аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

2) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней арифметической толщины аэрогематического барьера в группе интактных крыс в сравнении с группой с ЭСД

В результате анализа данных для τ_h мы получили, что частота встречаемости для τ_h АГБ в группе крыс с ЭСД находилась в интервале от 200 нм до 400 нм у 38 (80,9%) особей, при критериях K-S $d=0,13$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,05$, $W=0,94$,

$p=0,038$, в контрольной группе соответственно χ^2 K-S $d=0,13$, $p>0,20$, Лиллиефорса $p<0,10$, $W=0,94$, $p=0,03$ в интервале от 71 нм до 181 нм у 31 (72,1%) крысы.

Распределение и частота выявления различных значений τ_h в группах исследуемых представлена в таблице 8.2.9.

Таблица 8.2.9 – Распределение и частота выявления различных значений средней гармонической толщины аэрогематического барьера в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$100,0000 < x \leq 200,0000$	7	7	14,89362	14,8936
$200,0000 < x \leq 300,0000$	16 ^a	23	34,04255	48,9362
$300,0000 < x \leq 400,0000$	22 ^a	45	46,80851	95,7447
$400,0000 < x \leq 500,0000$	2	47	4,25532	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
$71,80000 < x \leq 126,8000$	11	11	23,40426	23,4043
$126,8000 < x \leq 181,8000$	20	31	42,55319	65,9574
$181,8000 < x \leq 236,8000$	9	40	19,14894	85,1064
$236,8000 < x \leq 291,8000$	3	43	6,38298	91,4894

Примечание – ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений средней гармонической толщины аэрогематического барьера при ЭСД в сравнении с интактными крысами

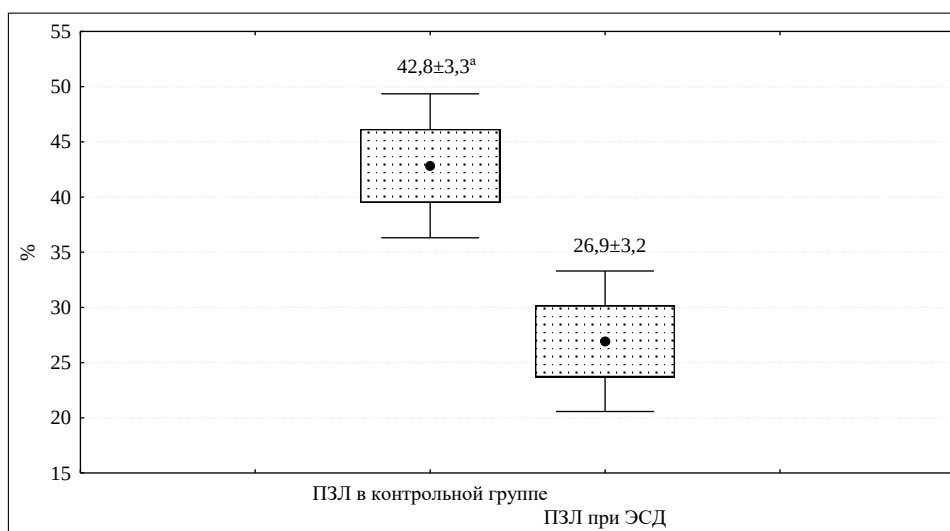
Выявленное общее увеличение толщин АГБ, косвенно свидетельствует о его гипергидратации. Гидратация барьера несколько менее выражена, чем, например, при острой гипоксии. Однако, при этом утолщаются все слои АГБ, включая эпителиальный, что может объяснять развитие в некотором количестве альвеол внутриальвеолярного отека. Положительным моментом можно считать

резкое возрастание τ и τ_h интерстициального слоя – в 1,8 и 2,1 раз соответственно, причем утолщение не локальное, а по всей длине слоя. Такая закономерность свидетельствует о повышенном накоплении жидкости в интерстиции для последующего ее дренажа через лимфатическую систему легких (т.е. выполняется одна из основных компенсаторно-приспособительных функций интерстициального слоя АГБ).

Исследованиями подтверждено, что альвеолоциты II типа активно синтезируют белки, фосфолипиды, углеводы, образующие поверхностно-активные вещества, входящие в состав сурфактанта, который включает в себя: мембранный компонент, гипофазу (жидкий компонент) и резервный сурфактант – миелиноподобные структуры [599].

Сурфактантная система легких, являясь наиболее лабильным и чувствительным компонентом АГБ, подвергается заметным изменениям в процессе адаптации [600]. Оценка состояния сурфактантной системы легких, ее резервных возможностей, компенсаторных и деструктивных изменений имеют не только теоретическую значимость, но и практическую.

В ходе исследования было определено изменение площади заполнения ламеллярных телец (ПЗЛ) в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами в виде статистически достоверного снижения в 1,6 раз в группе крыс с ЭСД при сравнении с показателями в контрольной группе, которые составляли $26,9 \pm 3,2\%$ и $42,8 \pm 3,3\%$, соответственно (рисунок 8.3.0).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ в сравнении с экспериментальной группой
- 2) ПЗЛ при ЭСД/ПЗЛ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 3,40$; $p = 0,0009$; $F\text{-отн.дисп} = 1,14$

Рисунок 8.3.0 – Изменение площади заполнения ламеллярных телец в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами в исследуемых группах

При анализе полученных данных было выявлено, что у животных с ЭСД, при критериях нормальности К-S $d = 0,24$, $p < 0,05$, Лиллиефорса $p < 0,01$, $W = 0,79$, $p = 0,0005$ высокое распределение было в интервале до 25% у 28 (65,9%) крыс, тогда как в контрольной группе при К-S $d = 0,13$, $p > 0,20$, Лиллиефорса $p < 0,05$, $W = 0,94189$, $p = 0,021$, высокая частота встречаемости ПЗЛ находилась в интервале от 10% до 25,3% у 15 (31,9%) особей и в интервале от 40% до 50% – у 14 (29,7%) лабораторных животных.

Распределение и частота выявления различных значений ПЗЛ в исследуемых группах представлено в таблице 8.2.10.

Таблица 8.2.10 – Распределение и частота выявления различных значений площади заполнения ламеллярных телец в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами в исследуемых группах

Группа крыс с ЭСД				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
10,30000 $\leq$ x<25,30000	15 ^a	15	31,91489	31,9149
25,30000 $\leq$ x<40,30000	6	21	12,76596	44,6809
40,30000 $\leq$ x<55,30000	14 ^a	35	29,78723	74,4681
55,30000 $\leq$ x<70,30000	4	39	8,51064	82,9787
70,30000 $\leq$ x<85,30000	6	45	12,76596	95,7447
85,30000 $\leq$ x<100,3000	2	47	4,25532	100,0000
100,3000 $\leq$ x<115,3000	0	47	0,00000	100,0000
Контрольная группа				
Интервал распределения	Частота	Кумул. частота	Процент	Кумул. %
5,600000 $\leq$ x<25,60000	28	28	59,57447	59,5745
25,60000 $\leq$ x<45,60000	7	35	14,89362	74,4681
45,60000 $\leq$ x<65,60000	2	37	4,25532	78,7234
65,60000 $\leq$ x<85,60000	6	43	12,76596	91,4894
85,60000 $\leq$ x<105,6000	0	43	0,00000	91,4894

Примечание – ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений площади заполнения ламеллярных телец в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами при ЭСД в сравнении с интактными крысами

Таким образом, проведенный электронно-стереометрический анализ бронхиального эпителия и легочной ткани выявил повреждения цилиарного аппарата бронхиальных эпителиоцитов и бокаловидных клеток, что рассматривается как нарушения работы мукоцилиарного и аэрогематического барьеров с напряжением обменных процессов в группе лабораторных животных с ЭСД. Установленную клеточную патологию можно рассматривать как одну из ключевых звеньев ишемических процессов происходящих в защитных барьерах, что подтверждается снижением КАК в группе крыс с ЭСД. Вышеперечисленные

нарушения не нашли отражения в контрольной группе. Установленное уменьшение площади заполнения ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа резервными сурфактантами при экспериментальном диабете при сравнении с контрольной группой, может быть свидетельством либо снижения их синтеза, либо секреции на поверхность альвеолы без адекватного возрастания секреции.

ГЛАВА 9

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ПО ЭНЕРГОЗАВИСИМОСТИ ТКАНЕЙ ПРИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ

При морфологическом исследовании митохондрий в различных по характеру энергопотребления тканях, в группе лабораторных животных с ЭСД клеточные органеллы кардиомиоцитов и респираторной системы претерпевали идентичные изменения, в виде фрагментации мембран, разрушения крист и вокуолизации, но были установлены и отличительные ультраструктурные преобразования (таблица 9.1).

Таблица 9.1 – Сравнительная характеристика митохондриальных
трансформаций тканей респираторного тракта и миокарда
в исследуемых группах

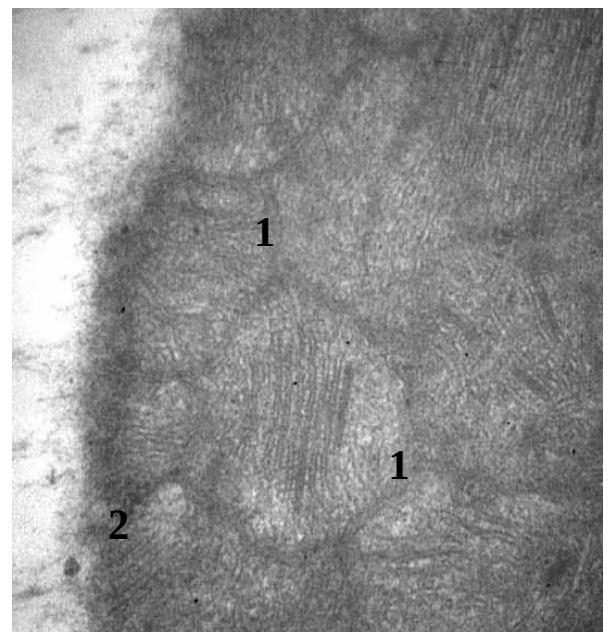
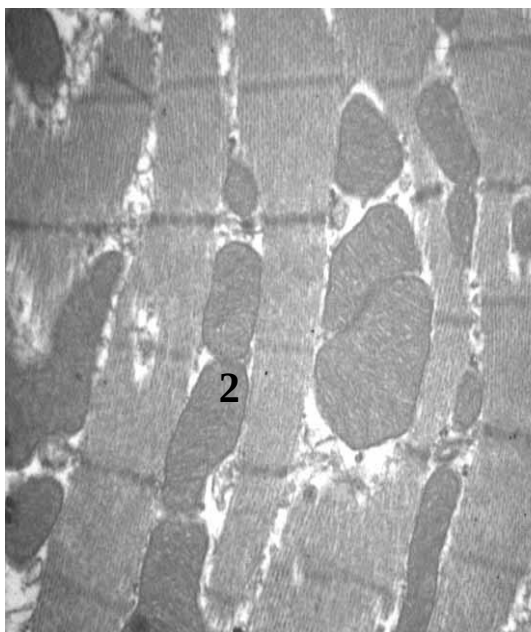
Идентичные преобразования	
Набухание	
Разрушение крист	
Вакуолизация	
Фрагментация мембран	
Отличительные преобразования	
Ткани респираторного тракта	Миокард
Очаги деструкции	Аутофагия

Продолжение таблицы 9.1

Ткани респираторного тракта	Миокард
Разрыхление мембран	Уплотнение мембран
Расширение межкristных промежутков	Повышение электронной плотности межкristных пространств
Просветление матрикса	—

Особенностью пространственного расположения отличались митохондрии кардиомиоцитов, поскольку их большая часть концентрировалась перинуклеарно и в апикальной части клетки. Также отмечалось образование «гигантских» митохондрий миокарда, что не было выявлено в тканях респираторной системы.

Установленные в ряде препаратов начальные стадии проявлений аутофагии митохондрий кардиомиоцитов с уплотнением митохондриальных мембран и повышением электронной плотности отдельных межкristных пространств представлены на рисунке 9.1



Примечания

- 1) митохондриальная мембрана
- 2) уплотнения мембран

Рисунок 9.1 – Кардиомиоцит с признаками повреждения
(Электроннограмма. Ув. x 1200).

Все вышеперечисленные изменения митохондрий дыхательного тракта и миокарда ограничивали их энергетическую функцию, или делали их энергетически несостоятельными.

Анализ литературы, посвященной изучению патологических воздействий сахарного диабета, показывает, что в нарушениях углеводного обмена немалая роль принадлежит повреждению барьерной функции мембран клеточных органелл.

Известно, что наружная мембрана митохондрий играет важную роль в транспортировке липидов и ионов кальция.

Внутренняя мембрана состоит из множества складок именуемых кристы, которые значительно увеличивают поверхность мембраны и разбивают внутреннее пространство митохондрии на компартменты. Между собой кристы соединяются особыми перемычками белковой природы, которые помогают поддерживать их форму. Эти же перемычки обеспечивают связь внешней и внутренней мембраны в местах расположения транспортёра внешней мембраны митохондрии, который ответственен за транспорт белков из цитоплазмы через внешнюю мембрану. Поэтому изучение данных структур является крайне необходимым для уточнения патологических процессов в организме под воздействием гипергликемии.

Определяемая стереометрически V_v , S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий изучаемых тканей респираторной системы при ЭСД имели тенденцию к превышению в 1,2 раз при сравнении с аналогичными показателями в группе интактных крыс (таблица 9.2).

Таблица 9.2 – Морфо-стереометрические показатели митохондрий нижних воздухоносных путей и легочной ткани в исследуемых группах

Параметры	Группа крыс с ЭСД	Интактные животные
V_v митохондрий (%)	9,8±0,1	8,1±0,04
S_v наружной мембраны митохондрий (мкм ⁻¹)	0,25±0,03	0,20±0,01
S_v внутренней мембраны митохондрий (мкм ⁻¹)	0,84±0,05	0,69±0,04

Примечание – V_v – объемная плотность структур; S_v – поверхностная плотность структур.

Подобные изменения стереометрических показателей V_v , S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий миокарда статистически достоверно превосходили в 1,3 раз, 1,4 раза соответствующие показатели в контрольной группе (таблица 9.3).

Таблица 9.3 – Морфо-стереометрические показатели митохондрий миокарда в исследуемых группах

Параметры	Группа крыс с ЭСД	Интактные животные
V_v митохондрий (%)	10,1±0,4 ^a	7,6±0,03
S_v наружной мембраны митохондрий (мкм ⁻¹)	0,27±0,02 ^b	0,19±0,01
S_v внутренней мембраны митохондрий (мкм ⁻¹)	0,83±0,05 ^b	0,64±0,02

Примечания

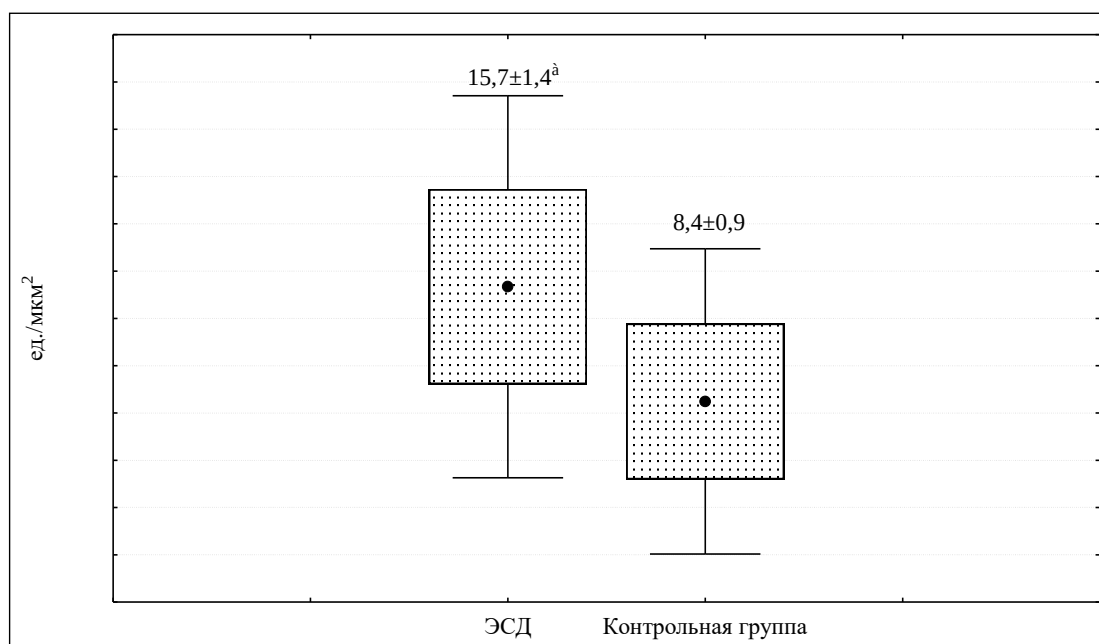
- 1) V_v – объемная плотность структур; S_v – поверхностная плотность структур
- 2) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений объемной плотности структур митохондрий миокарда при ЭСД по сравнению с контрольной группой
- 3) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений поверхностной плотности структур митохондрий миокарда при ЭСД по сравнению с контрольной группой

Известно, что существует прямо пропорциональная зависимость между числом синтезирующихся молекул АТФ и поверхностью внутренней мембраны митохондрий, в Ф-частях которой локализуется АТФ-аза.

Учитывая совокупность изменений морфометрических параметров митохондрий свидетельствующих об их слиянии и набухании, снижении поверхностной плотности внутренней мембраны митохондрий кардиомиоцитов, можно предположить, что наблюдаемые у них преобразования являются структурным признаком снижения их функциональной активности, более выраженным в группе животных с ЭСД.

Сравнительные морфометрические и стереометрические характеристики митохондрий которые определялись при ультрамикроскопическом исследовании кардиомиоцитов, представлены в таблице 9.4.

Как видно из приведенной таблицы, общее количество митохондрий на мкм^2 в субсарколеммальной субпопуляции митохондрий (СС МХ) было в 1,9 раз больше, в сравнении с соответствующими значениями у подопытных животных контрольной группы (рисунок 9.2).



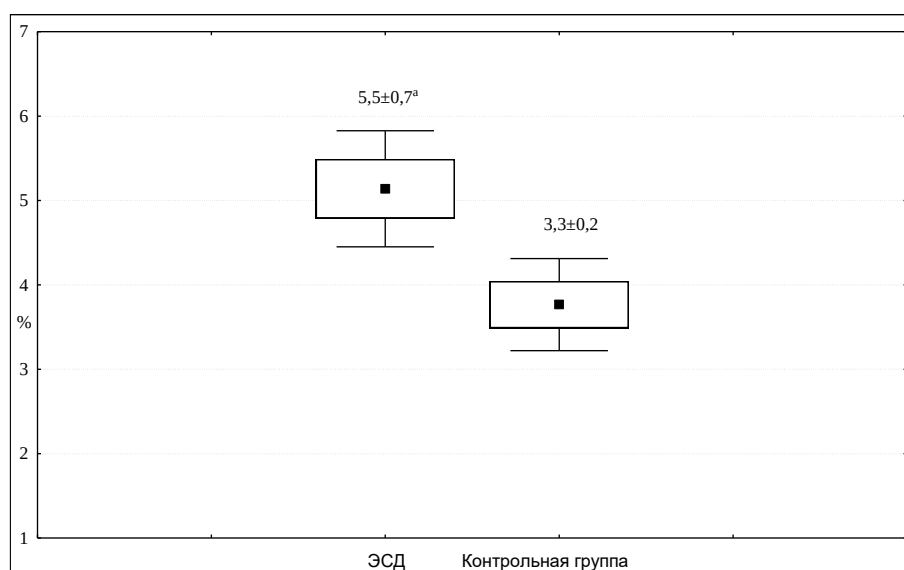
Примечания

1) ^a – $p < 0,05$ относительно исходных данных

2) ОКМ при ЭСД/ ОКМ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -25,34$; $p = 0,04$; $F\text{-отн.дисп} = 1,61$

Рисунок 9.2 – Диаграмма размаха для общего количества митохондрий в субсарколеммальной субпопуляции в исследуемых группах

Количество структурно измененных митохондрий в ИМФ МХ у лабораторных крыс группы с ЭСД был в 1,7 раз больше, по отношению к подобным изменениям, зафиксированными в группе без диабета (рисунок 9.3).



Примечания

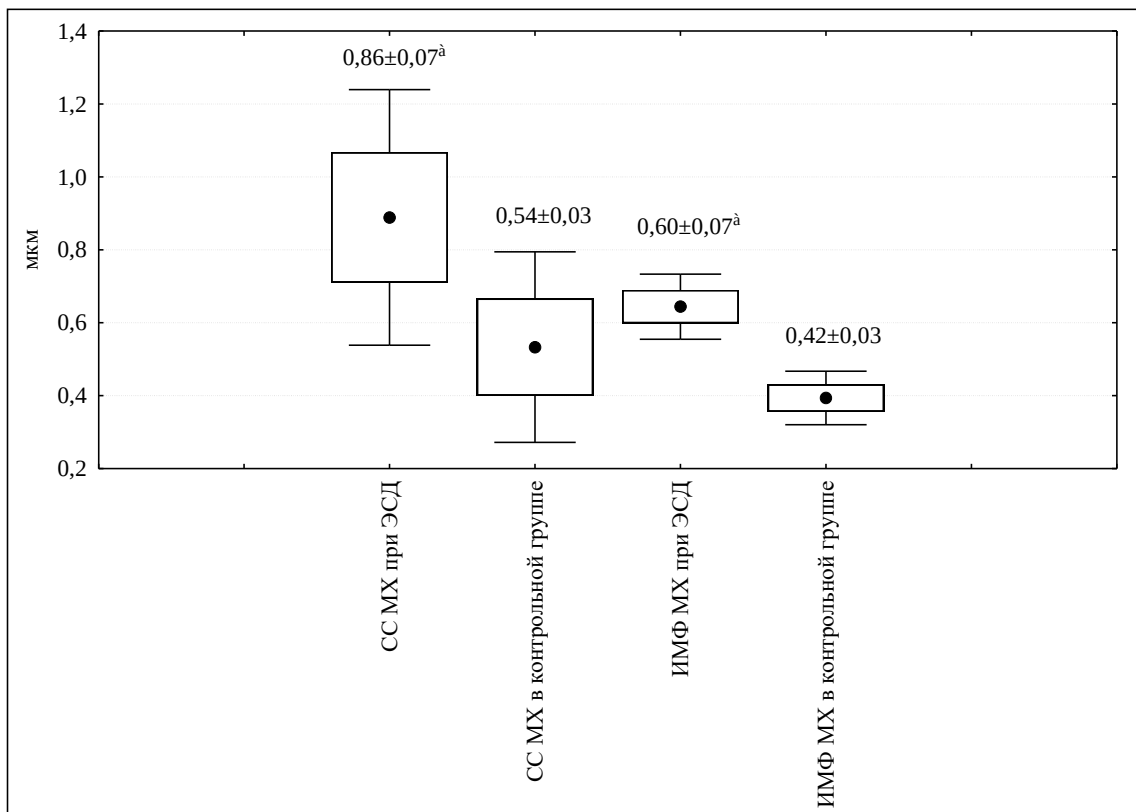
1) ^a – $p < 0,001$ относительно исходных данных

2) КИМ при ЭСД / КИМ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = -11,5$; $p = 0,0002$; $F\text{-отн.дисп} = 4,76$

Рисунок 9.3 – Диаграмма размаха для количества структурно измененных митохондрий в интрамиофибриллярной субпопуляциях (ИМФ МХ)

в исследуемых группах

При этом, средний диаметр митохондрий у подопытных животных из группы с ЭСД был больше аналогичных значений, наблюдаемых в группе интактных крыс, как в СС МХ так и в ИМФ МХ, соответственно в 1,6 и 1,4 раз (рисунок 9.4).



Примечания

1) ^a – $p < 0,05$ относительно исходных данных

2) СС МХ при ЭСД/СС МХ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 2,08$; $p = 0,044$; $F\text{-отн.дисп} = 2,01$

3) ИМФ МХ при ЭСД/ИМФ МХ в контр.гр.: $t\text{-знач.} = 3,38$; $p = 0,0022$; $F\text{-отн.дисп.} = 2,54$.

Рисунок 9.4 – Диаграмма размаха для среднего диаметра митохондрий в субсарколеммальной (СС МХ) и в интрамиофибриллярной субпопуляциях (ИМФ МХ) в группах исследования

Таблица 9.4 – Морфометрические и стереометрические характеристики митохондрий в миокарде и тканях респираторной системы у исследуемых групп ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Общее количество митохондрий (ед./мкм ²)		Количество структурно измененных митохондрий (%)		Средний диаметр митохондрий (мкм)	
	Миокард					
	СС МХ	ИМФ МХ	СС МХ	ИМФ МХ	СС МХ	ИМФ МХ
ЭСД	15,7±1,4 ^a	10,3±1,0	6,7±1,3	5,5±0,7 ^a	0,86±0,07 ^a	0,60±0,07 ^a
Интактные крысы	8,4±0,9	9,1±0,5	5,4±1,0	3,3±0,2	0,54±0,03	0,42±0,3
Ткани дыхательной системы						
ЭСД	10,1±0,4		15,3±0,8 ^a		0,39±0,04 ^a	
Интактные крысы	9,6±0,3		4,6±0,4		0,64±0,05	

Примечания

- 1) ^a - различия достоверны относительно соответствующих величин в контрольной группе ($p < 0,05$)
- 2) СС МХ – субсарколеммальная субпопуляция митохондрий
- 3) ИМФ МХ – интрамиофибриллярная субпопуляция митохондрий

Таким образом, проведенные электронно-микроскопические сравнительные характеристики исследования митохондрий миокарда и респираторной системы при ЭСД выявили нарушение трансформации клеточной энергии, изменение поверхностной плотности наружной и внутренней мембран митохондрий, свидетельствующие о нарушении в системе первично-активного ионного транспорта.

Модификация субклеточной структуры миокардиоцитов при стрептозотоциновом диабете является признаком снижения функциональной активности сердечной мышцы.

ГЛАВА 10

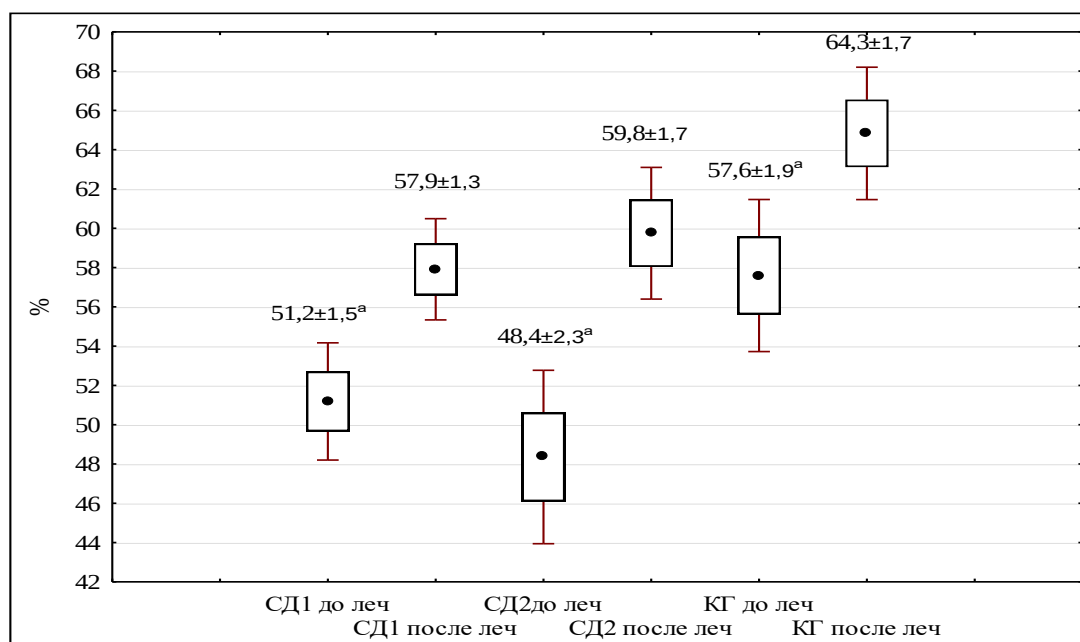
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

10.1. Эффективность применения сочетанной метаболической терапии при ранних патологических изменениях дыхательной системы у пациентов с сахарным диабетом

Применяемая метаболическая энерготропная терапия в группе пациентов с СД 1 и 2 типов и лиц контрольной группы уменьшала частоту возникновения дневного кашля в 1,3, 2,3 и 2,5 раз при сравнении с исходными показателями ($p < 0,001$), соответственно. Одно- или двукратные короткие приступы дневного кашля перестали беспокоить пациентов с СД 2 типа и исследуемых контрольной группы, и уменьшились в 2,8 раз у респондентов с СД 1 типа по сравнению с исходными показателями ($p < 0,01$). Отмечалось уменьшение выявленного статистически достоверного 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 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 группе с СД 1 и 2 типов, в контрольной группе установлено уменьшение частоты возникновения продуктивного кашля в 1,8, 2,2 и 5,3 раз, соответственно, при

сравнении с выявляемыми показателями до лечения ($p<0,001$, $p<0,01$). 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 и 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 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 (рисунок 10.1.1).



Примечания

1) ^a – $p<0,001$ относительно исходных данных

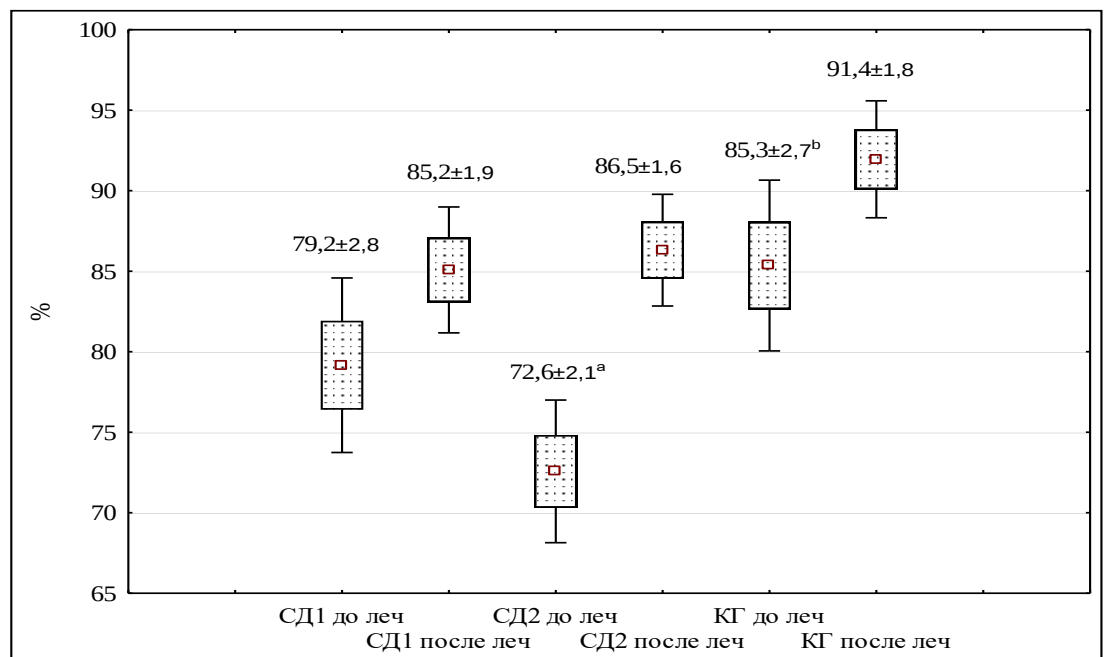
2) ЖЭ при СД1 до лечения/ ЖЭ при СД1 после лечения: t -знач.= -3,34; $p=0,001$; F -отн.дисп=1,34

3) ЖЭ при СД2 до лечения/ ЖЭ при СД2 после лечения: $t\text{-знач.}=-4,02$; $p=0,0001$; $F\text{-отн.дисп}=1,73$

4) ЖЭ в контр.гр. до лечения/ ЖЭ в контр.гр. после лечения: $t\text{-знач.}=-2,76$; $p=0,006$; $F\text{-отн.дисп.}=1,31$

Рисунок 10.1.1 – Влияние метаболической терапии на
жизнеспособность эпителиоцитов
бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

Влияние энергезирующей терапии на ЖАМ жидкости БАЛ оказывало статистически достоверное увеличение изучаемого показателя при СД 1 типа и в контрольной группе в 1,1 раза, при СД 2 типа в 1,2 раза, соответственно (рисунок 10.1.2).



Примечания

1) ^a – $p<0,001$ статистически достоверное отличие относительно исходных данных при СД 2 типа;

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

3) ЖАМ при СД1 до лечения/ ЖАМ при СД1 после лечения: $t\text{-знач.}=-1,73$; $p=0,08$; $F\text{-отн.дисп}=1,92$

4) ЖАМ при СД2 до лечения/ ЖАМ при СД2 после лечения: $t\text{-знач.}=-4,78$; $p=0,00006$; $F\text{-отн.дисп.}=1,63$

5) ЖАМ в контр.гр. до лечения/ ЖАМ в контр.гр. после лечения: $t\text{-знач.}=-2,65$; $p=0,007$; $F\text{-отн.дисп.}=1,41$.

Рисунок 10.1.2 – Влияние метаболической терапии на
жизнеспособность альвеолярных макрофагов
бронхоальвеолярного лаважа в исследуемых группах

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 10.1.1).

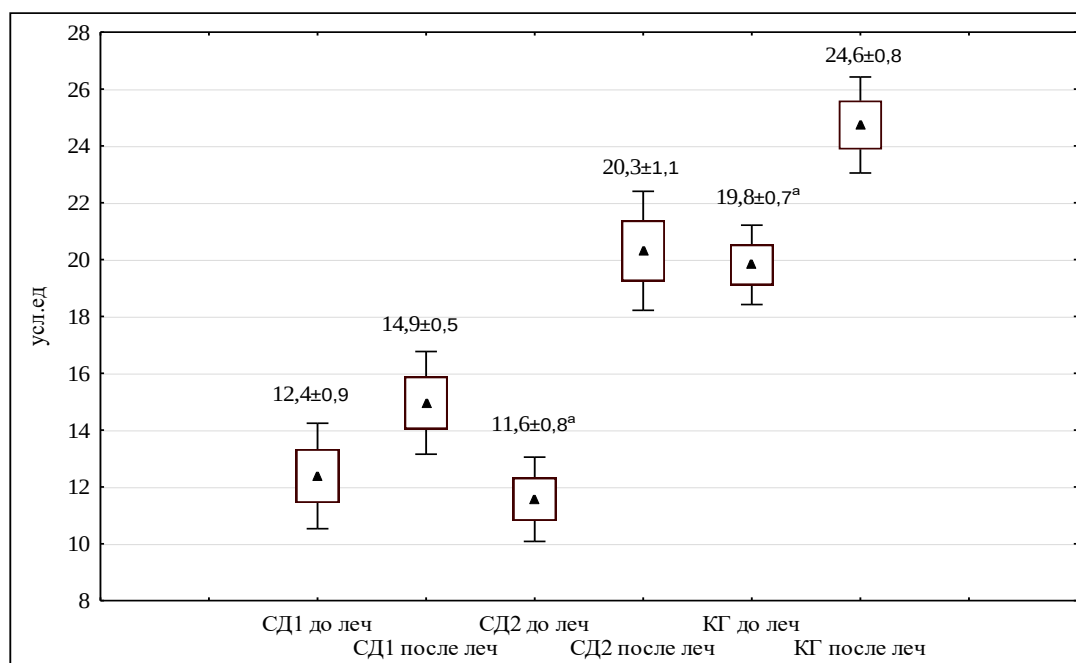
Таблица 10.1.1 – Влияние метаболической терапии на индекс активности
эндобронхита и бронхиальную секрецию
в исследуемых группах ($M \pm m$)

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 метаболитических 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 умеренно выраженная гиперемия без отека слизистой. В группе с СД 1 типа верифицировали незначительное уменьшение распространённости воспалительного процесса ограниченного характера.

Данные цитохимических параметров также выявляли существенные позитивные изменения в результате проводимого лечения у больных в виде статистически достоверного увеличения АСДГ при СД 1 и 2 типов, лиц контрольной группы в 1,1, 1,8 и 1,3 раза (рисунок 10.1.3).

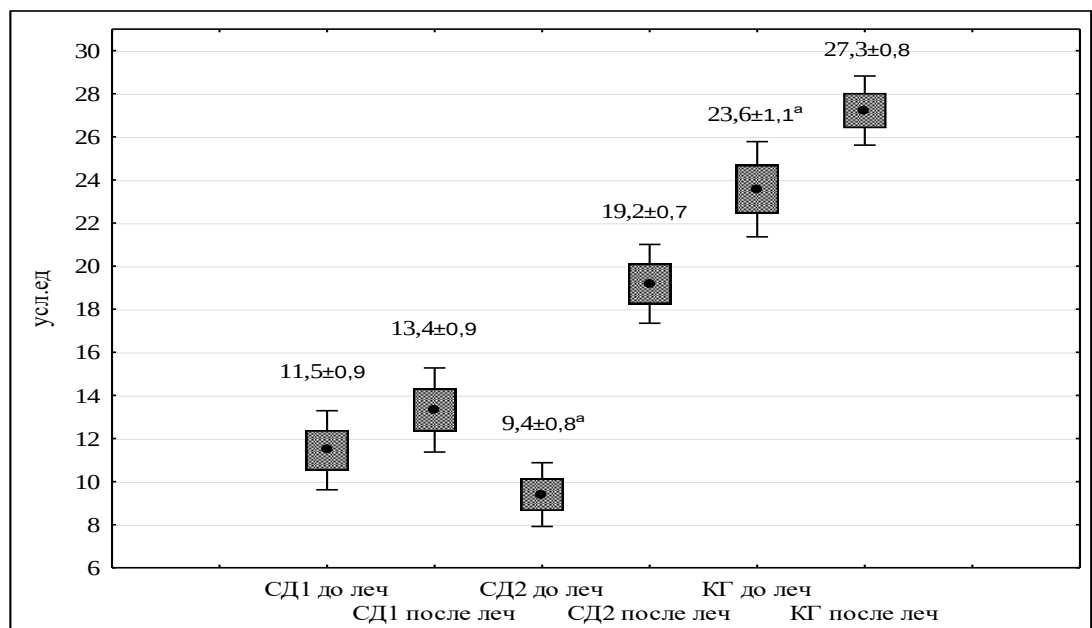


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня активности сукцинатдегидрогеназы относительно исходных данных у исследуемых групп.
- 2) АСДГ при СД 1 типа до лечения/АСДГ после лечения: $t\text{-знач.} = -1,95$; $p = 0,05$; $F\text{-отн.дисп} = 1,05$
- 3) АСДГ при СД 2 типа до лечения/АСДГ при СД 2 типа после лечения: $t\text{-знач.} = -6,67$; $p = 0,000002$; $F\text{-отн.дисп.} = 1,99$
- 4) АСДГ в контр.гр. до лечения/ АСДГ в контр.гр. после лечения: $t\text{-знач.} = -4,39$; $p = 0,00002$; $F\text{-отн.дисп.} = 1,46$

Рисунок 10.1.3 – Влияние метаболической терапии на уровень активности сукцинатдегидрогеназы в исследуемых группах

Положительная динамика относительно уровня АЛДГ определялась повышением цитохимического показателя при СД 1 и 2 типов, лиц контрольной группы в 1,1, 2,1 и 1,2 раза, соответственно, при сравнении с исходными данными (рисунок 10.1.4).



Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ статистическая достоверность отличий уровня активности лактатдегидрогеназы относительно исходных данных у исследуемых групп
- 2) АЛДГ при СД 1 типа до лечения /АЛДГ при СД 1 типа после лечения: $t\text{-знач.} = -1,36$; $p = 0,17$; $F\text{-отн.дисп.} = 1,13$
- 3) АЛДГ при СД 2 типа до лечения /АЛДГ при СД 2 типа после лечения: $t\text{-знач.} = 8,14$; $p = 0,000006$; $F\text{-отн.дисп.} = 1,52$
- 4) АЛДГ в контр.гр. до лечения/ АЛДГ в контр.гр. после лечения: $t\text{-знач.} = -2,62$; $p = 0,009$; $F\text{-отн.дисп.} = 1,89$

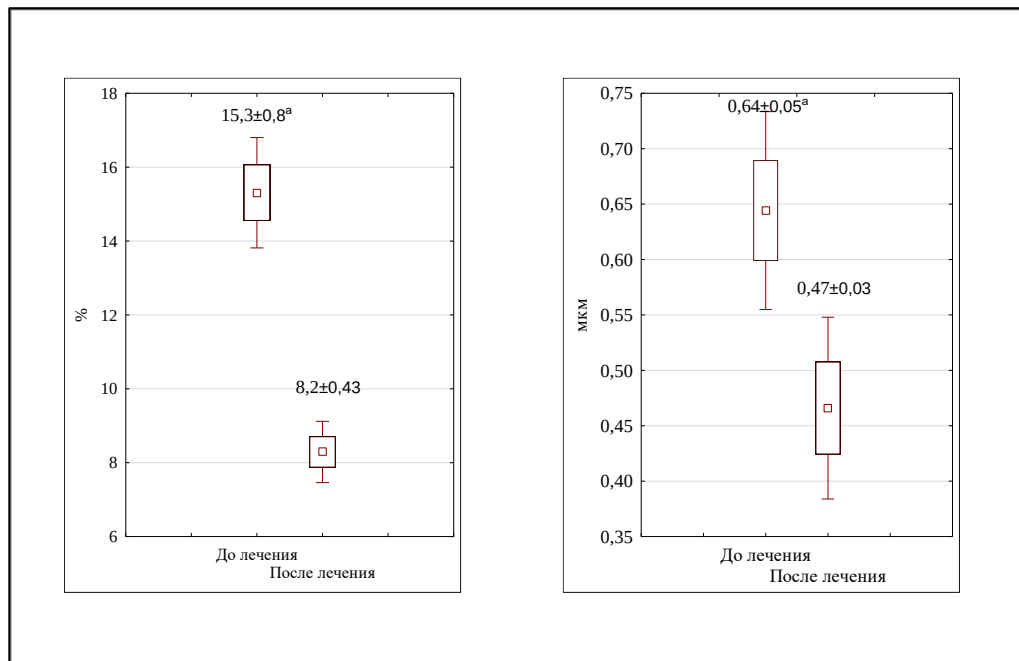
Рисунок 10.1.4 – Влияние метаболической терапии на уровень активности лактатдегидрогеназы в исследуемых группах

Назначение метаболически энерготропной терапии оказывало влияние на уменьшение количества реагирующих клеток с низкой активностью в группе с СД 1 и 2 типов в 1,3 и 1,6 раза ($p < 0,001$), соответственно и увеличение количества клеток средней активности во всех обследуемых группах: при СД 1 типа в 1,4, при СД 2 типа в 1,5, уменьшении их в контрольной группе в 1,3 раза, соответственно при $p < 0,001$. Увеличение количества клеток с высокой реагирующей активностью наблюдалось в контрольной группе в 1,1 раза, $p < 0,05$.

Таким образом, приведенные данные свидетельствовали, что использование у больных СД в комплексной терапии метаболически энерготропных препаратов позволяло достигать улучшения некоторых исследуемых показателей. Положительное влияние препарата 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. Полагаем, что показатели АСДГ и АЛДГ могут использоваться в оценке эффективности проводимой метаболической терапии.

10.2. Экспериментальная эффективность применения сочетанной метаболической терапии при патологических изменениях дыхательной системы

Под влиянием лечения отмечалось статистически достоверное снижение КИМ и СДМ лёгких в группах лабораторных животных с ЭСД в 1,9 и 1,4 раз, соответственно (рисунок 10.2.1).

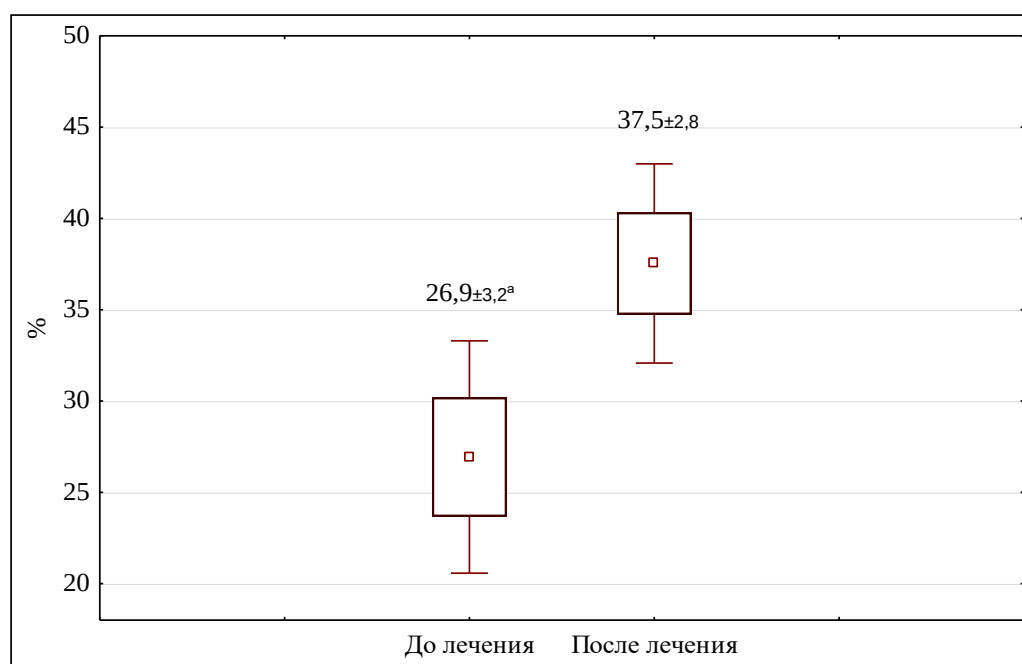


Примечания

- 1) ^a – $p < 0,001$ относительно исходных данных
- 2) КИМ при ЭСД до лечения/ КИМ при ЭСД после лечения: $t\text{-знач.}=8,04$; $p=0,000002$; $F\text{-отн.дисп}=3,24$
- 3) СДМ при ЭСД до лечения/ СДМ при ЭСД после лечения: $t\text{-знач.}=2,88$; $p=0,0048$; $F\text{-отн.дисп}=1,08$

Рисунок 10.2.1 – Влияние метаболической терапии на количество структурно изменённых митохондрий и среднего диаметра митохондрий лёгких при экспериментальном сахарном диабете

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 (рисунок 10.2.2).



Примечания

1) ^a – $p < 0,001$ относительно исходных данных

2) ПЗЛ при ЭСД до лечения/ПЗЛ при ЭСД после лечения: $t\text{-знач.} = -2,47$; $p = 0,015$;

F-отн.дисп=1,36

Рисунок 10.2.2 – Влияние метаболической терапии на площади заполнения ламеллярных телец в пневмоцитах II типа резервными сурфактантами при экспериментальном сахарном диабете

Под влиянием лечения отмечалась тенденция к уменьшению показателя S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий респираторной системы при ЭСД в 1,2 раз при сравнении с аналогичными показателями в группе интактных крыс (таблица 10.2.1).

Таблица 10.2.1 – Влияние метаболической терапии на морфо-
стереометрические показатели митохондрий нижних
воздухоносных путей и легочной ткани
при экспериментальном сахарном диабете ($M \pm m$)

Параметры	До лечения	После лечения
V_v митохондрий (%)	$9,8 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,02$
S_v наружной мембраны митохондрий (мкм^{-1})	$0,25 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03$
S_v внутренней мембраны митохондрий (мкм^{-1})	$0,84 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,05$

Примечание – V_v – объемная плотность структур; S_v – поверхностная плотность структур.

Положительное влияние применяемых при ЭСД лекарственных препаратов определялось статистически достоверным уменьшением стереометрических показателей V_v , S_v наружной и внутренней мембраны митохондрий миокарда в 1,3 раз, 1,4 раза, соответственно (таблица 10.2.2).

Таблица 10.2.2 – Влияние метаболической терапии на морфо-
стереометрические показатели митохондрий миокарда при экспериментальном
сахарном диабете ($M \pm m$)

Параметры	До лечения	После лечения
V_v митохондрий (%)	$10,1 \pm 0,4^a$	$8,2 \pm 0,01$

Продолжение таблицы 10.2.2

Параметры	До лечения	После лечения
S_v наружной мембраны митохондрий (мкм^{-1})	$0,27 \pm 0,02^b$	$0,20 \pm 0,05$
S_v внутренней мембраны митохондрий (мкм^{-1})	$0,83 \pm 0,05^b$	$0,71 \pm 0,01$

Примечания

- 1) V_v – объемная плотность структур; S_v – поверхностная плотность структур
- 2) ^a – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений объемной плотности структур митохондрий миокарда при ЭСД
- 3) ^b – $p < 0,001$ статистически достоверное отличие между уровнем различных значений поверхностной плотности структур митохондрий миокарда при ЭСД

Количество структурно измененных митохондрий в СС и ИМФ 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 10.2.3).

Таблица 10.2.3 – 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

Таким образом, приведенные данные свидетельствовали об эффективном применении метаболических препаратов для уменьшения вторичной митохондриальной дисфункции в условиях экспериментальной гипергликемии. Использование в лечении энерготропных препаратов позволяло уменьшить патологическое преобразование энергетических органелл, что сопровождалось увеличением секреции сурфактанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были установлены основные патологические процессы, участвующие в формировании функциональных нарушений дыхательной системы при СД.

При проведении исследований нами были обследованы две разные группы лиц: с СД 1 типа и СД 2 типа. Важно, что пациенты с СД и условно здоровые лица, соответствовали по возрасту. Больные с СД 1 типа и СД 2 типа соответствовали по продолжительности, тяжести заболевания и гликемическим показателям углеводного обмена. Это делало возможным изучение влияния гликемических нарушений на процессы развития повреждений дыхательной системы.

При проведении статистической обработки сравнивались группы лиц с СД 1 типа и 2 типа, а также сопоставляли показатели групп не страдающих СД. Это позволило разграничить влияние СД на изучаемые показатели.

С целью формирования полного и стабильного диабета в качестве объекта исследования использовали модель СЗД у белых крыс линии Wistar, а также исследовались интактные грызуны, которые соответствовали по возрасту и в начале исследования – по массе тела, что предоставило возможность изучать объекты респираторного тракта на гистологическом и ультрамикроскопическом уровне. Подобные исследования открыли новые возможности по изучению механизмов нарушения функций дыхательной системы под влиянием гипергликемии и её возможных негативных влияний на организм.

На страницах современной медицинской литературы весьма широко освещены стратегические проблемы альтерации при СД сердечно-сосудистой

системы, почек и мочевыделительного тракта, изменений со стороны органов зрения, нервной системы, опорно-двигательного аппарата [97,98]. Подтверждается тот факт, что СД характеризуется яркими системными проявлениями, затрагивая разнообразные органые структуры. Становится все более очевидным предположение о вовлечении в патологический процесс при диабете дыхательной системы, обеспечивающей газоснабжающую, барьерную, нереспираторную функции [99]. Вместе с тем, конкретные механизмы повреждения респираторного тракта у больных диабетом в настоящее время все еще составляют предмет для дискуссий.

Исследования дыхательной системы при СД зачастую реализуются в изучении особенностей развития острых и хронических воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве преимущественно по данным функциональных анализов [100]. Анализ респираторной функции в публикациях различных исследователей обычно ограничивается утверждениями об изменении вентиляционного паттерна, редукции жизненной ёмкости лёгких и повышении кислородного потребления без физической нагрузки при диабете [601], что на современном этапе развития функциональной диагностики является явно недостаточным для целостной оценки легочной системы. Однако, в сложившихся условиях становится очевидной необходимость качественно новых подходов к диагностике вышеперечисленных нарушений на раннем этапе. На первом месте определяется недостаточная информированность обследуемых о значимости респираторных симптомов как предикторов хронических болезней органов дыхания.

Исследованию встречаемости респираторных симптомов посвящены многочисленные эпидемиологические программы [602,603], в том числе предлагаются различные стандартизированные опросники.

До обработки результатов анкетирования, мы выяснили, что в значительном числе случаев: при СД 1 типа у 57 (100%), при СД 2 типа у 61 (96,8%) респондентов предполагаемые нарушения со стороны органов дыхания диагностировали поздно, так как пациенты адаптировались к кашлю, одышке, а

медицинские работники не уделяли должного внимания указанным симптомам. Одной из основных причин поздней диагностики патологических изменений респираторной системы являлось недостаточная информированность пациентов о симптомах болезни: при СД 1 типа у 43 (75,4%), при СД 2 типа у 40 (63,5%) пациентов, негативное отношение к диагнозу хронического заболевания, низкая комплаентность.

Результаты обработки скрининг-анкет показали, что среди пациентов с СД наблюдается статистически достоверная высокая частота встречаемости респираторных симптомов (кашля, выделения мокроты, одышки).

Наличие одного респираторного симптома отмечали: при СД 1 типа 14 (24,6%) человек, при СД 2 типа – 22 (34,9%), тогда как в контрольной группе только 4 (8,3%) опрошенных, а двух и более: при СД 1 типа 28 (49,1%) человек, при СД 2 типа – 36 (57,1%).

В обследованных группах частота встречаемости дневного и ночного кашля статистически достоверно превалировала у диабетиков при сравнении с контрольной группой, но при их межгрупповом сравнении – у пациентов с СД 1 типа на 17,3% больше дневного, тогда как при СД 2 типа – ночного кашля, трёхкратные и более приступы кашля – на 11,7%; при равнозначном выявлении одно- и двукратных приступов кашля, приступов кашля нарушающих жизнедеятельность при нарушениях углеводного обмена, хотя у лиц контрольной группы, выявленные особенности кашля не влияли на жизнедеятельность. Полученные данные в целом соответствуют результатам других эпидемиологических исследований [604,605]. Мы можем предположить, что, при СД, высокая частота встречаемости кашля в различные периоды суток являлась защитной реакцией организма, направленной на освобождение нижних воздухоносных путей при условии низкой функциональной активности мерцательного эпителия. С другой стороны, учитывая механизм формирования кашля, выявленный диагностический критерий представляет собой результат раздражения рецепторов или определенных отделов рефлекторной дуги. Таким образом, кашель представлял собой отличительную особенность поражения

воздухоносных путей, а не легочной ткани, в которой кашлевые рецепторы отсутствуют.

Видовая характеристика частоты развития продолжительности кашля в исследуемых группах определила преобладание подострого кашля у больных с СД 1 типа и хронического – при СД 2 типа, что предполагает наличие очага хронической инфекции в обследуемых группах и снижение защитных барьеров дыхательной системы, что подтверждается результатами анкетирования у пациентов с СД.

Наличие продуктивной экспекторации преобладало при СД, но при этом статистически достоверно превалировало в группе с СД 2 типа, что объясняется длительным субклиническим течением трахеобронхиальной патологии и развитием эндогенной интоксикации организма. Статистически достоверное доминирование непродуктивной экспекторации в группе с СД 1 типа предполагает изменение реологических свойств бронхиального содержимого или уменьшение внутриклеточной продукции слизи, а также недостаточно выраженный кашлевой рефлекс в результате развития генерализованной полинейропатии и малой мощносты воздушной струи во время кашлевого толчка, вызванной снижением жизненной ёмкости лёгких вследствие воздействия хронической гипергликемии на легочную ткань, что было продемонстрировано в предыдущих работах.

Дальнейшая обработка результатов указала на присутствие одышки распространенного характера, преобладающей у категории пациентов с СД 2 типа. Подобная видовая характеристика частоты развития респираторных ощущений одышки может служить критерием нарушения альвеолярно-капиллярной проницаемости и редукции легочного кровотока при гипергликемии. Наличие медленно прогрессирующей одышки у данной категории обследуемых является признаком развития обструктивных изменений воздухоносных путей и хронического патологического процесса в легочной ткани.

Анализ литературных данных динамического наблюдения за больными с нарушениями углеводного обмена показал возрастающее ухудшение физической

работоспособности и функции внешнего дыхания [606,607]. Особый интерес представляла проведенная сравнительная характеристика оценки физической работоспособности у анкетированных, показавшая ограничение жизненной активности, снижение переносимости физических нагрузок, ухудшение качества жизни пациентов с СД. Статистически достоверное снижение уровня толерантности к физической нагрузке среди больных с СД, наблюдалось у пациентов, имеющих совокупность ключевых респираторных симптомов, что подтверждает у них нарушение биомеханики дыхания, патологическое изменение диффузионной способности легких и газового состава крови под статистически достоверным влиянием уровня гликемии. Полученные данные совпадают с данными литературы [608].

Исходя из данных скрининг-анкет, можно утверждать, что процесс очищения дыхательных путей, зависящий от состояния бронхиальной проходимости, реологических свойств и количества скопившейся в бронхах слизи, который осуществляется мукоцилиарным механизмом нарушен у пациентов с СД. При этом известно, что в патогенезе многих болезней дыхательной системы важное место занимают нарушения функционирования МЦС, что и является важным фактором нарушений в системе местной защиты воздухоносных путей и легких [609].

В ряде исследований, проводимых у пациентов, не найдены диагностические подходы, способствующие с помощью доступных методов своевременному выявлению нарушений дефектов местной защиты легких. Ограниченные данные о характере и выраженности этих изменений не позволяют своевременно проводить целенаправленную коррекцию нарушений, что, в итоге, не может не влиять на результаты диагностики. Прогрессирующее течение хронических заболеваний легких при некорректируемых нарушениях углеводного обмена может сопровождаться необратимыми анатомо-функциональными изменениями, обусловленными инволютивными процессами в системе дыхания, с полиорганностью поражения, что приводит к неэффективному воздействию лекарственных средств.

Статистически достоверное снижение времени элиминации у больных с СД свидетельствует о нарушении МЦТ, что впоследствии и определяет характер развития, течения и исход неспецифических заболеваний дыхательной системы у данной категории пациентов. Безусловно, определяющая роль в формировании хронического воспалительного процесса респираторной системы принадлежит МЦС [610]. Характер изменений МЦС определяет темпы прогрессирования заболевания, степень и обратимость обструкции бронхов, течение и прогноз бронхолегочных заболеваний [611].

В работах многих авторов, указывается, что прогрессирование МЦН тесно связано с тяжестью ремоделирования всех морфологических структур стенки бронха и, прежде всего, эпителиального покрова слизистой оболочки [101]. В свою очередь, результатом нарушения координированной деятельности механизмов очищения бронхов в значительной мере является развитие неспецифического воспаления в воздухоносных путях [102], что ведет к их фиброзным изменениям и поддерживает неблагоприятное течение. Как известно, у пациентов с СД течение пневмоний, хронической обструктивной болезни лёгких более тяжёлое. Некоторые учёные считают, что причиной этому является нарушение нервной регуляции, механики дыхания, изменение проницаемости сосудистой стенки. Но на наш взгляд, значительная роль в этом принадлежит формированию МЦН у данной категории больных.

В нашем исследовании, статистически значимыми параметрами, нарушающих МЦТ являлись уровень HbA1c, время воздействия гипергликемии в обеих группах исследуемых с СД. О негативном влиянии высокого уровня гликемии на органы и ткани свидетельствуют многие учёные. Согласно работам [612], гипергликемия может оказывать значимое повреждающее воздействие на ткани, способствуя усугублению органной дисфункции посредством снижения кислородного транспорта и нарушение водно-электролитного гомеостаза организма, стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку, гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности. В проспективном когортном исследовании в 6

госпиталях Канады изучено влияние гипергликемии на исход у 2471 пациентов с внебольничной пневмонией [613]. В итоге при сравнении 2 первых групп, была зарегистрирована более высокая летальность у лиц, имевших уровень гликемии выше 11 ммоль/л. Корректировка групп пациентов по тяжести с помощью расчета Pneumonia Severity Index установила, что каждое повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л от верхней границы нормы увеличивало риск осложнений у больных с СД с сопутствующей пневмонией на 3%.

В исследовании ECLIPSE установлено, что системное воспаление при хронических заболеваниях лёгких коррелирует с избыточной массой тела, а увеличение уровня провоспалительных цитокинов отражает гиперпродукцию или увеличение массы жировой ткани [614]. Поэтому между хроническими заболеваниями лёгких и избыточной массой тела существуют общие патофизиологические черты – хроническое системное воспаление, являющееся основным причинным фактором для обеих патологий. В исследованиях установлено, что повышенная масса тела уменьшает диаметр нижних дыхательных путей, способствует уменьшению легочных объемов и бронхиальной гиперреактивности [615]. Избыток жира на грудной клетке ограничивает её экскурсию и движения диафрагмы. Таким образом, мы имеем статистически достоверную взаимосвязь в виде резкого замедления МЦТ при СД 2 типа обусловленного наличием избыточной массой тела в исследуемой группе.

Из этого следует, что низкая скорость МЦТ является прямым доказательством функционального нарушения в работе МЦС и свидетельствует о развитии вторичной МЦН при СД.

Выявленное уменьшение суточного количества мокроты при нарушениях углеводного обмена подтверждает обнаруженные ранее изменения. Однако, наличие биомаркеров воспаления в трахеобронхиальном отделяемом указывает на активность воспалительного процесса в бронхах у исследуемых при СД, протекающего активнее в группе с СД 2 типа. Дальнейшее изучение состава трахеобронхиального секрета установило дополнительное присутствие липидофагов у обследуемых с СД, которые являются маркером обструктивного

процесса нижних воздухоносных путей. Основываясь на данных проведенного корреляционного анализа мы можем подтвердить негативное влияние уровня гликемии и длительности её воздействия на структурные преобразования в воздухоносных путях.

Дальнейшее цитологическое и функциональное исследование жидкости БАЛ у исследуемых с СД выявляло однотипный и однонаправленный характер изменений количественных показателей, метаболической и функциональной активности клеток бронхоальвеолярного пространства. У пациентов имело место статистически достоверное снижение жизнеспособности эпителиоцитов, относительного содержания клеток бронхиального эпителия, АМ при увеличении числа нейтрофилов. Увеличение абсолютного числа клеток в группах пациентов с СД, что можно объяснить увеличением миграции форменных элементов крови, преимущественно нейтрофилов, в бронхоальвеолярное пространство, что свидетельствовало о бронхолегочном воспалении. Можно утверждать, что абсолютное и относительное содержание нейтрофилов в жидкости БАЛ у исследуемых с СД является маркером воспаления, позволяющим в количественном выражении в более короткий срок оценить местное и системное воспаление в органах дыхания. Согласно работам многих авторов, именно воспалительный процесс дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе хронических заболеваний бронхиальной системы [616]. Однако маркеры воспаления могут изменяться под воздействием тех или иных факторов, в частности при СД.

Данные исследования нашли подтверждение в работах, где неспецифическое заболевание дыхательной системы рассматриваются как многокомпонентное заболевание, включающее в себя эмфизему легких, воспаление центральных дыхательных путей и мукоцилиарную дисфункцию, бронхиолит и структурные изменения мелких бронхов [617,618].

Эти патологические изменения в органах дыхания при содействии различных отягчающих факторах приводят к хроническому прогрессирующему

ограничению воздушного потока, что в дальнейшем характеризует клиническую картину.

Выраженность изменений функциональной активности клеток БАС: снижения жизнеспособности эпителиоцитов, уменьшение количества АМ способных восстанавливать нитросиний тетразолий, снижение ФЧ и ФИ были наибольшими у больных с СД 2 типа и указывало на напряжение компенсаторных механизмов защиты слизистой трахеобронхиального дерева и вполне закономерно снижалась под воздействием длительности заболевания СД.

Учитывая многокомпонентность заболеваний органов дыхания, необходимы более чувствительные показатели и методы для оценки тяжести и прогрессирования поражений. Искомые параметры должны точнее отражать несколько компонентов, например выраженность воспаления, прогрессирование патологического процесса в воздухоносных путях и легочной ткани, структурные изменения, активность заболевания, влияние на качество жизни. Утвердительное мнение о воспалительном процессе дыхательных путей как основного компонента в патогенезе неоспоримо и характеризуется разными клеточными профилями, которые могут отображать различные подгруппы заболеваний легочной системы в зависимости от характера воспаления.

Большая диагностическая информативность бронхоскопии позволила диагностировать статистически достоверные трансформации слизистой оболочки бронхов среди больных с СД, но с отличительными особенностями.

Среди пациентов с изменениями в нижних дыхательных путях, одностороннее поражение чаще встречалось среди пациентов с СД 2 типа. В ходе исследования, обращало на себя внимание превалирование видоизменений слизистой оболочки в виде гипертрофии с умеренной степенью преобразования у пациентов с СД 2 типа, тогда как в группе больных с СД 1 типа была отмечена умеренная степень атрофических изменений оболочки бронхиального дерева. Кроме этого, нами установлено, что уровень НвА1с, является одним из факторов, усугубляющих патологическую модификацию для вышеперечисленных изменений в обеих группах пациентов, но при этом, у пациентов с СД 2 типа

гипертрофические и комбинированные преобразования, развивались под воздействием повышенной массы тела.

Расчёт 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.

Стоит отметить, что снижение ЖАМ жидкости БАЛ у пациентов с СД происходило под воздействием воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева, индикатором которого являлся ИАЭ, что выражалось в виде статистически достоверной корреляционной взаимосвязи между установленными признаками. В свою очередь, биомаркеры эндобронхиального воспаления – относительное содержание нейтрофилов, находились в прямой зависимости от показателя активности воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве.

По нашему мнению, выявленные изменения ИАЭ свидетельствовали о развитии вторичного бронхита у больных с СД. Существенную роль на формирование данных нарушений оказывал уровень гликемии и повышенная масса тела у обследуемых с СД 2 типа. В свою очередь, 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.

Эндобронхиальная пристеночная рН-метрия при изучении не выявляла существенных различий между группами больных с СД при сходном у них характере и распространенности эндобронхита. При расчётах, как и у практически здоровых лиц, более высокие значения рН регистрировались в проксимальных отделах ТБД у всех больных с нарушениями углеводного обмена. В направлении к дистальным отделам происходило постепенное снижение рН. Отличием изменений рН в группах диабетических больных было уменьшение градиента показателя между

проксимальными и дистальными отделами ТБД. Величина пристеночного рН зависела от активности и характера эндобронхита, его распространенности.

При диффузном эндобронхите изменения рН регистрировались во всех селективных участках ТБД. При ограниченном эндобронхите изменение рН регистрировалось на участке слизистой ТБД в зоне эндобронхита. Максимально выраженные изменения рН были выявлены при высокой активности эндобронхита. При слизистом, слизисто-гнойном и гнойном секрете нами установлено незначительное увеличение рН относительно референтной нормы, что, по-видимому, сопряжено с вазодилатирующим эффектом в зоне воспаления биологически активных веществ на эндотелиальные клетки посткапиллярных венул, приводящих к изменению кровотока и повышению трансфузии плазмы из сосудистого русла в интерстициальное пространство, дисфункцией клеток мукоцилиарного комплекса, увеличением осмотической концентрации секрета, изменением фракций сиало- и фукомуцинов. У некоторых пациентов с СД 1 типа уменьшение рН сочеталось с визуальными признаками атрофического процесса в слизистой ТБД и, вероятно, было обусловлено истощением компенсаторных механизмов, развитием склеротических и метапластических процессов в слизистой, редукцией кровотока.

Общеизвестно, что в легких не протекают энергозависимые процессы, подобные мышечному сокращению, всасыванию веществ в эпителии кишечника или почечных канальцев, проведению нервного импульса. Главная функция легких – газотранспортная, не требует энергообеспечения потому что перенос газов между альвеолярным воздухом и кровью представляет из себя простой диффузионно-контролируемый процесс. Тем не менее, ряд протекающих в дыхательной системе процессов, такие как цилиарный транспорт в бронхах, фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, сокращение гладкомышечных элементов бронхов, синтез главного компонента сурфактанта – дипальмитоилфосфатидилхолина и его секреция в просвет альвеол требуют интенсивного энергообеспечения и замедляются под воздействием различных повреждающих факторов.

Ранее диагностированные изменения в дыхательной системе при СД сопровождаются хроническим воспалительным процессом, а течение СД – значительными метаболическими изменениями, что обязательно приведёт к нарушению процессов энергообеспечения клеток. Для изучения интенсивности энергообмена некоторые авторы предлагают использовать показатели активности митохондриальных дегидрогеназ. Наиболее информативным и доступным морфологическим субстратом для изучения процессов энергообеспечения клетки являются лимфоциты периферической крови. Относительная простота и малая травматичность при получении материала делают это исследование чрезвычайно значимым. По мнению Р.П. Нарциссова, лимфоцит является «энзиматическим зеркалом тканей». Согласно исследованиям, изменение цитоэнзиматического статуса лимфоцитов периферической крови при легочной патологии протекает на фоне повышения содержания продуктов эндогенной интоксикации и изменения уровня ряда биологически активных веществ [619].

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 по сравнению с контрольной группой. Регистрируемое снижение показателей клеточной активности у пациентов с СД характеризовало не только функциональное состояние митохондрий, но и показатели энергообеспечения тканей дыхательной системы в целом.

Установленное в работе снижение АСДГ лимфоцитов, возможно, уменьшало скорость реакций цитратного цикла, а АЛДГ больных с СД 1 и 2 типов отражало кризис процессов анаэробного превращения углеводов при патологии респираторной системы в отличие от показателей цитоэнзиматического статуса наблюдаемых без диабета. Следует заметить, что выявленные отклонения активности дегидрогеназ лимфоцитов, отражало напряженность компенсаторно-приспособительных реакций в условиях ранее зафиксированной гипоксии при патологии респираторной системы у категории пациентов с хронической гипергликемией.

Выявленное при СД снижение цитоморфометрических параметров активности ферментов энергетического обмена находилось под статистически значимым влиянием эндобронхиального воспалительного процесса и уровня воздействующей гликемии.

Лабораторная диагностика верифицированных изменений энергетической дисфункции митохондрий являлась неполной без использования специальных методов – морфометрии, стереологии, позволяющих объективизировать исследование и получить принципиально новые данные о строении и организации изучаемых структур.

В литературе неоднократно подтверждался факт набухания митохондрий при различных реактивных состояниях, в том числе и при недостатке кислорода, что подтверждается в наших предыдущих исследованиях [620].

Имевшееся при ультрамикроскопическом исследовании просветление матрикса митохондрий, расширение межкristных промежутков без изменения пространства между внутренней и наружной мембранами доказывает различную степень набухания изучаемых органелл при диабете, что, в принципе, соответствует состоянию сниженной выработки АТФ, что приводит к снижению интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Выявленная патологическая цепочка влечёт за собой нарушение электролитного и водного баланса клетки, требующего энергетических затрат. В нескольких работах установлено, что в результате нарушения натриевого насоса ионы перестают выводиться из клеток. При их накоплении клетки усиленно поглощают воду, что неизбежно приводит к развитию отека легочной ткани.

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.

При гистологическом исследовании составляющих МБ, критерием патологических отклонений являлось изменение качественных показателей

эпителиальной выстилки. Статистически достоверное различие между частотой изменений компонентов, встречающихся в виде утолщения ресничек, атрофии, уменьшения их высоты на слизистой оболочке воздухоносных путей диагностировалось в группе крыс с ЭСД чаще при сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении функциональной активности клеточных структур в группе крыс с ЭСД в результате углеводных дистрофических преобразований мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева, которые связаны с нарушениями тканевого метаболизма на фоне метаболических расстройств при СД и приводят к структурным изменениям по сравнению с полученными результатами в контрольной группе, где вышеперечисленные нарушения были выявлены в единичных случаях.

Установленные атрофические изменения можно объяснить нарушением адаптационных возможностей организма при ЭСД. В предыдущих работах при исследованиях сатурационных кривых кислорода – SaO_2 у больных с СД, нами было установлено наличие гипоксических изменений, что подтверждалось трудами зарубежных авторов. Вследствие этих нарушений, деятельность структурных звеньев МБ могла снижаться, что и привело к уменьшению размеров изучаемых клеточных структур.

Поэтому, в данном процессе патологической атрофии компонентов МЦС имеет место местная атрофия вызванная не только гипергликемией, но и развитием вследствие этого гипоксических изменений.

В ходе исследования, данные изменения в группе крыс с ЭСД отличались уменьшением ОПЭП МБ на 26% при сравнении с данными в контрольной группе. Выявленная трансформация эпителиальной выстилки МБ характеризовалась уменьшением надъядерной зоны реснитчатых и бокаловидных клеток на 22,1% при сравнении с контрольной группой. Кроме этого, в группе наблюдаемых крыс с ЭСД по сравнению с контролем, нами было выявлено нарушения регенераторной способности, пролиферации и дифференцировки клеток МБ в виде уменьшения количества ядер на единицу площади на 7,4%.

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.

Как известно, непосредственной причиной развития дистрофий могут служить нарушения как клеточных, так и внеклеточных механизмов, которые обеспечивают трофику. Недостаточность инсулина и развивающаяся в организме при СД гипергликемия, становятся одними из основных патогенетических звеньев дистрофии при нарушениях клеточных механизмов трофики.

Учитывая, что хроническая гипергликемия ведёт к развитию изменений в сосудистой стенке с помощью активации полиолового пути метаболизма глюкозы, гликирования различных белков и окислительного стресса, мы можем предположить о нарушениях функции транспортных систем, обеспечивающих метаболизм и структурную сохранность тканей, ведущих к развитию гипоксии, которая может быть ведущей в патогенезе дисциркуляторных дистрофий.

Результатом данных структурных трансформаций МБ являлся активный воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, преобладающий в группе крыс с ЭСД на 46,4% при сравнении с контрольной группой. Статистически достоверное преобладание локального поражения в воздухоносных путях наблюдалось в контрольной группе на 30,3% при сравнении с группой крыс с ЭСД, тогда как диффузное поражение доминировало в группе с ЭСД на 30,3% при сравнении с контролем. С одинаковой частотой, локальные формы воспалительного процесса в воздухоносных путях характеризовались развитием слизистого катара в обеих группах.

С одинаковой частотой, в обеих группах, при диффузных трансформациях бронхов наблюдалось развитие слизистого катара в контрольной группе и гнойное поражение слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в группе с ЭСД.

В ходе исследования, воспалительный процесс вследствие структурных трансформаций МБ сопровождался статистически достоверными гистологическими изменениями в группе крыс с ЭСД в виде разрастания грануляционной и соединительной ткани в стенке бронха, наличием язвенных дефектов, что свидетельствовало о хронизации процесса, в отличие от контрольной группы. Установленное суживание эпителиального слоя бронхиального дерева при диабете является одним из важнейших маркеров его атрофии.

Из характерных электронно-микроскопических отличий для группы диабетических крыс являлась атрофия паренхиматозного компартмента, сопровождавшаяся выраженной дистрофией и дегенерацией многорядного реснитчатого эпителия. Проведенные ранее исследования указывали на длительность гликемических повреждений, которые сопровождались развитием дистрофии и нарушением гомеостаза слизистой оболочки бронхиального дерева, что затрудняло осуществление репаративной регенерации тканей и способствовало усугублению патологического процесса.

В работах приводятся данные о дистрофической бронхопатии вследствие развития регенераторно-пластической недостаточности, характеризующейся сокращением или прекращением синтеза клеточных белков под действием повреждающих эндогенных факторов, что приводит к дистрофическим изменениям в клетках бронхиального дерева и невозможности выполнения ими своих функциональных назначений [621,622]. Установленная в ходе работы структурно-функциональная перестройка эпителия сопровождалась замещением на большом протяжении на одно- или двурядный атрофированный или подвергалась плоскоклеточной метаплазии.

Выявление неоднородных по электроннооптической плотности клеток в группе крыс с ЭСД связывали с их различным функциональным состоянием. Стоит отметить, что их цитоплазма имела спрессованный вид, и в ней практически не определялись внутриклеточные органеллы.

В группе диабетических грызунов имело место напряжение обменных процессов и процессов синтеза белка в исследуемых тканях. Достаточно изученная роль пиноцитоза в процессе переноса веществ через эндотелий показала, что микровезикуляция, вакуолизация и пузыреобразование в эндотелии представляют собой единый процесс, связанный с функциональной активностью поверхности эндотелиальных клеток и играющий в условиях патологии барьерную роль на субклеточном уровне, участвуя в дегидратации тканей, хотя при усугублении воздействия этот механизм не может обеспечить защиту в результате чего наступает отек клеток и интерстициальных пространств вследствие усиления трансэндотелиального переноса жидкости и веществ.

Мы можем предположить, что при гипергликемии имеет место усиление гидратации легочной ткани, характеризующееся скоплением жидкости в перикапиллярном или субэндотелиальном пространстве в виде вакуолей.

В проведенной работе, мы выявили увеличение средней арифметической и средней гармонической толщины АГБ под влиянием гликемии, что может происходить вследствие повышенной проницаемости капилляров легочной ткани и считаться признаком скопления жидкости в межалвеолярном пространстве. Однако, у лабораторных животных с ЭСД утолщались все слои АГБ, включая эпителиальный, что может объясняться развитием в некотором количестве альвеол и внутриальвеолярного отека. Согласно данным предыдущих исследований, в утолщенных участках барьера и через толстые участки септальной стромы газообмен происходит в значительно малых количествах.

Реснички цилиарного эпителия являются одними из составляющих функционально связанного комплекса и представляют важнейший механизм естественной защиты дыхательного тракта [623]. Выпрямляясь во время удара, реснички своими верхушками погружаются в слизь и проталкивают ее вместе с прилипшими к ней инородными частицами. В норме реснички должны двигаться координированно, формируя однонаправленный поток слизи. Движение реснички мерцательной клетки в норме состоит из двух фаз: быстрого эффективного удара и медленного возвратного движения. Несмотря на свои малые размеры, реснички

способны продвигать слизь со скоростью до 0,5 мм/с (что составляет около 3 см в мин.) [624]. Главенствующую роль в осуществлении защиты бронхиальных путей, помимо координированной работы ресничек, играет частота биения ресничек, зависящая от их размера и плотности расположения [625]. Установленные электронно-микроскопические преобразования ресничек при ЭСД подтверждают наши предположения о грубых цитоморфологических изменениях слизистой оболочки трехеобронхиального дерева с развивающимся нарушением транспортной функции цилиарного эпителия под влиянием повышенного уровня гликемии.

Таким образом, проведенный электронно-стереометрический анализ дал нам возможность качественно оценить работу систем МЦТ (ресничек мерцательного эпителия, бокаловидных и слизистых клеток) в целом. При этом, МБ выявил повреждения цилиарного аппарата бронхиальных эпителиоцитов и бокаловидных клеток, что рассматривается как нарушения работы МЦТ в группе лабораторных животных с ЭСД. Установленную клеточную патологию можно рассматривать как одну из ключевых звеньев ишемических процессов происходящих в МЦС, что подтверждается снижением КАК в группе крыс с ЭСД.

Сурфактантам придается чрезвычайно важное значение в обмене газов и проницаемости АГБ для жидкости. Как указывают авторы, сурфактанты вырабатываются пневмоцитами II типа и содержащиеся в них осмиофильные ламеллярные тельца являются непосредственными их продуцентами [626]. Установленное уменьшение площади заполнения ламеллярных телец в альвеолоцитах II типа резервными сурфактантами при экспериментальном диабете, может быть свидетельством либо снижения их синтеза, либо секреции на поверхность альвеолы без адекватного возрастания секреции. Согласно данным многих авторов, сурфактант может препятствовать развитию отека легких, поэтому установленное утолщение слоёв АГБ при ЭСД, возможно объясняется нарушением процессов его синтеза [627]. Нарушения сурфактантной секреции

свидетельствует об ухудшении поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол, который подвергается воздействию гипергликемии у диабетических крыс.

Включение в комплексную терапию больных СД 1 и 2 типов метаболитических препаратов с энергезирующим эффектом оказывало положительное влияние на клинические и лабораторные данные, характеризовавшие ранние нарушения со стороны органов дыхания. К моменту завершения энерготропной терапии уменьшалась частота возникновения кашля, в частности, продуктивного, отмечалось статистически достоверное увеличение уровня толерантности к физической нагрузке у обследованных лиц по сравнению с исходными данными. Выявленные результаты значительно улучшали качество жизни исследуемых, что выражалось в нормализации ночного сна у 84,2% обследуемых с СД 1 типа, у 87,1% – с СД 2 типа ($p<0,05$), в уменьшении признаков астено-вегетативного синдрома, соответственно, в 68,6% и 30,9% ($p<0,05$) случаев, удовлетворённости от проводимой терапии у 91% пациентов с СД 1 типа, у 86,5% – с СД 2 типа ($p<0,01$), повышением работоспособности у 74,8% и 88,3% больных, соответственно ($p<0,05$).

Позитивное влияние многоступенчатой терапии было зарегистрировано в отношении жизнеспособности клеточных элементов БАЛ. Увеличение ЖЭ наблюдалось в пределах 6,7% при СД 1 типа и лиц контрольной группы, 11,4% при СД 2 типа. Рост ЖАМ отмечался на 6% при СД 1 типа, 13,9% при СД 2 типа, 6,1% у наблюдаемых без диабета.

У обследованных лиц, лечение которых было дополнено назначением метаболитических препаратов, выявлялось уменьшение качественно-количественных показателей активности воспалительного процесса в бронхиальном дереве, выражаемое в статистически достоверном уменьшении ИАЭ при СД 2 типа на 8,6%. Изменение ИАЭ сопровождалось снижением уровня бронхиальной секреции, превалирующем у лиц с СД 2 типа.

Традиционно альфа-липоевая кислота использовалась в терапии диабетической полинейропатии [103,104,105]. Накопленные в настоящее время

результаты позволяют прийти к однозначности вывода об относительном вкладе противовоспалительной активности альфа-липоевой кислоты, применяемой в лечении осложнений СД [106,107].

При воспалительном процессе альфа-липоевая кислота способна ингибировать миграцию Т-клеток, за счет активации цАМФ, имеющего иммуносупрессивный эффект [628]. Положительное влияние данного препарата на цитохимические митохондриальные маркеры может быть обусловлено положительным липотропным свойством вещества за счёт облегчения переноса ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления за счет повышения выработки коэнзима А (КоА) [629,630].

Многочисленными экспериментальными исследованиями продемонстрировано, что липоевая кислота представляет собой мощный антиоксидант за счет участия в ресинтезе витамина Е [631,632].

Также фармакологическими исследованиями установлены противовоспалительные свойства витамина Е и аскорбиновой кислоты [633,634,635,636].

Все это доказывает целесообразность использования альфа-липоевой кислоты, токоферола, витамина С в комплексной терапии для предупреждения развития нарушений в респираторной системе при СД.

Доказано, что органное и тканевое диабетическое поражение характеризуется однотипным структурно-функциональным нарушением, важнейшим последствием которых является усиление генерации активных метаболитов кислорода, снижение энергетического и окислительного потенциала клеток, повышение интенсивности гликирования белков в различных тканях [637,638]. На эти метаболические нарушения могут оказывать эффект лекарственные средства, объединенные в группу регуляторов энергетического обмена [639,640].

Согласно преимущественному участию в энергетической цепи снабжения клеток были выделены препараты, способные активировать гликолиз – рибоксин,

окисление жирных кислот — элькар, имеющие возможность стимулировать начальный этап лимоннокислого цикла — липоевая кислота и тиамин.

Отмечаемый положительный эффект тиамина интерпретируется как улучшение центрального метаболизма за счёт коферментной роли тиаминдифосфата [641]. Эксперименты по исследованию внутриклеточной локализации тиамина и его производных показали, что они распределяются в цитозольной фракции и в митохондриях [642]. Дополнительно существующие данные показали, что тиамин является кофактором окислительного декарбоксилирования пирувата [643].

В литературе превалирует мнение, что дислипидемия является фактором риска нарушений активности митохондриальных дегидрогеназ. Согласно множеству исследований, дисбаланс липидного обмена сопровождает патогенетические нарушения при нарушениях углеводного обмена, поэтому, проводимая левокарнитином коррекция окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, необходимая для образования энергии, нужной для осуществления функции всех клеточных структур, тканей дыхательной системы, для пациентов с СД, являлась целесообразной [644,645]. Данные рекомендации энерготропных препаратов подтверждались увеличением активности митохондриальных дегидрогеназ в группе обследуемых пациентов.

Установленные ранее более достоверные позитивных результаты, которые возникали при одновременном использовании нескольких энергезирующих лекарственных средств позволило нам включить в комплексную метаболическую терапию стимулятор энергопродукции в дыхательной цепи митохондрий — рибоксин.

Многочисленные фундаментальные исследования механизмов функционирования клеточных структур позволили понять процессы взаимодействия возбуждения-сокращения-расслабления тканей и энергетику, которая обеспечивает эти процессы. В настоящее время неосуществимо находить решение практических вопросов патогенеза поражения дыхательных путей и легочной ткани при СД и обозначить эффективные методы профилактики

заболеваний дыхательной системы без внятного осмысления механизма энергетических процессов, которые обеспечивают функционирование системы.

Заинтересованность препаратами, способными поддержать энергетику тканей побудило нас использовать в комплексной метаболической терапии индуктор кумуляции энергии – триметазидин.

Доказано селективное ингибирование митохондриальной 3-кетоацилКоА-тиолазы и карнитин-пальмитол-трансферазы-1, приводящее к уменьшению окисления жирных кислот и стимуляции использования глюкозы, при окислении которой в митохондриях производится большее количество энергетических субстратов [646,108,647,109]. Значит, триметазидин, способствует синтезу наибольшего числа молекул АТФ, что улучшает функционирование тканей и органов.

Обоснованность применения метаболически энерготропных лекарственных средств в комплексе подтверждалось ультрамикроскопическим уменьшением количества изменённых митохондрий при гипергликемии на 7,1%, уменьшением их среднего диаметра и увеличением площади заполнения ламеллярных телец сурфактантом на 10,6%.

Таким образом, результаты диссертационного исследования позволили сформулировать следующие 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 отделам 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 ОПЭП, 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.

На основании результатов проведенного диссертационного исследования были разработаны следующие 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 корректирующего 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМ	—	альвеолярные макрофаги
АГБ	—	аэрогематический барьер
АЧН	—	абсолютное число нейтрофилов
АЭ	—	активность эндобронхита
БАЛ	—	бронхоальвеолярный лаваж
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
HbA _{1c}	—	гликозилированный 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
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-MWD	—	тест с 6-минутной ходьбой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18(3). – С. 5–23.
2. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20(1). – С. 13–41.
3. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1–121.
4. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2016. – 115 с.
5. Казанцев В. Пневмония. Руководство. – М.: Спецлит, 2013, – 235 с.
6. Лаберко, Е.Л. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса / Е.Л. Лаберко, М.Р. Богомильский // Вестник РГМУ. – 2015. – №1. – С. 60–64.
7. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к прежним представлениям / М.Т. Луценко // Бюллетень респираторной медицины. – 2015. – Т. 57. – С. 33–39.
8. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной

противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2004. 20 с.

9. Кругликов, Г.Г. Цитологические особенности респираторных отделов лёгких при хроническом воспалении / Г. Г. Кругликов, Л. М. Лихачева, В. Б.Суслов, Н. Б. Странжа – Вестник РГМУ. – 2014. – №3. – С. 52–57.

10. Медведев, Д.В. Метаболические изменения в митохондриях лёгких при экспериментальной гипергомоцистеинемии у крыс / Д.В. Медведев, В.И. Звягина, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских и др.// Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63(3). – С. 248–254.

11. Сергеева, И.В. Взаимосвязь структурно-метаболических параметров лимфоцитов их функциональное состояние / И.В. Сергеева, Н.И. Камзалакова / Фундаментальные исследования. – 2015. – № 4. – С. 11–18.

12. Либ Л.А. Мембранный потенциал митохондрий лимфоцитов и биогенез активных форм кислорода в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией / Л.А. Ли, О.А. Лебедько, М.В. Ефименко, Г.П. Увсеева и др. // Педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 44–49.

13. Звягина, В.И. Влияние карнитина хлорида на функциональное состояние митохондрий в условиях дефицита синтеза оксида азота /В.И. Звягина, О.М. Урясьев, Э.С. Бельских, Д.В. Медведев // Фундаментальные исследования. – 2015. – Т. 32, № 3 – С. 108–114.

14. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Под редакцией М. И. Прохоровой. Л.: изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 327 с.

15. Маньковский, Б.Н. Распространенность не выявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» / Б.Н. Маньковский // Диабет, ожиріння, метаболічний синдром. – 2014. – № 5. – С. 70–75.

16. Терехова, А.Л. Основные причины смерти и сопутствующая патология смерти у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий / А.Л.

Терехова, А.В. Зилов, А.Л. Верткин, Г.А. Мельниченко// Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 61–64.

17. Беялов, Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф. И. Беялов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 44–47.

18. Любавина, Н.А. Влияние нарушений углеводного обмена на микробиоценоз нижних дыхательных путей у больных с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа / Н.А. Любавина, Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков и др.// Медицинский альманах.– 2011. – Т. 5. – № 18. – С. 167–169.

19. Жаутикова, С.Б. Характеристика функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Б. Жаутикова, Т.З. Сейсембеков, З.З. Кенжина // Клиническая медицина Казахстана. – 2011. – Т. 2. – № 28. – С. 79–81.

20. Постникова, Л.Б. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и сравнительная оценка состояния респираторной системы у молодых мужчин / Л.Б. Постникова, И.А. Доровской, В.А. Костров, Э.Т. Манюкова и др. // Пульмонология. – 2016. – Т. 26. – № 1. – С. 52–58.

21. Чучалин, А.Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний / А.Г. Чучалин, Н.Г. Халтаев, В.Н. Абросимов, С.Н. Котляров и др. // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 56–61.

22. Жигальцова-Кучинская, О.А. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии / О.А. Жигальцова-Кучинская, Л.Н. Сивицкая, Н.Г. Даниленко, А.М. Жигальцов и др. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – № 6. – С. 39–52.

23. Сперанская, Е.В. Изучение распространенности редких и трудно культивируемых возбудителей воспалительных заболеваний органов дыхания / Е.В. Сперанская, В.Н. Мазепа, Е.И. Ефимов, Н.Ф. Бруснигина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 5. – С. 3–7.

24. Гамбарян, М.Г. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России / М.Г. Гамбарян, А.М. Калинина, С.А. Шальнова, М.И. Смирнова и др. // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 14–20.
25. Лепко, Е.Е. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий / Е.Е. Лепко, Е.А. Денисова, П.В. Серебряков // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16. – № 2. – С. 70–72.
26. Ёркина, Н.В. Здоровье населения в контексте экологического мониторинга воздушной среды урбосистемы / Н.В. Ёркина // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2012. – Т. 25. – № 1. – С. 75–83.
27. Щербакова, Е.М. Заболеваемость населения России, 2015-2016 годы / Е.М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2017. – № 721-722. – С. 16–30.
28. Абрамов, А.Ю. Хронические болезни нижних дыхательных путей: социально-экономическое значение, эволюция взглядов, факторы риска, проблема ранней диагностики / А.Ю. Абрамов, С.А. Еселевич, А.А. Кулаков, А.А. Никитин и др. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – № 1. – С. 74–86.
29. Костюк, И. Ф. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза у больных сахарным диабетом 2 типа / И. Ф. Костюк, В. Т. Полищук, В. В. Бязрова, Н. П. Стеблина // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Том 1. – № 104. – С. 153–156.
30. Овчаренко С. И. Рофлумиласт в лечении больного хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения с полиморбидной патологией / С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте // Лечащий врач. – 2013. – № 5. – С. 32–35.
31. Шишкова, В.Н. Сахарный диабет как предрасполагающая к развитию респираторных заболеваний патология / В.Н. Шишкова // Врач. – 2013. – № 11. – С. 25–28.

32. Климентьева, Г.И. Сахарный диабет 2-го типа и проблема коморбидной патологии / Г.И. Климентьева, И.А. Курникова // Кубанский научный журнал. – 2012. – № 4. – С. 44–46.

33. Краснова, Ю.Н. Медико-социальная экспертиза пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: взгляд клинициста / Ю.Н. Краснова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 128–132.

34. Куликов, В.Д. Апробация краткого опросника для прогнозирования рецидивов табакокурения у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.Д. Куликов, Н.Д. Колпинская, Е.Ю. Харитоненко // Медицинский альянс. – 2016. – № 2. – С. 55–58.

35. Биличенко, Т.Н. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения / Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, А.Г. Чучалин, А.С. Белевский и др. // Пульмонология. – 2016. – Том 26. – № 4. – С. 389–397.

36. Шевцова, В.И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких – вектор на биомаркеры / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 4. – С. 47–52.

37. Гриппи М. А. Патопфизиология легких. М.; 2000. 87–95.

38. Овчинников А.А. Эндоскопическая диагностика и терапия хронического обструктивного бронхита / А.А. Овчинников / Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина, 1998. – 520 с.

39. Черняев, А.А. Цитохимическая активность нейтрофилов и моноцитов крови у больных метаболическим синдромом / А.А. Черняев, А.А. Демидов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 (часть 1). – С. 12–15.

40. Бельских, Э.С. Современные представления о патогенезе и подхода к коррекции митохондриальной дисфункции / Э.С. Бельских, В.И. Звягина, О.М. Урясьев // 2016. – Наука молодых. – № 4. – 25–32.

41. Дурнев, А.Д. Генотоксические поражения и болезни / А.Д. Дурнев, А.К. Жанатаев, О.В. Шредер, В.С. Середенина // Молекулярная медицина. – 2013. – №3. – С. 15–18.

42. Лобанова, Е.Г. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.В. Кондратьева, Е.Е. Минеева, Ю.К. Караман // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 6. – С. 34–39.
43. Зиганшина, А.А. Гастроинтестинальные проявления митохондриальной дисфункции / А.А. Зиганшина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – С. 6–9.
44. Болдырев, А.А. NMDA– рецепторы в клетках иммунной системы / А.А. Болдырев, Е.А. Брюшкова, Е.А. Владыченская // Биохимия. – 2012. – Т. 77(2). С. 160–168.
45. Фрелих, Г.А. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий / Г.А. Фрелих, Н.Ю. Полommeва, А.С. Васильев, В.В. Удут // Сибирский медицинский журнал. – 2013, – Т. 28. – № 3. – С. 34–38.
46. Сидоренко В.М. Молекулярная спектроскопия биологических сред: учебное пособие. – М.: Высш. шк., 2004. – 153 с.
47. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 5–23.
48. Недомолкина, С.А. Особенности поражения легких при сахарном диабете / С.А. Недомолкина, А.В. Великий // Эндокринология. – 2015. – №2 (11). – С. 86–87.
49. Давыдов В., Заяц Р., Бутвиловский В., Рачковская И. Медицинская биология и общая генетика – М.: Высшая школа, 2012 - 496 с.
50. Коничев В., Стволинская Н., Архипова Т. Руководство к практическим занятиям по цитологии – М.: Прометей, 2016 – 210 с.
51. Альбертс Б. Основы молекулярной биологии клетки - М.: Бином, 2015. – 44 с.
52. Вересов В. Структурная биология апоптоза. М.: Белорусская наука, 2008. – 398 с.

53. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз. В.: Новая книга, 2015. – 360 с.

54. Стельмах, В. В. Энерготропная патогенетически ориентированная терапия сукцинатсодержащими препаратами при неалкогольной жировой болезни печени: перспективы клинического применения / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Л. Баранов, Э.Л. Латария и др. // Медицинский алфавит. Гастроэнтерология. – 2013. – № 12. – С. 3–8.

55. Царегородцев, А.Д. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи / А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Vol. 4. – № 2. – С. 4–13.

56. Лукьянова, Л. Д. Митохондриальные болезни и их коррекция энерготропными препаратами / Л.Д. Лукьянова // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Vol. 7. – № 4. – С. 23–29.

57. Сухоруков, В.С. Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений / В.С. Сухоруков // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 15. – С. 6–13.

58. Мишура, Л.Г. Влияние препарата COQ₁₀ «Кудесан» на дыхательную цепь митохондрий лейкоцитов / Л.Г. Мишура, В.А. Дадали, Ю.В. Дадали // Профилактическая и клиническая медицина. – 2013. – Т. 48. – № 3. – Р. 43–47.

59. Копелевич В. М. Применение ацетил-L-карнитина (Карницетин) в клинической практике. – М.: Наука, 2010. - 105 с.

60. Бакулин, И.С. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований / И.С. Бакулин, М.Н. Захарова // Нервные болезни. – 2017. – № 2. – Р. 3–7.

61. Кондрашова, М.Н. Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях – М.: Наука, 1972. – 170 с.

62. Шабанов, П.Д. Сукцинатсодержащие нейропротекторы / П.Д. Шабанов // Поликлиника. – 2014. – № 5. – С. 32–34.

63. Петров, С.А. Влияние комплексов водорастворимых витаминов на активность некоторых ферментов при диабете / С.А. Петров, А.О. Данилова, Л.М. Карпов // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60. – № 6. – С. 623-630.

64. Чуканова, Е.И. Диабетическая полиневропатия. Вопросы патогенетической терапии с позиций доказательной медицины / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15. – № 4-5. – С. 7–11.

65. Супрун, Э.В. Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на соотношение показателей тиол-дисульфидной системы, окислительной модификации белков и энергетического метаболизма в клетках головного мозга крыс на фоне экспериментальной гипергликемии и церебральной ишемии / Э.В. Супрун, А.М. Ищенко, А.С. Симбирцев, И.Ф. Беленичев, и др. // Цитокины и воспаление. – 2014. – № 2. – С. 40–43.

66. Горошко, О.А. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О.А. Горошко, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, В.В. Архипов и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4. – С. 905–911.

67. Ильченко, С. И. Роль нарушения функции дыхательных мышц и клеточного энергетического дисбаланса в формировании предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания у подростков / С. И. Ильченко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2014. – № 8. – С. 57–60.

68. Трухан, Д.И. Роль и место l-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом / Д.И. Трухан // Медицинский совет – 2017. – № 12. – С. 182–187.

69. Пашкова, Т.Л. Комплексный подход к диагностике хронического кашля / Т.Л. Пашкова // Пульмонология и аллергология. – 2003. – №2. – С. 23–29.

70. Чучалин А. Г. Респираторная медицина. Руководство (в 2-х томах). – М.: Экспресс, 2012. – 727 с.

71. Денисов И. Н. Руководства для врачей общей практики (семейных врачей) Кашель. – Спб.: Медиа, 2015. – 195 с.

72. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.

73. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования Учебное пособие / Под редакцией проф. Зупанца И.А. Х., НФаУ «Золотые страницы» 2005. – 200 с.

74. Балакин К.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике бронхолегочной патологии. – М.: Медицина, 1999. – 231 с.

75. Иксанова А.Г. Методы исследования цитотоксичности при скрининге лекарственных препаратов. Учебно-методическое пособие. – К.: Арт-м, 2016. – 40 с.

76. Зиновьев С. В. Руководство по Морфологии клеток бронхоальвеолярного лаважа. – Б.: Антидор, 2010. – 206 с.

77. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге Новосибирск.: Наука. Сиб. отд-ние, 1989. – 289 с.: ил.12.1.

78. Хаитов, Р.М. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 3–8.

79. Лукомский, Г. И. Бронхопульмонология / Г. И. Лукомский, М. Л. Шулуто, М. Г. Винер, А. А. Овчиннико. – М.: Медицина, 1982. – 399 с.

80. Разумный, Р.В. Методика эндобронхиальной пристеночной компьютерной рН-метрии / Р.В. Разумный // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, №4. – С. 177–178.

81. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники: руководство / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина, 1969. – 423 с.

82. Бобков, А.Г. Биопсия бронхов в диагностике некоторых хронических неспецифических заболеваний лёгких / А.Г. Бобков, И.В. Гомоляко, Ю.И. Петунин // Всероссийский научно-исследовательский институт. – 1995. – С. 28–36.

83. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.

84. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. – М.: Медицина, 1970. – 170 с.
85. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. – Бухарест: Изд-во Академии СРР, 1980. – 192 с.
86. Хундирякова Н.В., Захарченко М.В., Захарченко А.В., Вишневский Е.Л., Мюллер М.Н. и др. Активность сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови как показатель состояния организма и способ контроля лечения. – Пущино: Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 2007. – 45 с.
87. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
88. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
89. Бунятян, Н.Д. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики / Н.Д. Бунятян, Д.Б. Утешев // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 12–19.
90. Ровкина, Е.И. Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля/ Е.И. Ровкина // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 88–91.
91. Абросимов, В.Н. Кашель, методы диагностики / В.Н. Абросимов, А.Г. Чучалин // Межрегиональный сборник респираторной медицины. – 2016. – Т. 2. – С. 10–15.
92. Никитин, В.А., Васильева Л.В. Клинические варианты и рецепторно-рефлекторные механизмы кашля / В.А. Никитин, Л.В. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94(1). – С. 4–9.
93. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 96 с.
94. Образцов, И.В. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминесцентному анализу / И.В. Образцов, М.А. Годков, А.М. Полимова,

Е.М. Дёмин и др. // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9. – № 4. – С. 418–425.

95. Пинчук, Т.П. Диагностическая и лечебная бронхоскопия у пациентов с гнойно-деструктивными заболеваниями легких / Т.П. Пинчук, О.О. Ясногородский, Ю.В. Гурьянова, М.В. Талдыкин и др. // Хирургия. – 2017. – №8. – С. 33–39.

96. Царёва, Ю. А. Первичная цилиарная дискинезия – синдром неподвижных ресничек / Ю. А. Царёва, Н. И. Зрячкин, М. А. Кузнецова // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 237–245.

97. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения 3-е издание, переработанное и дополненное. - Том. 5. – М.: Медицина, 2016. – 288 с.

98. Ромашов, Б. Б. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета / Б. Б. Ромашов, Н. В. Полякова // Молодой ученый. – 2015. – № 13. – С. 310–314.

99. Недомолкина, С. А. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития / С. А. Недомолкина, О. В. Великая, В. И. Золоедов, Т. М. Черных // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 14.

100. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и Всемирной организации Здравоохранения. – 2014. – 92 с.

101. Одиреев, А.Н. Характеристика двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов при осмотическом стрессе в эксперименте *in vitro* / А.Н. Одиреев, Н.С.Безруков, Ю.М.Перельман, М.И. Шматок и др. // Бюллетень науки. – 2017. – № 64. – С. 28-32.

102. Целуйко, С.С. Морфофункциональная характеристика слизиобразующих компонентов воздухоносного отдела легких крыс при осмотическом стрессе / С.С. Целуйко, Д.А. Семенов, Ю.М. Перельман, А.Н.

Одиреев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 57. – С.70–76.

103. Курушина, О.В. Маркеры повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете / О.В. Курушина, А.Е. Барулин, Д.В. Карпухина // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 23–26.

104. Занозина, О.В. Альфа-липоевая кислота в коррекции электромиографических характеристик диабетической дистальной полинейропатии: фокус на маркеры окислительного стресса / О.В. Занозина, Г.П. Рунов, Н.Н. Боровков, Ю.А. Сорокина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 32. – С. 10–14.

105. Журавлева, М.В. Рациональная фармакотерапия диабетической периферической невропатии: взгляд клинического фармаколога / М.В. Журавлева, Г.И. Городецкая, А.Б. Прокофьев, В.Г. Кукес и др. // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 25. – С. 1863–1867.

106. Панькив, В.И. Эффективность использования альфа-липоевой кислоты при диабетической нейропатии / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 66, № 2. – С. 59–65.

107. Нестерова, М.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии / М.В. Нестерова, В.В. Галкин // Медицинский совет. – 2015. – № 2. – С. 94–99.

108. Скотников, А. С. Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях / А. С. Скотников, Г. Н. Гороховская, А. М. Шилов и др. // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87, № 8. – С. 29–43.

109. Титов, В. Н. Функция митохондрий, карнитин, коэнзим-α, жирные кислоты, глюкоза, цикл Рендла и инсулин / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 32–42.

110. Aschner, P. M. Clinical practice guideline for the prevention, early detection, diagnosis, management and follow up of type 2 diabetes mellitus in adults / P. M. Aschner, O. M. Munoz, D. Giron, O. M. Garcia et al. // Colomb Med (Cali). – 2016. – Vol. 47(2). – P. 109–131.

111. Aschner, P. M. Urbanization and prevalence of type 2 diabetes in Southern Asia: a systematic analysis / A. Cheema, D. Adeloje, S. Sidhu, D. Sridhar et al. // *J Glob Health*. – 2014. – Vol. 4(1). – P. 010404.
112. Bertoldi, A. D. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review / A. D. Bertoldi, P. Kanavos, G. V. A. Franca, A. Carraro et al. // *Global Health*. – 2013. – Vol. 9. – P. 62
113. Jayawardena, R. Prevalence and trends of the diabetes epidemic in South Asia: a systematic review and meta-analysis / R. Jayawardena, P. Ranasinghe, N. M. Byrne, M. J. Soares et al. // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 380.
114. Zimmet, P. Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? / P. Z. Zimmet // *Clin Diabetes Endocrinol*. – 2017. – Vol. 3. – P. 1
115. Ma, R. C. W. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States / R. C.W. Ma, J. C. N. Chan // *Ann N Y Acad Sci*. – 2013. – Vol. 1281(1). – P. 64–91.
116. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 7th Edition*, 2015. – 22 p.
117. Standards of medical care in diabetes – 2017: Summary of Revisions // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40(Suppl 1). – S4–S5.
118. Fox, C. S. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the american heart association and the american diabetes association / C. S. Fox, S. H. Golden, C. Anderson, G. A. Bray et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38(9). – P. 1777–1803.
119. Bousquet, J. Scaling up strategies of the chronic respiratory disease programme of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (Action Plan B3: Area 5) / J. Bousquet, J. Farrell, G. Crooks, P. Hellings et al. // *Clin Transl Allergy*. – 2016. – Vol. 6. – P. 29.
120. Barreiro, E. Relationships between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: biological insights / E. Barreiro, V. Bustamante, V. Curull, J. Gea et al. // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8(10). – E1122–E1135.

121. Kankaanranta, H. Emerging comorbidities in adult asthma: risks, clinical associations, and mechanisms / H. Kankaanranta, P. Kauppi, L. E. Tuomisto, P. Ilmarinen // *Mediators Inflamm.* – 2016. – P. 3690628.
122. Harries, A. D. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues / A. D. Harries, A. M. V. Kumar, S. Satyanarayana, Y. Lin et al. // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19(8). – P. 879–886.
123. Starup-Linde, J. CARING (Cancer Risk and INsulin analoGues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis / J. Starup-Linde, O. Karlstad, S. A. Eriksen, P. Vestergaard et al. // *Curr Drug Saf.* – 2013. – Vol. 8(5). – P. 296–332.
124. Onitilo, A. A. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening / A. A. Onitilo, J. M. Engel, I. Glurich, R. V. Stankowski et al. // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23(6). – P. 967–981.
125. Leidy, N. K. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT-Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials / N. K. Leidy, L. T. Murray, B. U. Monz, L. Nelsen et al. // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 15(1). – P. 124.
126. Leidy, N. K. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary / N. K. Leidy, C. C. Sexton, P. W. Jones, S. M. Notte et al. // *Thorax.* – 2014. – Vol. 69(5). – P. 424–430.
127. Hayward, R. A. Presentation of respiratory symptoms prior to diagnosis in general practice: a case-control study examining free text and morbidity codes / R. A. Hayward, Y. Chen, P. Croft, K. P. Jordan // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5(6). – P. e007355.
128. Wheaton, A. G. Pulmonary function, chronic respiratory symptoms, and health-related quality of life among adults in the United States – National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010 / A. G. Wheaton, E. S. Ford, W. W. Thompson, K. J. Greenlund et al. // *BMC Public Health.* – Vol. 2013. – Vol. 13. – P. 854.
129. Nardini, S. The AIMAR recommendations for early diagnosis of chronic obstructive respiratory disease based on the WHO/GARD model / S. Nardini, I. Annesi-

Maesano, M. D. Donno, M. Delucchi et al. // *Multidiscip Respir Med.* – 2014. – Vol. 9(1). – P. 46.

130. Piitulainen, E. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37–40 years / E. Piitulainen, B. Mostafavi, H. A. Tanash // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 495–500.

131. Morishita-Katsu, M. The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? / M. Morishita-Katsu, K. Nishimura, H. Taniguchi, T. Kimura et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – Vol. 11. – P. 1543–1551

132. Tangedal, S. Comparison of inflammatory markers in induced and spontaneous sputum in a cohort of COPD patients / S. Tangedal, M. Aanerud, L. Persson, K. A. Brokstad et al. // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 15(1). – P. 138.

133. Brightling, C. E. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study / C. E. Brightling, E. R. Bleeker, R. A. Panettieri, M. Bafadhel et al. // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol. 2(11). – P. 891–901

134. Antus, B. Oxidative stress markers in sputum / B. Antus // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 26(3). – P. 23–28.

135. D'silva, L. Heterogeneity of bronchitis in airway diseases in tertiary care clinical practice / L. D'silva, N. Hassan, H. Y. Wang, M. Kjarsgaard et al. // *Can Respir J.* – 2011. – Vol. 18(3). – P. 144–148.

136. Burgess, S.A. Dynein structure and power stroke / S.A. Burgess // *Nature.* – 2003. – Vol. 421. – P. 715–718

137. Woehlke, G. Walking on two heads: the many talents of kinesin / G. Woehlke, M. Schliwa // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 1. – №1. – P. 50–58.

138. Yanagi, S. Breakdown of epithelial barrier integrity and overdrive activation of alveolar epithelial cells in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome and lung fibrosis / S. Yanagi, H. Tsubouchi, A. Miura, N. Matsumoto et al. // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 34. – P. 573210.

139. Eisner, V. Interactions between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria in cardiac and skeletal muscle – pivotal roles in Ca^{2+} and reactive oxygen species signaling / V. Eisner, G. Csordas, G. Hajnoczky // *J Cell Sci.* – 2013. – Vol. 126(14). – P. 2965–2978.
140. Sassano, M. L. Mitochondria-associated membranes as networking platforms and regulators of cancer cell fate / M. L. Sassano, A. R. van Vliet, P. Agostinis // *Front Oncol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 174.
141. Ashrafi, G. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria / G. Ashrafi, T. L. Schwarz // *Cell Death Differ.* – 2013. – Vol. 20(1). – P. 31–42.
142. Pickles, S. Mitochondrial damage revealed by immune selection for ALS-linked misfolded SOD1 / S. Pickles, L. Destroismaisons, S. L. Peyrard, S. Cadot et al. // *Hum Mol Genet.* – 2013. – Vol. 22(19). – P. 3947–3959.
143. Paul, B. T. Mitochondria and iron: current questions / B. T. Paul, D. H. Manz, F. M. Torti, S. V. Torti // *Expert Rev Hematol.* – 2017. – Vol. 10(1). – P. 65–79.
144. Brand, M.D. The role of mitochondrial function and cellular bioenergetics in ageing and disease / M.D. Brand, A.L. Orr, I.V. Perevoshchikova, C.L. Quinlan // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169(2). – P. 1–8.
145. Divakaruni, A.S. The regulation and physiology of mitochondrial proton leak / A.S. Divakaruni, M.D. Brand // *Physiology.* – 2011. – Vol. 26. – P. 192–205.
146. Marunaka, Y. Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: glycolysis and mitochondrial function / Y. Marunaka // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6(1). – P. 125–135.
147. International Diabetes Federation. IDF atlas (7th edition update). – Brussels, Belgium, 2015. – 205 p.
148. Whiting D.R. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / L. Guariguata, C. Weil et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. – Vol. 94. – № 3. – C. 311–321.

149. Chen, L. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives / L.Chen, D. J. Magliano, P. Z. Zimmet // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2012. – № 8. – P. 228–236
150. Huang, E. S. Rates of Complications and Mortality in Older Patients With Diabetes MellitusThe Diabetes and Aging Study / E. S. Huang, N. Laiteerapong, J. Y. Liu, P. M. John // *JAMA Intern Med*. – 2014. – Vol 174. – № 2. P. 251–258.
151. Guariguata, L. IDF Diabetes Atlas. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L.Guariguata, D.R.Whiting, I.Hambleton, J.Beagley et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 103. – № 2. – P. 137–149.
152. Ginter, E. Global prevalence and future of diabetes mellitus / E. Ginter, V. Simko // *Adv Exp Med Biol*. – 2012. – Vol. 771.- P. 35–41
153. WHO. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. – Geneva.: Switzerland, 2009. – 150 p.
154. Litwak, L. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study / L. Litwak, S.Y. Goh, Z. Hussein, R. Malek et al. // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2013. – № 5. – P. 57–60.
155. Yau, J.Y. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy / J.Y. Yau, M.L. Rogers, M.R. Kawasaki, E.L. Lamoureux, J.W. Kowalski et al. // *Diabetes Care*. 2012. – № 35. – P. 556–564.
156. Petsagen, G. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014 / G. Petsagen // *Diabetes Care*. – 2014. – № 37, Suppl. 1. – S14–S80.
157. Moketaf A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / A. Moketaf// *Diabetes Care*. – 2014. – №37, Suppl. 1. – S81–S90.
158. Zhou, B. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants / B. Zhou, Y. Lu, K. Hajifathalian, J. Bentham, D. Cesare et al. // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10027. – P. 1513–1530.

159. Kharroubi, A. T. Diabetes mellitus: The epidemic of the century / A. T. Kharroubi, H. M. Darwish // *World J Diabetes*. – 2015. – № 6(6). – P. 850–867.
160. World Health Organization. Global report on diabetes. – G.: WHO, 2016. – 308 p.
161. Jansson, S. P. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden / S. P. Jansson, K. Fall, O. Brus, A. Magnuson et al. // *Diabetic medicine*. – Vol. 32. – № 10. – P. 1319–1328.
162. Tao, Z. Epidemiological Perspectives of Diabetes / Z. Tao, A. Shi, J. Zhao // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2015. – Vol. 73. – № 1. – P. 181–185.
163. DeFronzo R.A. International Textbook of Diabetes Mellitus. – G.: Alberti, 2015. – 400 p.
164. Rocha, J. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes / J. Rocha, F. K. Ogurtsova, U. Linnenkamp, L. Guariguata et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2016. – Vol. 117. – P. 48–54
165. Nentwich, M. M. Diabetic retinopathy – ocular complications of diabetes mellitus / M. M. Nentwich, M. W. Ulbig // *World J Diabetes*. – 2015. – № 6(3). – P. 489–499.
166. Wei Ting, D. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review / G. Cheung, T. Y. Wong // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 44. – № 4. – P. 260–277.
167. Palmer, S. C. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis / S. C. Palmer, D. Mavridis, E. Navarese, J. C. Craig // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – № 9982. – P. 2047–2056.
168. Vancampfort, D. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis / D. Vancampfort, C. U. Correll, B. Gallinger, M. Probst et al. // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – № 2. – P. 166–174.
169. Pauwels, R.A. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease. GOLD executive summary. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary / R.A. Pauwels, A.S. Buist, P.A. Calverley, C.R. Jenkins, S.S. Hurd et al. // All AJRCCM Issues – Vol. 163, № 5.

170. Travis, W.D. ATS/ERS Committee on idiopathic interstitial pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement / W.D. Travis, U. Costabel, D.M. Hansell, T.E. King // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 188. – P. 733–748.

171. Vestbo, J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary / J. Vestbo, S. S. Hurd, A. G. Agustí, P. W. Jones, C. Vogelmeier et al. // All AJRCCM. –2013. – Vol. 187. – № 4. – P. 347–366.

172. Leidy, N.K. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary / N.K. Leidy, C.C. Sexton, P.W. Jones, S.M. Notte, B.U. Monz et al.// Thorax.– 2014.–№ 69. – P.443–449.

173. Morice, A.H. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response / A.H. Morice, A.D. Jakes, S. Faruqi, S.S. Birring, L.M.Garvey // European Respiratory Journal. – 2014. – № 44. – P. 1149–1155.

174. Pena, V.S. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study / V.S. Pena, M. Miravittles, R. Gabriel, C.A. Jimenez–Ruiz, C. Villasante et al. // Chest. – 2000. – № 118(4). – P. 981–9.

175. Song, W. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta–analysis / W. Song, Y.S. Chang, S. Faruqi, J.Y. Kim, M.G. Kang, et al. / European Respiratory Journal. – 2015. – Vol.45. – P. 1479–81.

176. Song, W.J. Cough in the Elderly Population: Relationships with Multiple Comorbidity / W.J. Song, A.H. Morice, M.H. Kim, S.E. Lee, E.J. Jo et al.//Plos one. – 2013. – Vol. 8(10). – P. e78081.

177. Song, W.J. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature / W.J. Song, Y.S. Chang, S. Faruqi, M.K. Kang, J.Y. Kim et al. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2016. – № 8(2). – P. 146–155.
178. Chamberlain, S.A. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey / S.A. Chamberlain, R. Garrod, A. Douiri, S. Masefield, P. Powell et al. // *Lung.* – 2015. – Vol. 193. – № 3. – P. 401–408.
179. Framingham Heart Study [Internet] // Framingham, MA: NHLBI. – 2009. – April. – Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/>.
180. Tessier, J.F. Dyspnea and 8-year mortality among elderly men and women: The PAQUID cohort study / J.F. Tessier, C. Nejjari, L. Letenneur, L. Filleul, M.L. Marty // *European Journal of Epidemiology.* – 2001. – Vol. 17. – № 3. – P. 223–229.
181. Kohansal, R. The Natural history of chronic airflow obstruction revisited. an analysis of the framingham offspring cohort / R. Kohansal, P. Martinez-Camblor, A. Agusti, A. S. Buist, D. M. Mannino et al. // *AJRCCM.* – 2009. – Vol. 180. – №1. – P. 138-42.
182. Camiciottoli, G. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease / G. Camiciottoli, F. Bigazzi, C. Magni, V. Bonti, S. Diciotti et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – №11. – P. 2229–2236.
183. Perez, T. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease / T. Perez, P. R. Burgel, J.L. Paillasseur, D. Caillaud, G. Deslee et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – № 10. – P. 1663–1672.
184. Faisal, A. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders / A. Faisal, B.J. Alghamdi, C.E. Ciavaglia, A.F. Elbehairy, K.A. Webb et al. // *AJRCCM.* – 2016. – Vol. 193. – № 3. – P. 299–309
185. Vitacca, M. Development of a barthel index based on dyspnea for patients with respiratory diseases / M. Vitacca, M. Paneroni, P. Baiardi, V. D. Carolis, E. Zampogna et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – № 11. – P.1199–1206.

186. Benzoa, R.P. Self-management and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The mediating effects of positive affect / R.P. Benzoa, B. Abascal-Boladoab, M. M.Duloherya // Patient Education and Counseling. – 2016. – Vol. 99(4). – P. 617–623.

187. Turner, R.D. Chronic cough and a normal chest X-ray – a simple systematic approach to exclude common causes before referral to secondary care: a retrospective cohort study / R.D. Turner, G.H. Bothamley // NPJ Prim Care Respir Med. – 2016. – Vol. 26. – P. 15081.

188. Vogelmeier, C.F. clinical practice guidelines. global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report GOLD executive summary / C.F. Vogelmeier, G.J. Criner, F.J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes et al. // Respirology. – 2017. – Vol. 22 (3). – P. 575–601.

189. Shapiro, A.J. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review / A.J. Shapiro, M. A. Zariwala, T. Ferkol, S.D. Davis, S.D. Sagel et al. // Pediatric Pulmonol. - 2016. – Vol. 51(2). – P. 115-32.

190. Shapiro, A.J. Genetic disorders of mucociliary clearance consortium / A.J. Shapiro, M.A. Zariwala, T. Ferkol, S.D. Davis, S.D. Sagel // Pediatric pulmonology. – 2016. – Vol. 51. – P. 115–132.

191. Siu, A.L. Screening for chronic obstructive pulmonary diseaseus preventive services task force recommendation statement / A.L. Siu, K. Bibbins-Domigo, D.C. Grossman, C.H. Dasiv, V.J. Sahel et al. // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – № 13. – P. 1372-7.

192. Boom, G. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme / G. Boom, M.P. Rutten-van Molken, P.R. Tirimanna, C.P. van Schayck, H. Folgering //European Respiratory Journal. – 1998. – № 11. – P. 67–72.

193. Viegi, G. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy / G. Viegi, M. Pedreschi, S. Baldacci, L.

Chiaffi, F. Pistelli et al. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 1999. – Vol. 3. – № 11. – P. 1034–1042.

194. Pellegrino, R. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R. O. Crapo, F. Burgos et al. // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 948–968.

195. Uz–Zaman, S. assessment of lung function by spirometry and diffusion study and effect of glycemic control on pulmonary function in type 2 diabetes mellitus patients of the eastern india / S. Uz–Zaman, J. Banerjee, A. Singhamahapatra, P. K. Dey, A. Roy et al. // J Clin Diagn Res. – 2014. – № 8(11). – BC01–BC04.

196. Selvaraj, S. A comparative study on pulmonary function test in type 1,2 diabetics and non–diabetics in a tertiary care centre – kanyakumari / S. Selvaraj, G. Durai, I. Murugesan, P. Sureshkumar, M. Ganesan et al. // Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare. – 2017. – №4(5). – P. 242–247.

197. Moral–Sanz, J. Pulmonary Vascular Function in Insulin Resistance and Diabetes / J. Moral–Sanz, L. Moreno, A. Cogolludo, F. Perez–Vizcaino // Current Vascular Pharmacology. – 2014 – Vol. 12. – № 3. – P. 473–482.

198. Backman, H. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking – two cross–sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden / H. Backman, L. Hedman, S.A. Jansson, A. Lindberg, B. Lundback // World Allergy Organization Journal. – 2014. – № 7. – P. 85–89.

199. Spruit, M.A. An Official american thoracic society/european respiratory society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation / M.A. Spruit, S.J. Singh, C. Garvey, R. ZuWallack, L. Nici et al. // AJRCCM. – 2013. – Vol. 188. – № 8. – P. e12–e98.

200. Karakatsani, A. Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study / A. Karakatsani, A. Analitis, D. Perifanou, J.G. Ayres, R.M. Harrison // Environmental Health. – 2012. – № 11. – P. 75–89.

201. Stern, G. Prospective study of the impact of air pollution on respiratory symptoms and infections in infants / G. Stern, P. Latzin, M. Roosli, O. Fuchs, E. Proietti // *AJRCCM*. – 2013. – Vol. 187. – № 12. – P. 1342-8.
202. Raat, H. Internet and written respiratory questionnaires yield equivalent results for adolescents / H. Raat, R.T. Mangunkusumo, A.D. Mohangoo, E.F. Juniper, J. Van Der Lei et al. // *Pediatric pulmonology*. – 2007. – Vol. 42(4). – P. 357–361.
203. Adjemian, J. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. medicare beneficiaries / J. Adjemian, K.N. Olivier, A.E. Seitz, S.M. Holland, D.R. Prevots // *AJRCCM*. – 2012. – Vol. 185. – № 8. – P. 881–6.
204. Rogan, M.P. Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence / M.P. Rogan, P. Geraghty, C.M. Greene, C. Garvey, R. ZuWallack et al. // *Respir. Res.* – 2006. – № 7(1). – P. 29.
205. Johannessen, A. Comparison of 2011 and 2007 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines for predicting mortality and hospitalization / A. Johannessen, R.M. Nilsen, M. Storebo, A. Gulsvik, T. Eagan et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – Vol. 188(1). – P. 51–9.
206. Knight, D.A. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease / D.A. Knight, S.T. Holgate // *Respirology*. – 2003. – № 8. – P. 432–446.
207. Holgate, S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis / S.T. Holgate // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 242 (1). – P. 205–219.
208. Whitsett, J.A. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity / J.A. Whitsett, T. Alenghat // *Nature Immunology*. – 2015. – № 16. – P. 27–35.
209. Holtzman, M.J. The role of airway epithelial cells and innate immune cells in chronic respiratory disease / M.J. Holtzman, D.E. Byers, J. Alexander–Brett, X. Wang // *Nat Rev Immunol*. – 2014. – Vol.14(10). – P. 686–698.
210. Guillotab, L. Alveolar epithelial cells: Master regulators of lung homeostasis / L. Guillotab, N. Nathanabc, O. Tabaryab, G. Thouveninabc, P. Le Rouzicab et al. //

International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2013. – Vol. 45(11). – P. 2568–2573.

211. Hallstranda, T.S. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation / T.S. Hallstranda, T. L.Hackettb, W.A. Altemeiera, G. Matute-Belloa, P.M. Hansbroc et al. // *Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 151(1). – P. 1–15.

212. Barnes, P.J. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes, B. Chowdhury, S.A. Kharitonov, H. Magnussen, C.P. Page et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 174(1). – P. 6–14.

213. Ropcke, S. Repeatability of and relationship between potential copd biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum / S. Ropcke, O. Holz, G. Lauer, M. Muller, S. Rittinghausen et al. // *Plos one*. – 2012. – Vol. 7. – № 10. – P. e46207.

214. Zhang, P. Inhibitory effect of hydrogen sulfide on ozone-induced airway inflammation, oxidative stress, and bronchial hyperresponsiveness / P. Zhang, F. Li, C.H. Wiegman, M. Zhang, Y. Hong et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2015. – Vol. 52(1). – P. 129–37.

215. Boon, M. Lung structure–function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia / M. Boon, F. L. Vermeulen, W. Gysemans, M. Proesmans, M. Jorissen et al. // *Thorax*. – Vol. 70(4). – P. 305–306.

216. Chatelina, R. A parametric study of mucociliary transport by numerical simulations of 3D non-homogeneous mucus / R. Chatelina, P. Poncetb // *Journal of Biomechanics*. – 2016. – Vol. 49(9). – P. 1772–1780.

217. Boon, M. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia / M. Boon, J. Wallmeier, H. Omran // *Nature Communications*. – 2014. – № 5. – P. 4418.

218. Lucas, J.S. Primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: different diseases require different treatment / J.S. Lucas, M. Carroll // *Chest*. – 2014. – 145(4). – P. 674–676.

219. Nicod, L.P. Lung defences: an overview / L. P. Nicod // European Respiratory Review. – 2005. – № 14. – P. 45–50.

220. Mall, M.A. Role of Cilia, Mucus, and Airway Surface Liquid in Mucociliary Dysfunction: Lessons from Mouse Models / M.A. Mall // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2008. – Vol. 21(1). – P. 13–24.

221. Baroddy F.M., Canning B.J. Lung biology in health and disease,. – Y.: PLE, 2003. – 315 p.

222. Fathi–Azarbayjani, A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool / A. Fathi–Azarbayjani, A. Jouyban // Bioimpacts. – 2015. – Vol. 5(1). – P. 29–44.

223. Hu, Y. A microfluidic model to study fluid dynamics of mucus plug rupture in small lung airways / Y. Hu, S. Bian, J. Grotberg, M. Filoche, J. White et al. // Biomicrofluidics. - 2015. – Vol 9. – P. 044119.

224. Duncan, G.A. The mucus barrier to inhaled gene therapy / G.A. Duncan, J. Jung, J. Hanes, J.S. Suk // Molecular Therapy. – 2016 – Vol. 24(12). – P. 2043–2053.

225. Lafforgue, O. Thermo–physical properties of synthetic mucus for the study of airway clearance / O. Lafforgue, N. Bouguerra, S. Poncet, I. Seyssiecq, J. Favier // Journal biomedical materials research. – 2017. – Vol. 105(11). – P. 3025–3033.

226. Masoompou, S.M. Evaluation of the effect of nebulized n–acetylcysteine on respiratory secretions in mechanically ventilated patients: randomized clinical trial / S.M. Masoompour, A. Anushiravani, A.T. Norouz // Iran J Med Sci. – 2015. – Vol. 40(4). – P. 309–315.

227. Zahm, J. Ciliary beating frequency of frog palate and rat trachea explants under continuous perfusion / J. Zahm, J. Jacquot, E. Puchelle. // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology. – 1986. – C. 97–102.

228. Munkholm, M. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects /M. Munkholm, J. Mortensen // Clinical Physiology and Functional Imaging. – 2014. – Vol. 34(3). – P. 171–177.

229. Sturm, R. A three–dimensional model of tracheobronchial particle distribution during mucociliary clearance in the human respiratory tract. Ein

dreidimensionales Modell der tracheobronchialen Partikelverteilung während der mukoziliären Clearance im menschlichen Respirationstrakt / R. Sturm // Zeitschrift für Medizinische Physik. - 2013. – Vol. 23. - № 2. – P. 111–119.

230. Prado e Silva, M. Immunosuppression effects on airway mucociliary clearance: comparison between two triple therapies presented at the forty-ninth // M. Prado e Silva, S.F.Soto, F.M. Almeida, T.K. Limonete, E.C. Parra et al. // The Annals of Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 96(2). – P. 473–477.

231. Anderson, W.H. the relationship of mucus concentration (hydration) to mucus osmotic pressure and transport in chronic bronchitis / W.H. Anderson, R.D. Coakley, B. Button, A.G. Henderson, K.L. Zeman et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 192(2). – 182–90.

232. Tambascio, J. the influence of purulence on ciliary and cough transport in bronchiectasis / J. Tambascio, H.C. Dutra de Souza, J.A. Baddini Martinez, J.L. Afonso, J.R. Jardim et al. // Respiratory Care. – 2013. – Vol. 58(12). – P. 2101–2106.

233. Gehrig, S. Lack of neutrophil elastase reduces inflammation, mucus hypersecretion, and emphysema, but not mucus obstruction, in mice with cystic fibrosis-like lung disease / S. Gehrig, J. Duerr, M. Weitnauer, C.J. Wagner, S.Y. Graebere et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2014. – Vol. 189(9). – P. 1082–92.

234. Cardasis, J.J. The spectrum of lung disease due to chronic occult aspiration / J.J. Cardasis, H. MacMahon, A.N. Husain // Ann Am Thorac Soc. – 2014. – Vol. 11(6). – P. 865–73.

235. Button, B. Mucus hyperconcentration as a unifying aspect of the chronic bronchitic phenotype / B. Button, W.H. Anderson, R.C. Boucher // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – Vol. 13. – Supplement 2. – P. S156–62.

236. Kirch, J. Computational fluid dynamics of nanoparticle disposition in the airways: mucus interactions and mucociliary clearance / J. Kirch, M. Guenther, U.F. Schaefer, M.Schneider, C.M. Lehr // Computing and Visualization in Science. – 2011. – Vol. 14 (7). – P. 301-308.

237. Petersen, A.H. The effect of exercise on the absorption of inhaled human insulin via the AERx insulin diabetes management system in people with type 1

diabetes / A.H. Petersen, G. Kohler, S. Korsatko, A. Wutte, M. Wonisch et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30 (10). – P. 2571–2576.

238. Henry, R.R. Inhaled insulin using the AERx insulin diabetes management system in healthy and asthmatic subjects / R.R. Henry, S.R. Mudaliar, W.C. Howland, N. Chu, D. Kim et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 764–769.

239. Baker, E. H. Translating basic research into clinical practice airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection airway glucose homeostasis and pulmonary infection / E. H. Baker, D.L. Baines // *Chest*. – 2017. – Vol. 106. – P. 642–649.

240. Pugliese, S.C. The role of inflammation in hypoxic pulmonary hypertension: from cellular mechanisms to clinical phenotypes / S.C. Pugliese, J.M. Poth, M.A. Fini, A.Olschewski, K.C. Kasmi // *Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2015. – Vol. 308(3). – P. L229–L252.

241. Vaporidi, K. Pulmonary microRNA profiling in a mouse model of ventilator-induced lung injury / K. Vaporidi, E. Vergadi, E. Kaniaris, M. Hatziapostolou, E. Lagoudaki et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2012. – Vol. 303. – L199–L207.

242. Lambrecht, B. N. Lung dendritic cells in respiratory viral infection and asthma: from protection to immunopathology / B. N. Lambrecht, H. Hammad // *Annual Review of Immunology*. – 2012. – Vol. 30. – P. 243–270.

243. Schleich, F.N. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation / F.N. Schleich, M. Manise, J. Sele, M. Henket, L. Seidel // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2013. – Vol. 13. – P. 11–15.

244. Barnes, P.J. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.J. Barnes // *Clinics in chest medicine*. – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 71–86.

245. Hancox, R.J. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum / R.J. Hancox, D.C. Cowan, R.E. Aldridge, J.O. Cowan, R. Palmay // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17 (3). – P. 461–466.

246. Cui, Z. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis / Z. Cui, Y. Zhou, H. Li, Y. Zhang, S. Zhang // *BMC Microbiology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 276.

247. Smithabc, D.J. Elevated metal concentrations in the CF airway correlate with cellular injury and disease severity / D.J. Smithabc, G.J. Andersonbc, S.C. Bellabd, D.W. Reidabc // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2014. – Vol. 13(3). – P. 289–295.

248. Chen, Y. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome / Y. Chen, W. Liang, S. Yang, N. Wu, H. Gao // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381(9881). – P. 1916–1925.

249. Miao, X.Y. Distribution of major pathogens from sputum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review / X.Y. Miao, X.B. Ji, H.W. Lu, J.W. Yang, J.F. Xu // *Chin Med J*. – 2015. – Vol. 128(20). – P. 2792–2797.

250. Ngo A. H. Tumors and tumorlike conditions of the large airways / A.H. Ngo, C.M. Walker, J.H. Chung, J.E. Takasugi // *American Journal of Roentgenology*. – 2013. – Vol. 201. P. 301–313.

251. Kawamura, H. Long-term results of curative intraluminal high dose rate brachytherapy for endobronchial carcinoma / H. Kawamura, T. Ebara, H. Katoh, T. Tamaki, H. Ishikawa et al. // *Radiation Oncology*. – 2012. – Vol. 7. P. 112–115.

252. Dragonieri, S. Markers of airway inflammation in pulmonary diseases assessed by induced sputum / S. Dragonieri, O. Tongoussouva, A. Zanini, A. Imperatori, A. Spanevello // *Archives Chest Disease*. – 2009. – Vol 71(3). – P. 119–121.

253. Sikkeland, L.B. Inflammation in induced sputum after aluminium oxide exposure: an experimental chamber study / L.B. Sikkeland, N.E. Alexis, R.C. Fry, E. Martin, T.E. Danielsen // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46. – P. OA2914.

254. Hastie, A.T. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort / A.T.

Hastie, F.J. Martinez, J.L. Curtis, C. Doerschuke, N.N. Hansel et al. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 5 (12). – P. 956–967.

255. Rabe, K. Reduction in airway eosinophils in patients with COPD treated with roflumilast for 16 weeks: a double-blind, parallel-group, randomized, placebo-controlled biopsy trial / K. Rabe, M. Saetta, H. Watz, S. Baraldo, G. Hanauer, et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 195. – A7569.

256. Moore, W.C. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis / W.C. Moore, A.T. Hastie, X. Li, W.W. Busse, N.N. Jarjour et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133(6). – P. 1557–1563.

257. Chaudhuria, R. Effects of a FLAP inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils / R. Chaudhuria, V. Norrisb, K. Kellyc, C.Q. Zhud, C. Amberye et al. // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 62–69.

258. Chmielab, J.F. Use of ibuprofen to assess inflammatory biomarkers in induced sputum: Implications for clinical trials in cystic fibrosis / J.F. Chmielab, M.W. Konstanab, F.J. Accursoc, J. Lympd, N. Mayer-Hamblette et al. // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2015. – Vol. 14 (6). – P. 720–726.

259. Angelis, N. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / N. Angelis, K. Porpodis, P. Zarogoulidis, D. Spyratos, I. Kioumis et al. // *J Thorac Dis*. – 2014. – Vol. 6(1). – P. S167–S172.

260. Chuquimia, O. D. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth / O.D. Chuquimia, D.H. Petursdottir, N. Periolo, C. Fernandez // *Immun*. – 2013. – Vol. 81(1). – P. 381–389.

261. Dewhurst, J. A. Characterisation of lung macrophage subpopulations in COPD patients and controls / J. A. Dewhurst, S. Lea, E. Hardaker, J.V. Dungwa, A.K. Ravi et al. // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 7143.

262. Chiu, C. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs / C. Chiu, P.J. Openshaw // *Nature Immunology*. – 2015. – Vol. 16. P. 18–26.
263. Berenson, C. S. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease / C. S. Berenson, R.L. Kruzel, E. Eberhardt, S. Sethi // *J Infect Dis*. – 2013. – Vol. 208(12). – P. 2036–2045.
264. Copenhaver, A.M. Alveolar macrophages and neutrophils are the primary reservoirs for legionella pneumophila and mediate cytosolic surveillance of type IV secretion / A.M. Copenhaver, C.N. Casson, H.T. Nguyen, T.C. Fung, M.M. Duda, et al. // *Infect Immun*. – 2014. – Vol. 82(10). – P. 4325–4336.
265. Bhattacharya, J. Macrophage–epithelial interactions in pulmonary alveoli / J. Bhattacharya, K. Westphalen // *Semin Immunopathol*. – 2016. – Vol. 38(4). – P. 461–469.
266. Juarez, E. Differential expression of Toll–like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes / E. Juarez, C. Nunez, E. Sada, J.J. Ellner, S.K. Schwander et al. // *Respir Res*. – 2010. – Vol. 11(1). – P. 2–15.
267. Gordon, S.B. The alveolar microenvironment of patients infected with human immunodeficiency virus does not modify alveolar macrophage interactions with streptococcus pneumonia / S.B. Gordon, R.T. Jagoe, E.R. Jarman, J.C. North, A. Pridmore et al. // *Clin Vaccine Immunol*. – 2013. – Vol. 20(6). – P. 882–891.
268. Chen, S. Immunoproteasome dysfunction augments alternative polarization of alveolar macrophages / S. Chen, I.E. Kammerl, O. Vasyka, T. Baumann, Y. Yu et al. // *Cell Death Differ*. – 2016. – Vol. 23(6). – P. 1026–1037.
269. Mizutani, N. Interleukin–33 and alveolar macrophages contribute to the mechanisms underlying the exacerbation of IgE–mediated airway inflammation and remodelling in mice / N. Mizutani, T. Nabe, S. Yoshino // *Immunology*. – 2013. – Vol. 139(2). – P. 205–218.
270. Laidlaw, B.J. Cooperativity between cd8+ t cells, non–neutralizing antibodies, and alveolar macrophages is important for heterosubtypic influenza virus immunity / B.J. Laidlaw, V. Decman, M.A. Ali, M.C. Abt, A.I. Wolf et al. // *PLoS Pathog*. – 2013. – Vol. 9(3). – P. e1003207.

271. Wehrmann, F. T cells protect against LPS-induced lung injury / F. Wehrmann, J.C. Lavelle, C.B. Collins, A.N. Tinega, J.M. Thurman et al. // *J Leukoc Biol.* – 2016. – Vol. 99(2). – P. 373–386.

272. Zucca, E. Evaluation of amniotic mesenchymal cell derivatives on cytokine production in equine alveolar macrophages: an in vitro approach to lung inflammation / E. Zucca, E. Corsini, V. Galbiati, A. Lange–Consiglio, F. Ferrucci et al. // *Stem Cell Res Ther.* – 2016. – № 7. – P. 137.

273. Vlahos, R. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease / R. Vlahos, S. Bozinovski // *Front Immunol.* – 2014. – № 5. – P. 435.

274. Saini, A. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on apoptosis induced by *Streptococcus pneumoniae* in alveolar macrophages / A. Saini, K. Harjai, S. Chhibber // *Indian J Med Res.* – 2013. – Vol. 137(6). – P. 1193–1198.

275. Jakubzick, C.V. Can alveolar macrophages made from stem cells achieve functional rescue of lung diseases? / C.V. Jakubzick, D. Warburton // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 193(11). P. 1187–8.

276. Mathie, S.A. Alveolar macrophages are sentinels of murine pulmonary homeostasis following inhaled antigen challenge / S.A. Mathie, K.L. Dixon, S.A. Walker, V. Tyrrell, M. Mondhe et al. // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70(1). P. 80–89.

277. Chandra, H. Alveolar macrophage innate response to mycobacterium immunogenum, the etiological agent of hypersensitivity pneumonitis: role of JNK and p38 MAPK pathways / H. Chandra, E. Yadav, J.S. Yadav // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12). – P. e83172.

278. Duan W. Control of regulatory t cells and airway tolerance by lung macrophages and dendritic cells / W. Duan, M. Croft // *Ann Am Thorac Soc.* – 2014. – № 11(Suppl 5). – S306–S313.

279. Khalaf, R.M. Mechanisms of corticosteroid insensitivity in COPD alveolar macrophages exposed to NTHi / R.M. Khalaf, S.R. Lea, H.J. Metcalfe, D. Singh // *Respir Res.* – 2017. – № 18. – P. 61.

280. Aberdein, J.D. Alveolar macrophages in pulmonary host defence – the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing / J.D.

Aberdein, J. Cole, M.A. Bewley, H.M. Marriott, D.H. Dockrell // Clin Exp Immunol. – 2013. – Vol. 174(2). – P. 193–202.

281. De la Rua, N.M. CD4+ T-Cell-Independent secondary immune responses to pneumocystis pneumonia / N.M. de la Rua, D.R. Samuelson, T.P. Charles, D.A. Welsh, J.E. Shellito // Front Immunol. – 2016. – № 7. – P. 178.

282. Rana, J.S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women / J.S. Rana, M.A. Mittleman, J. Sheikh, F.B. Hu, J.E. Manson et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27 (10). – P. 2478–2484.

283. Alonso-Moran, E. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country / E. Alonso-Moran, J.F. Orueta, J.I. Esteban, J.M. Axpe, M.M. Gonzalez et al. // BMC Public Health. – 2014. – № 14. – P. 1059.

284. Zaigham, S. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes / S. Zaigham, P.M. Nilsson, P. Wollmer, G. Engstrom // BMC Pulm Med. – 2016. – № 16. – P. 75.

285. Hu, R. Complement C5a exacerbates acute lung injury induced through autophagy-mediated alveolar macrophage apoptosis / R. Hu, Z.F. Chen, J. Yan, Q. Li, Y. Huang // Cell Death Dis. – 2014. – Vol. 5(7). – P. e1330.

286. Epigenetic modifiers reduce inflammation and modulate macrophage phenotype during endotoxemia-induced acute lung injury / J. Thangavel, S. Samanta, S. Rajasingh, B. Barani, Y.T. Xuan et al. // J Cell Sci. – 2015. – Vol. 128(16). – P. 3094–3105.

287. Boorsma, C.E. Macrophage heterogeneity in respiratory diseases / C.E. Boorsma, C. Draijer, B.N. Melgert // Mediators Inflamm. – 2013; Article ID 769214. – 19 p.

288. Freudenberg, M.A. Time course of cellular distribution of endotoxin in liver, lungs and kidneys of rats / M.A. Freudenberg, N. Freudenberg, C. Galanos // Br J Exp Pathol. – 1982. – Vol. 63(1). – P. 56–65.

289. Yasuko, A. Inhibition of elastase–pulmonary emphysema in dominant–negative mafb transgenic mice / A. Yasuko, S. Yoko, A. Shuichi, I. Sumito, K. Tomomi, et al. // *Int J Biol Sci.* – 2014. – Vol. 10(8). – P. 882–894.

290. Sarker, R.S. Coactivator–associated arginine methyltransferase–1 function in alveolar epithelial senescence and elastase–induced emphysema susceptibility / R.S. Sarker, G. Schuster, A. Bohla, K. Mutze, G. Burgstaller et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2015. – Vol. 53(6). – P. 769–781.

291. Ignacio, B. Efficacy of alpha1–antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema / B. Ignacio, L. Beatriz, F. de Serres // *Orphanet J Rare Dis.* – 2011. – № 6. – P. 14.

292. Volchkov, V.A. Dynamics of structural parameters and accumulation of collagen fibrils in rat lung after inhalations of surfactant–bl at various terms of bleomycin–induced alveolitis / V.A. Volchkov, V.F. Dubrovskaya, A.A. Valkovich, O.V. Klestova, V.A. Serzhanina et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2016. – Vol. 161(4). – P. 465–467.

293. Mayadas, T.N. The multifaceted functions of neutrophils / T.N. Mayadas, X. Cullere, C.A. Lowell // *Annu Rev Pathol.* – 2014. – № 9. – P. 181–218.

294. Aggarwal, N.R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution / N.R. Aggarwal, L.S. King, F.R. D'Alessio // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2014. – Vol. 306(8). – L709–L725.

295. Kinney, G.L. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease / G.L. Kinney, J.L. Black–Shinn, E.S. Wan, B. Make, E. Regan // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37(2). – P. 389–395.

296. Ehrlich, S.F. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer / S.F. Ehrlich, C.P. Quesenberry, S.K. Van Den Eeden, J. Shan, A. Ferrara // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33(1). – P. 55–60.

297. Wannamethee, S.G. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation /

S.G.Wannamethee, A.G.Shaper, A. Rumley, N. Sattar, P.H. Whincup et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 1990–1996.

298. Huang, J. Neutrophils in type 1 diabetes / J. Huang, Y. Xiao, A. Xu, Z. Zhou // *Diabetes Investig*. – 2016. – Vol. 7(5). – P. 652–663.

299. Gupta, S. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases / S. Gupta, M.J. Kaplan // *Nat Rev Nephrol*. – 2016. – Vol. 12(7). – P. 402–413.

300. Scully, I.L. Neutrophil killing of *Staphylococcus aureus* in diabetes, obesity and metabolic syndrome: a prospective cellular surveillance study / I.L. Scully, L.K. McNeil, S. Pathirana, C.L. Singer, Y. Liu et al. // *Diabetol Metab Syndr*. – 2017. – № 9. P. 76–79.

301. Boehme, J.D. Morphological and functional alterations of alveolar macrophages in a murine model of chronic inflammatory lung disease / J.D. Boehme, S. Pietkiewicz, I. Lavrik, A. Jeron, D. Bruder // *Lung*. – 2015. – Vol. 193(6). P. 947–953.

302. Rimmele, T. Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study / T. Rimmele, A.M. Kaynar, J.N. McLaughlin, J.V. Bishop et al. // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17(2). – R59.

303. Mocsai, A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond / A. Mocsai // *J Exp Med*. – 2013. – Vol. 210(7). – P. 1283–1299.

304. Camp, J.V. Lower respiratory tract infection of the ferret by 2009 pandemic influenza A virus triggers biphasic, systemic, and local recruitment of neutrophils / J.V. Camp, U. Bagci, Y.K. Chu, B. Squier et al. // *J Virol*. – 2015. – Vol. 89(17). – P. 8733–8748.

305. Camp, J.V. A role for neutrophils in viral respiratory disease / J.V. Camp, C.B. Jonsson // *Front Immunol*. – 2017. – № 8. – P. 550.

306. Koga, H. Inhibition of neutrophil elastase attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of secondary allergen challenge: neutrophil elastase inhibition attenuates allergic airway responses / H. Koga,

N. Miyahara, Y. Fuchimoto, G. Ikeda, K. Waseda, et al. // *Respir Res.* – 2013. – Vol. 14(1). – P. 8.

307. Dickinson, J.D. IL13 activates autophagy to regulate secretion in airway epithelial cells / J.D. Dickinson, Y. Alevy, N.P. Malvin, K.K. Patel, S.P. Gunsten, et al. // *Autophagy.* – 2016. – Vol. 12(2). P. 397–409.

308. Heron, M. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung / M. Heron, J.C. Grutters, K.M. ten Dam–Molenkamp, D. Hijdra, A. van Heugten–Roeling // *Clin Exp Immunol.* – 2012. – Vol. 167(3). P. 523–531.

309. Leaker, B.R. Bronchoabsorption; a novel bronchoscopic technique to improve biomarker sampling of the airway / B.R. Leaker, G.C. Nicholson, F.Y. Ali, N. Daudi, B.J. O'Connor et al. // *Respir Res.* – 2015. – Vol. 16(1). – P. 102.

310. Zaidi, S.R. Single use and conventional bronchoscopes for Broncho alveolar lavage (BAL) in research: a comparative study (NCT 02515591) / S.R. Zaidi, A.M. Collins, E. Mitsi, J. Reine, K. Davies et al. // *BMC Pulm Med.* – 2017. – Vol. 17. – P. 83.

311. Hamouda, S. Flexible bronchoscopy contribution in the approach of diagnosis and treatment of children's respiratory diseases: the experience of a unique pediatric unit in Tunisia / S. Hamouda, A. Oueslati, I. Belhadj, F. Khalsi, F. Tinsa, et al. // *Afr Health Sci.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 51–60.

312. Kebbe, J. Interstitial lung disease: the diagnostic role of bronchoscopy / J. Kebbe, T. Abdo // *J Thorac Dis.* – 2017. – № 9 (Suppl 10). – S996–S1010.

313. Denner, D.R. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchialmicrobiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways / D.R. Denner, N. Sangwan, J.B. Becker, D.K. Hogarth, J. Oldham et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137(5). – P. 1398–1405.

314. Kneidinger, N. Storage of bronchoalveolar lavage fluid and accuracy of microbiologic diagnostics in the ICU: a prospective observational study / N. Kneidinger, J. Warszawska, P. Schenk, V. Fuhrmann, A. Bojic et al. // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17(4). – R135.

315. Radha, S. Diagnostic utility of bronchoalveolar lavage / S. Radha, T. Afroz, S. Prasad, N. Ravindra // *J Cytol.* – 2014. – Vol. 31(3). P. 136–138.
316. Drent M. *Eur. Resp. Monograph.* – F.: Huddersfield, 2000. – P. 63
317. Craig, V.J. Mononuclear phagocytes and airway epithelial cells: novel sources of matrix metalloproteinase-8 (mmp-8) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / V.J. Craig, F. Polverino, M.E. Laucho-Contreras, Y. Shi, Y. Liu et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(5). – P. e97485.
318. Shen, Y. Diagnostic performance of bronchoalveolar lavage fluid cd4/cd8 ratio for sarcoidosis: a meta-analysis / Y. Shen, C. Pang, Y. Wu, D. Li, C. Wan, et al. // *EBioMedicine.* – 2016. – № 8. P. 302–308.
319. Leroy, P. Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation / P. Leroy, A. Tham, H. Wong, R. Tenney, C. Chen // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(6). – P. e0127283.
320. Evans, C.M. Idiopathic pulmonary fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways / C.M. Evans, T.E. Fingerlin, M.I. Schwarz, D. Lynch, J. Kurche et al. // *Physiol Rev.* – 2016. – Vol. 96(4). – P. 1567–1591.
321. Lin, C.H. Functional phenotype and its correlation with therapeutic response and inflammatory type of bronchoalveolar lavage fluid in feline lower airway disease / C.H. Lin, H.D. Wu, J.J. Lee, C.H. Liu // *J Vet Intern Med.* – 2015. – Vol. 29(1). – P. 88–96.
322. Yamaya, Y. Bronchoalveolar lavage fluid and serum canine surfactant protein a concentrations in dogs with chronic cough by bronchial and interstitial lung diseases / Y. Yamaya, K. Suzuki, T. Watari, R. Asano // *J Med Sci.* – 2014. – Vol. 76(4). P. 593–596.
323. Pueyo, N. Common genetic variants of surfactant protein-D (SP-D) are associated with type 2 diabetes / N. Pueyo, F.J. Ortega, J.M. Mercader, J.M. Moreno-Navarrete, M. Sabater, et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(4). – P. e60468.
324. Rezaei, S. Endurance exercise training decreased serum levels of surfactant protein D and improved aerobic fitness of obese women with type 2 diabetes // S.

Rezaei, M.M. Shamsi, M. Mahdavi, A. Jamali, J. Prestes et al. // *Diabetol Metab Syndr.* – 2017. – № 9. P. 74.

325. El-Gendy, N. Delivery and performance of surfactant replacement therapies to treat pulmonary disorders / N. El-Gendy, A. Kaviratna, C. Berkland, P. Dhar / *Ther Deliv.* – 2013. Vol. 4(8). – P. 951-80.

326. Banaschewski, B.H. Antimicrobial and biophysical properties of surfactant supplemented with an antimicrobial peptide for treatment of bacterial pneumonia / B.H. Banaschewski, E.A. Veldhuizen, E. Keating, H.P. Haagsman, Y. Zuo, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59(6). – P. 3075–3083.

327. Ishii, K. Induction of virulence gene expression in staphylococcus aureus by pulmonary surfactant / K. Ishii, T. Adachi, J. Yasukawa, Y. Suzuki, H. Hamamoto et al. // *Infect Immun.* – 2014. – Vol. 82(4). – P. 1500–1510.

328. Ernst, A. Adult bronchoscopy training: current state and suggestions for the future: CHEST expert panel report / A. Ernst, M. Wahidi, C.A. Read, J.D. Buckley, D.J. Addrizzo-Harris, et al. // *Chest.* – 2015. – Vol. 148(2). – P. 321–332.

329. Guidry, C.A. Influence of bronchoscopy on the diagnosis of and outcomes from ventilator-associated pneumonia / C.A. Guidry, M.U. Mallicote, R.T. Petroze, T. Hranjec, L. H. Rosenberger et al. // *Surg Infect.* – 2014. – Vol. 15(5). – P. 527–532.

330. Whitney, D.H. Derivation of a bronchial genomic classifier for lung cancer in a prospective study of patients undergoing diagnostic bronchoscopy / D.H. Whitney, M.R. Elashoff, K. Porta-Smith, A.C. Gower, A. Vachani et al. // *BMC Med Genomics.* – 2015. – № 8. – P. 18.

331. Simon, M. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy – a prospective randomised trial / M. Simon, S. Braune, D. Frings, A.K. Wiontzek, H. Klose et al. // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 712.

332. Kato, H. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital / H. Kato, J. Usuda, T. Okunaka et al. // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38(5). P. 371–5.

333. Wisnivesky, J.P. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines / J.P. Wisnivesky, R.C. Yung, P.N. Mathur, J.J. Zulueta et al. // Chest – 2013. – Vol. 143 (Suppl. 5). P. 263–77.

334. Tutku, S. The role bronchoscopy in the diagnosis of airway disease in children / S. Tutku // J Thorac Dis. – 2016. – Vol. 8(11). – P. 3420–3426.

335. Keshishyan, S. Infections causing central airway obstruction: role of bronchoscopy in diagnosis and management / S. Keshishyan, L. DeLorenzo, K. Hammoud, A. Avagyan, H. Assallum et al. / J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9(6). P. 1707–1724.

336. Leung, C. Year in review 2013: Lung cancer, respiratory infections, tuberculosis, cystic fibrosis, pleural diseases, bronchoscopic intervention and imaging / C. Leung, J.M. Porcel, K. Takahashi, M.I. Restrepo, P. Lee et al. / Respirology. – 2014. – Vol. 19(3). – P. 448–460.

337. Folch, E.E. Design of a prospective, multicenter, global, cohort study of electromagnetic navigation bronchoscopy / E.E. Folch, M.R. Bowling, T.R. Gildea, K.L. Hood, S.D. Murgu et al. // BMC Pulm Med. – 2016. – № 16. – P. 60.

338. Ojoo, J.C. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study / J.C. Ojoo, C.F. Everett, S.A. Mulrennan, S. Faruqi, J.A. Kastelik et al. // Cough. – 2013. – № 9. P. 2.

339. Zhang, Z. Case report: pulmonary papillomatosis in a patient presenting with cough and hemoptysis / Z. Zhang, M. Chang, L.M. Moreta-Sainz // Perm J. – 2015. – Vol. 19(3). P. e125–e127.

340. Stolz, D. A randomized, placebo-controlled trial of bronchodilators for bronchoscopy in patients with COPD / D. Stolz, V. Pollak, P.N. Chhajed, C. Gysin, E. Pflimlin, M. Tamm // Chest. – 2007. – Vol. 131(3). – P. 765–772.

341. Gibbs, J. D. Optimal procedure planning and guidance system for peripheral bronchoscopy / J. D. Gibbs, M.W. Graham, R. Bascom, D.C. Cornish, R. Khare et al. // IEEE Trans Biomed Eng. – 2014. – Vol. 61(3). – P. 638–657.

342. Paradis, T.J. The role of bronchoscopy in the diagnosis of airway disease / T.J. Paradis, J. Dixon, B.H. Tieu // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8(12). – P. 3826–3837.
343. Ong, P.G. Recent advances in diagnostic bronchoscopy / P.G. Ong, L.G. Debiante, R.F. Casal // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8(12). – P. 3808–3817.
344. Pini, L. Central airways remodeling in COPD patients / L. Pini, V. Pinelli, D. Modina, M. Bezzi, L. Tiberio et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – № 9. – P. 927–933.
345. Trosini-Desert, V. Bronchial endoscopic ultrasound elastography: preliminary feasibility data / V. Trosini-Desert, F. Jeny, L. Taillade et al. // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 477–9.
346. Oki, M. Ultrathin bronchoscopy with multimodal devices for peripheral pulmonary lesions: a randomized trial / M. Oki, H. Saka, M. Ando et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 192. – P. 468–76.
347. De Roza, M.A. Diagnosis of peripheral lung lesions via conventional flexible bronchoscopy with multiplanar planning / M.A. De Roza, K.H. Quah, C.K. Tay, W. Toh, H. Li et al. // *Pulm Med.* – 2016. – Article ID 5048961.
348. Lee, A.L. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks / A.L. Lee, R.S. Goldstein // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2015. – Vol. 10. P. 1935–1949.
349. Emilsson, O.I. Biomarkers for gastroesophageal reflux in respiratory diseases / O.I. Emilsson, P. Gislason, A.C. Olin, C. Janson, I. Olafsson // *Gastroenterol Res Pract.* – 2013. – Article ID 148086.
350. Pillai, D.K. Directional secretomes reflect polarity-specific functions in an in vitro model of human bronchial epithelium / D.K. Pillai, B.V. Sankoorikal, E. Johnson, A.N. Seneviratne, J. Zurko et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2014. – Vol. 50(2). – P. 292–300.
351. Stijn, W. Multiplex protein profiling of bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis / W. Stijn, S.E. Verleden, B.M. Vanaudenaerde, W. Marijke, C. Doooms, et al. // *Ann Thorac Med.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. 38–45.

352. Foster, M.W. Proteomic analysis of human bronchoalveolar lavage fluid after subsegmental exposure / M.W. Foster, J.W. Thompson, L.G. Que, I.V. Yang, D.A. Schwartz et al. // *J Proteome Res.* – 2013. – Vol. 12(5). – Article ID 101128775.

353. Andreasson, S.I. Profiling inflammation and tissue injury markers in perfusate and bronchoalveolar lavage fluid during human ex vivo lung perfusion / S.I. Andreasson, D.M. Karamanou, C.S. Gillespie, F. Ozalp, T. Butt, et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol. 51(3). – P. 577–586.

354. Dubourg, G. Correlation between sputum and bronchoalveolar lavage fluid cultures / G. Dubourg, C. Abat, J.M. Rolain, D. Raoult // *J Clin Microbiol.* – 2015. – Vol. 53(3). – P. 994–996.

355. Zheng, H. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes / H. Zheng, J. Wu, Z. Jin, L.J. Yan // *Aging Dis.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 7–16.

356. Hu, J.F. Ethanol at low concentration attenuates diabetes induced lung injury in rats model / J.F. Hu, G.J. Zhang, L. Wang, P.F. Kang, J. Li et al. // *J Diabetes Res.* – 2014. – Article ID 107152.

357. Konstantinov, N.K. Respiratory failure in diabetic ketoacidosis / N.K. Konstantinov, M. Rohrscheib, E.I. Agaba, R.I. Dorin, G.H. Murata et al. // *World J Diabetes.* – 2015. – Vol. 6(8). – P. 1009–1023.

358. Ofulue, A.F. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism / A.F. Ofulue, W.M. Thurlbeck // *Am Rev Respir Dis.* – 1988. – Vol. 138(2). – P. 284–289.

359. Yamagishi, S. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)–receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications / S. Yamagishi, K. Fukami, T. Matsui // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – № 14. – Article ID 10.1186.

360. Ferreira, S.S. Insulin modulates cytokine release, collagen and mucus secretion in lung remodeling of allergic diabetic mice / S.S. Ferreira, F.B. Nunes, F.B. Casagrande, J.O. Martins // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 633.

361. Sundar, I.K. Circadian molecular clock in lung pathophysiology / I.K. Sundar, H. Yao, M.T. Sellix, I. Rahman / *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2015. – Vol. 309(10). – L1056–L1075.
362. Jagadapillai, R. Diabetic microvascular disease and pulmonary fibrosis: the contribution of platelets and systemic inflammation / R. Jagadapillai, M.J. Rane, X. Lin, A.M. Roberts, G.W. Hoyle et al. // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17(11). – P. 1853.
363. Foster, D.J. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression / D.J. Foster, P. Ravikumar, D.J. Bellotto, R.H. Unger, C.W. Hsia // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2010. – Vol. 298(3). – L392–L403.
364. Davey, G.C. Mesenchymal stem cell–based treatment for microvascular and secondary complications of diabetes mellitus / G.C. Davey, S.B. Patil, A. O’Loughlin, T. O’Brien // *Front Endocrinol*. – 2014. – № 5. – P. 86.
365. Oyenih, A.B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy / A.B. Oyenih, A.O. Ayeleso, E. Mukwevho, B. Masola // *Biomed Res Int*. – 2015. – Article ID 515042.
366. Lu, S. Oxidative stress increases pulmonary vascular permeability in diabetic rats through activation of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) channels / S. Lu, L. Xiang, J.S. Clemmer, P.N. Mittwede, R.L. Hester // *Microcirculation*. – 2014. – Vol. 21(8). – P. 754–760.
367. Suki, B. Lung parenchymal mechanics / B. Suki, D. Stamenovic, R. Hubmayr // *Compr Physiol*. – 2011. – Vol. 1(3). – P. 1317–1351.
368. Rajasekar, P. Epigenetic changes in endothelial progenitors as a possible cellular basis for glycemic memory in diabetic vascular complications / P. Rajasekar, C.L. O’Neill, L. Eeles, A. W. Stitt, R.J. Medina // *J Diabetes Res*. – 2015. – Article ID 436879.
369. Oh, I.H. The association of normal range glyated hemoglobin with restrictivelung pattern in the general population / I.H. Oh, J.H. Park, C. Lee, J.S. Park // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(2). – P. e0117725.
370. Daghigh, F. Genistein preserves the lungs of ovariectomized diabetic rats: addition to apoptotic and inflammatory markers in the lung / F. Daghigh, A.

Alihemmati, P. Karimi, P. Habibi, N. Ahmadiasl // Iran J Basic Med Sci. – 2017. – Vol. 20(12). – P. 1312–1317.

371. Petta, A.D. Insulin modulates inflammatory and repair responses to elastase–induced emphysema in diabetic rats / A.D. Petta, K.V. Greco, E.O. Castro, F. Lopes, M.A. Martins // Int J Exp Pathol. – 2011. – Vol. 92(6). – P. 392–399.

372. Tilley, A.E. Cilia dysfunction in lung disease / A.E. Tilley, M.S. Walters, R. Shaykhiev, R.G. Crystal // Annu Rev Physiol. – 2015. – Vol. 77. – P. 379–406.

373. Sears, P.R. Continuous mucociliary transport by primary human airway epithelial cells in vitro / P.R. Sears, W.N. Yin, L.E. Ostrowski // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2015. – Vol. 309(2). – L99–L108.

374. Ghosh, A. Airway hydration and COPD / A. Ghosh, R.C. Boucher, R. Tarran // Cell Mol Life Sci. – 2015. – Vol. 72(19). – P. 3637–3652.

375. Carvalho-Oliveira, R. Chemical composition modulates the adverse effects of particles on the mucociliary epithelium / R. Carvalho-Oliveira, R.C. Pires-Neto, J. Bustillos, M. Macchione, M. Dolhnikoff, et al. // Clinics. – 2015. – Vol. 70(10). – P. 706–713.

376. Anderson, W.H. The Relationship of mucus concentration (hydration) to mucus osmotic pressure and transport in chronic bronchitis / W.H. Anderson, R.D. Coakley, B. Button, A. G. Henderson, K. L. Zeman, et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – Vol. 192(2). – P. 182–190.

377. Dahlquist, G. Environmental factors and type 1 diabetes / G. Dahlquist // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (1). – P. 180–181.

378. Kumar, A. Postural variation of pulmonary diffusing capacity as a marker of lung microangiopathy in Indian patients with type 2 diabetes mellitus / A. Kumar, G. Bade, A. Trivedi, V.P. Jyotsna, A. Talwar // Indian J Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 20(2). – P. 238–244.

379. Saidullah, B. Onset of diabetes modulates the airway smooth muscle reactivity of guinea pigs: role of epithelial mediators / B. Saidullah, K. Muralidhar, M. Fahim // J Smooth Muscle Res. – 2014. – № 50. – P. 29–38.

380. Yaghi, A. Airway epithelial cell cilia and obstructive lung disease / A. Yaghi, M.B. Dolovich // *Cells*. – 2016. – Vol. 5(4). – P 40.

381. Siller, S.S. Chibby functions to preserve normal ciliary morphology through the regulation of intraflagellar transport in airway ciliated cells / S.S. Siller, M.C. Burke, F.Q. Li, K.I. Takemaru // *Cell Cycle*. – 2015. – Vol. 14(19). – P. 3163–3172.

382. Jain, R. Temporal relationship between primary and motile ciliogenesis in airway epithelial cells / R. Jain, J. Pan, J.A. Driscoll, J.W. Wisner, T. Huang // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2010. – Vol. 43(6). – P. 731–739.

383. Gilley, S.K. Deletion of airway cilia results in noninflammatory bronchiectasis and hyperreactive airways / S.K. Gilley, A.E. Stenbit, R.C. Pasek, K.M. Sas, S.L. Steele // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2014. – Vol. 306(2). – P. L162–L169.

384. Francis, R. Ex vivo method for high resolution imaging of cilia motility in rodent airway epithelia / R. Francis, C. Lo // *J Vis Exp*. – 2013. – Vol. 78. – P. 50343.

385. Walentek, P. What we can learn from a tadpole about ciliopathies and airway diseases – using systems biology in xenopus to study cilia and mucociliary epithelia / P. Walentek, I.K. Quigley // *Genesis*. – 2017. – Vol. 55(1–2). – Article ID 10.1002.

386. Vladar, E.K. Observing planar cell polarity in multiciliated mouse airway epithelial cells / E.K. Vladar, Y.L. Lee, T. Stearns, J.D. Axelrod // *Methods Cell Biol*. – 2015. – Vol. 127. – P. 37–54.

387. Sears, P.R. Human airway ciliary dynamics / P.R. Sears, K. Thompson, M.R. Knowles, C.W. Davis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2013. – Vol. 304(3). – L170–L183.

388. Shah, A.S. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory / A.S. Shah, Y. Ben-Shahar, T.O. Moninger, J.N. Kline, M.J. Welsh // *Science*. – 2009. – Vol. 325(5944). – P. 1131–1134.

389. Ikegami, K. Tubulin polyglutamylation is essential for airway ciliary function through the regulation of beating asymmetry / K. Ikegami, S. Sato, K.

Nakamura, L.E. Ostrowski, M. Setou // *Proc Natl Acad Sci.* – 2010. – Vol. 107(23). – P. 10490–10495.

390. McKenzie, C.W. Enhanced response to pulmonary *Streptococcus pneumoniae* infection is associated with primary ciliary dyskinesia in mice lacking *Pcdp1* and *Spf2* / C.W. McKenzie, J.M. Klonoski, T. Maier, G. Trujillo, P.F. Vitiello et al. // *Cilia.* – 2013. – № 2. – P. 18.

391. Dvorak, A. Do airway epithelium air–liquid cultures represent the in vivo airway epithelium transcriptome? / A. Dvorak, A.E. Tilley, R. Shaykhiev, R. Wang, R.G. Crystal // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2011. – Vol. 44(4). – P. 465–473.

392. Brown, J.M. Cilia and diseases / J.M. Brown, G.B. Witman // *Bioscience.* – 2014. – Vol. 64(12). – P. 1126–1137.

393. Lobo, J. Primary ciliary dyskinesia / J. Lobo, M.A. Zariwala, P.G. Noone // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 36(2). – P. 169–179.

394. Madhivanan, K. Ciliopathies: the trafficking connection / K. Madhivanan, R.C. Aguilar // *Traffic.* – 2014. – Vol. 15(10). – P. 1031–1056.

395. Yonker, L.M. Development of a primary human co–culture model of inflamed airway mucosa / L.M. Yonker, H. Mou, K. Chu, M.A. Pazos, H. Leung, et al. // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 81–82.

396. Pitocco, D. The diabetic lung – a new target organ? / D. Pitocco, L. Fusco, E.G. Conte, F. Zaccardi, C. Condoluci et al. // *Rev Diabet Stud.* – 2012. – Spring. – Vol. 9(1). – P. 23–35.

397. Kahnert, K. Transfer factor for carbon monoxide in patients with COPD and diabetes: results from the German COSYCONET cohort / K. Kahnert, T. Lucke, F. Biertz, A. Lechner, H. Watz et al. // *Respir Res.* – 2017. – Vol. 18. – P. 14.

398. Fernandez–Real, J.M. Circulating surfactant protein A (SP–A), a marker of lung injury, is associated with insulin resistance / J.M. Fernandez–Real, B. Chico, M. Shiratori, Y. Nara, H. Takahashi et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31(5). – P. 958–963.

399. Fernandez–Real, J.M. Surfactant protein D, a marker of lung innate immunity, is positively associated with insulin sensitivity / J.M. Fernandez–Real, S.

Valdes, M. Manco, B. Chico, P. Botas et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33(4). – P. 847–853.

400. Kasper, J.Y. Pulmonary surfactant augments cytotoxicity of silica nanoparticles: Studies on an in vitro air–blood barrier model / J.Y. Kasper, L. Feiden, M.I. Hermanns, C. Bantz, M. Maskos et al. // *Beilstein J Nanotechnol.* – 2015. – № 6. P. 517–528.

401. Cerrada, A. Human decidua–derived mesenchymal stem cells differentiate into functional alveolar type ii–like cells that synthesize and secrete pulmonary surfactant complexes / A. Cerrada, P. Torre, J. Grande, T. Haller, A.I. Flores et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(10). – P. e110195.

402. Schleh, C. Pulmonary surfactant is indispensable in order to simulate the in vivo situation / C. Schleh, W.G. Kreyling, C.M. Lehr // *Part Fibre Toxicol.* – 2013. – № 10. – P. 6–10.

403. Hsia, C.W. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange / C.W. Hsia, D. M. Hyde, E.R. Weibel // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 6(2). – P. 827–895.

404. Papaioannou, A.I. Serum levels of surfactant proteins in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema / A.I. Papaioannou, K. Kostikas, E.D. Manali, G. Papadaki, A. Roussou et al. // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(6). – P. e0157789.

405. Cereda, M. Imaging the interaction of atelectasis and overdistention in surfactant depleted lungs / M. Cereda, K. Emami, Y. Xin, S. Kadlecsek, N.N. Kuzma et al. // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41(2). – P. 527–535.

406. Puntorieri, V. The effects of exogenous surfactant administration on ventilation–induced inflammation in mouse models of lung injury / V. Puntorieri, J.Q. Hiansen, L.A. McCaig, L.J. Yao, R. Veldhuizen et al. // *BMC Pulm Med.* – 2013. – № 13. – P. 67.

407. Schwameis, R. Effect of pulmonary surfactant on antimicrobial activity in vitro / R. Schwameis, Z. Erdogan–Yildirim, M. Manafi, M. A. Zeitlinger, S. Strommer, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57(10). P. 5151–5154.

408. Sweet, D.G. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome / D.G. Sweet, M.A. Turner, Z. Stranak, R. Plavka, P. Clarke et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2017. – Vol. 102(6). – F497–F503.

409. Lin, S. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1) specifically interacts with phospholipid transfer protein StarD10 to facilitate surfactant phospholipid trafficking in alveolar type ii cells / S. Lin, M. Ikegami, C. Moon, A.P. Naren, J.M. Shannon // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290(30). – P. 18559–18574.

410. Whitsett, J.A. Alveolar development and disease / J.A. Whitsett, T.E. Weaver // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2015. – Vol. 53(1). – P. 1–7.

411. Minh, T.D. The clinical potential of exhaled breath analysis for diabetes mellitus / T.D. Chau Minh, D.R. Blake, P.R. Galassetti // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2012. – Vol. 97(2). – P. 195–205.

412. Barnthaler, T. The role of PGE2 in alveolar epithelial and lung microvascular endothelial crosstalk / T. Barnthaler, J. Maric, W. Platzer, V. Konya et al. // *Sci Rep.* – 2017 – № 7. – Article ID 7923.

413. Mary, B.B. The Pathologist's Approach to Acute Lung Injury/ B.B. Mary // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* – 2010. – Vol. 134. – №. 5. – P. 719–727.

414. Wiegman, C. H. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. H. Wiegman, C. Michaeloudes, G. Haji, P. Narang, C.J. Clarke et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136(3). – P. 769–780.

415. Pellman, J.J. Ca²⁺ handling in isolated brain mitochondria and cultured neurons derived from the YAC128 mouse model of huntington's disease / J.J. Pellman, J. Hamilton, T. Brustovetsky, N. Brustovetsky // *J Neurochem.* – 2015. – Vol. 134(4). – P. 652–667.

416. Mellem, D. Quality saving mechanisms of mitochondria during aging in a fully time-dependent computational biophysical model / D. Mellem, F. Fischer, S. Jaspers, H. Wenck, M. Rubhausen // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. e0146973.

417. Takeuchi, A. The destiny of Ca²⁺ released by mitochondria / A. Takeuchi, B. Kim, S. Matsuoka // *J Physiol Sci.* – 2015. – Vol. 65. – P. 11–24.
418. Wang, C. Dynamic tubulation of mitochondria drives mitochondrial network formation / C. Wang, W. Du, Q.P. Su, M. Zhu, P. Feng et al. // *Cell Res.* – 2015. – Vol. 25(10). – P. 1108–1120.
419. Wu, J. Redox imbalance and mitochondrial abnormalities in the diabetic lung / J. Wu, Z. Jin, L.J. Yan // *Redox Biol.* – 2017. – № 11. – P. 51–59.
420. Gerelsaikhan, T. Secretagogues of lung surfactant increase Annexin A7 localization with ABCA3 in alveolar type II cells / T. Gerelsaikhan, X.L. Chen, A. Chander // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – Vol. 1813(12). – P. 2017–2025.
421. Picard, M. Mitochondrial morphology transitions and functions: implications for retrograde signaling? / M. Picard, O.S. Shirihai, B.J. Gentil, Y. Burelle // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2013. – Vol. 304(6). – R393–R406.
422. Cloonan, S.M. Mitochondria in lung disease / S.M. Cloonan, A.K. Choi // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126(3). – P. 809–820.
423. Roos, A.B. Elevated exhaled nitric oxide in allergen-provoked asthma is associated with airway epithelial iNOS / A.B. Roos, M. Mori, R. Gronneberg, C. Osterlund, H.E. Claesson et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(2). – P. e90018.
424. Salvemini, D. Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications / D. Salvemini, S.F. Kim, V. Mollace // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2013. – Vol. 304(7). – R473–R487.
425. Malinovschi, A. Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma / A. Malinovschi, D. Ludviksdottir, E. Tufvesson, G. Rolla, L. Bjermer et al. // *Eur Clin Respir J.* – 2015. – № 2. – Article ID 10.3402.
426. Lerner, C.A. Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lunginflammaging and COPD / C.A. Lerner, I.K. Sundar, I. Rahman // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2016. – Vol. 81(Pt B). – P. 294–306.

427. Du, Q. In vivo study of the effects of exogenous hydrogen sulfide on lung mitochondria in acute lung injury in rats / Q. Du, C. Wang, N. Zhang, G. Li, M. Zhang et al. / *BMC Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 117.

428. Hamacher–Brady, A. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy / A. Hamacher–Brady, N.R. Brady // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. – Vol. 73. – P. 775–795.

429. Zorov, D.B. Mitochondrial reactive oxygen species (ros) and ros-induced ros release / D.B. Zorov, M. Juhaszova, S.J. Sollott // *Physiol Rev.* – 2014. – Vol. 94(3). – P. 909–950.

430. Wen, R. Nanotechnology inspired tools for mitochondrial dysfunction related diseases / R. Wen, B. Banik, R.K. Pathak, A. Kumar, N. Kolishetti et al. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2016. – Vol. 99(Pt A). – P. 52–69.

431. Aravamudan, B. Mitochondria in lung diseases / B. Aravamudan, M.A. Thompson, C.M. Pabelick, Y.S. Prakash // *Expert Rev Respir Med.* – 2013. – Vol. 7(6). – P. 631–646.

432. Choe, S.C. Autophagy capacity and sub-mitochondrial heterogeneity shape Bnip3-induced mitophagy regulation of apoptosis / S.C. Choe, A. Hamacher-Brady, N.R. Brady // *Cell Commun Signal.* – 2015. – № 13. – P. 37.

433. Kim, S.J. The role of mitochondrial in mediating alveolar epithelial cell apoptosis and pulmonary fibrosis / S.J. Kim, P. Cheresch, R.P. Jablonski, D.B. Williams, D.W. Kamp // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(9). – P. 21486–21519.

434. Bruni, F. Human mitochondrial nucleases / F. Bruni, R.N. Lightowlers, Z.M. Chrzanowska-Lightowlers // *FEBS J.* – 2017. – Vol. 284(12). – P. 1767–1777.

435. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis / M. Bueno, Y.C. Lai, Y. Romero, J. Brands, C.M. St. Croix, et al. // *J Clin Invest.* – 2015. – 125(2). – P. 521–538.

436. Xu, L. The dual targeting ability of type II NAD(P)H dehydrogenases arose early in land plant evolution / L. Xu, S.R. Law, M.W. Murcha, J. Whelan, C. Carrie // *BMC Plant Biol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 100.

437. Goncalves, A.P. Mitochondrial type II NAD(P)H dehydrogenases in fungal cell death / A.P. Goncalves, A. Videira // *Microb Cell.* – 2015. – Vol. 2(3). – P. 68–73.
438. Falk, M.J. Mitochondrial disease sequence data resource (MSeqDR): A global grass-roots consortium to facilitate deposition, curation, annotation, and integrated analysis of genomic data for the mitochondrial disease clinical and research communities / M.J. Falk, L. Shen, M. Gonzalez, J. Leipzig, M.T. Lott, et. // *Al. Mol Genet Metab.* – 2015. – Vol. 114(3). – P. 388–396.
439. Shiau Ng, Y. Mitochondrial disease: genetics and management / Y. Shiau Ng, D.M. Turnbull // *J Neurol.* – 2016. – Vol. 263. – P. 179–191.
440. Chinnery P.F. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? / P.F. Chinnery // *EMBO Mol Med.* – 2015. – Vol. 7(12). – P. 1503–1512.
441. Thornton, B. Mitochondrial disease: clinical aspects, molecular mechanisms, translational science, and clinical frontiers / B. Thornton, B. Cohen, W. Copeland, B.L. Maria // *J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 29(9). – P. 1179–1207.
442. Schaefer, A.M. Endocrine disorders in mitochondrial disease / A.M. Schaefer, M. Walker, D.M. Turnbull, R.W. Taylor // *Mol Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 379(1-2). – P. 2–11.
443. Barends, M. Causes of death in adults with mitochondrial disease / M. Barends, L. Verschuren, E. Morava, V. Nesbitt, D. Turnbull et al. // *JIMD Rep.* – 2016. – Vol. 26. – P. 103–113.
444. Suarez-Rivero, J.M. Mitochondrial dynamics in mitochondrial diseases / J.M. Suarez-Rivero, M. Villanueva-Paz, P. de la Cruz-Ojeda, M. de la Mata, D. Cotan et al. // *Diseases.* – 2017. – Vol. 5(1). – Article ID 10.3390.
445. Lax, N.Z. Extensive respiratory chain defects in inhibitory interneurons in patients with mitochondrial disease / N.Z. Lax, J. Grady, A. Laude, F. Chan, P.D. Hepplewhite et al. // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2016. – Vol. 42(2). – P. 180–193.
446. Moggio, M. Mitochondrial disease heterogeneity: a prognostic challenge / M. Moggio, I. Colombo, L. Peverelli, L. Villa, R. Xhani et al. // *Acta Myol.* – 2014. – Vol. 33(2). – P. 86–93.

447. Scheibye-Knudsen, M. A novel diagnostic tool reveals mitochondrial pathology in human diseases and aging / M. Scheibye-Knudsen, K. Scheibye-Alsing, C. Canugovi, D.L. Croteau, V.A. Bohr // *Aging (Albany NY)*. – 2013. – Vol. 5(3). – P. 192–208.

448. Niyazov, D.M. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment / D.M. Niyazov, S.G. Kahler, R.E. Frye // *Mol Syndromol*. – 2016. – Vol. 7(3). – P. 122–137.

449. Khan, N.A. Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment / N.A. Khan, P. Govindaraj, A.K. Meena, K. Thangaraj // *Indian J Med Res*. – 2015. – Vol. 141(1). – P. 13–26.

450. El-Khoury, R. Engineering the alternative oxidase gene to better understand and counteract mitochondrial defects: state of the art and perspectives / R. El-Khoury, K.K. Kemppainen, E. Dufour, M. Szibor, H.T. Jacobs et al. // *Br J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171(8). – P. 2243–2249.

451. Gottlieb, R.A. Mitochondrial remodeling: rearranging, recycling, and reprogramming / R.A. Gottlieb, D. Bernstein // *Cell Calcium*. – 2016. – Vol. 60(2). – P. 88–101.

452. Nehra, S. Nanocurcumin prevents hypoxia induced stress in primary human ventricular cardiomyocytes by maintaining mitochondrial homeostasis / S. Nehra, V. Bhardwaj, L. Ganju, D. Saraswat // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(9). – P. e0139121.

453. Fuhrmann, D.C. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia / D.C. Fuhrmann, B. Brune // *Redox Biol*. – 2017. – № 12. – P. 208–215.

454. Zhou, J. Mitochondrial transplantation attenuates hypoxic pulmonary vasoconstriction / J. Zhou, J. Zhang, Y. Lu, S. Huang, R. Xiao et al. // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7(21). – P. 31284–31298.

455. Adesina, S.E. Targeting mitochondrial reactive oxygen species to modulate hypoxia-induced pulmonary hypertension / S.E. Adesina, B.Y. Kang, K.M. Bijli, J. Ma, J. Cheng et al. // *Free Radic Biol Med*. – Vol. 87. – P. 36–47.

456. Waypa, G.B. Superoxide generated at mitochondrial complex iii triggers acute responses to hypoxia in the pulmonary circulation / G.B. Waypa, J.D. Marks, R.D.

Guzy, P.T. Mungai, J.M. Schriever et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187(4). – P. 424–432.

457. Prior, S. Mitochondrial respiratory function induces endogenous hypoxia / S. Prior, A. Kim, T. Yoshihara, S. Tobita, T. Takeuchi, M. Higuchi // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(2). – P. e88911.

458. Mishra, P. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics / P. Mishra, D.C. Chan // *J Cell Biol.* – 2016. – Vol. 212(4). – P. 379–387.

459. Wang, W. Novel targets for mitochondrial medicine / W. Wang, G. Karamanlidis, R. Tian // *Sci Transl Med.* – 2016. – Vol. 8(326). – P. 326rv3.

460. Nisr, R.B. Insulin acutely improves mitochondrial function of rat and human skeletal muscle by increasing coupling efficiency of oxidative phosphorylation / R.B. Nisr, C. Affourtit // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – Vol. 1837(2). – P. 270–276.

461. Elustondo, P.A. Physical and functional association of lactate dehydrogenase (ldh) with skeletal muscle mitochondria / P.A. Elustondo, A.E. White, M.E. Hughes, K. Brebner, E. Pavlov et al. // *J Biol Chem.* – 2013. – Vol. 288(35). – P. 25309–25317.

462. Passarella, S. The mitochondrial L-lactate dehydrogenase affair / S. Passarella, G. Paventi, R. Pizzuto // *Front Neurosci.* – 2014. – № 8. – P. 407–412.

463. Chen, Y.J. Lactate metabolism is associated with mammalian mitochondria / Y.J. Chen, N.G. Mahieu, X. Huang, M. Singh, P.A. Crawford et al. // *Nat Chem Biol.* – 2016. – Vol. 12(11). – P. 937–943.

464. Kane, D. A. Lactate oxidation at the mitochondria: a lactate–malate–aspartate shuttle at work / D. A. Kane // *Front Neurosci.* – 2014. – № 8. – P. 366.

465. Acharya, A.P. Metabolic engineering of lactate dehydrogenase rescues mice from acidosis / A.P. Acharya, M. Rafi, E.C. Woods, A.B. Gardner, N. Murthy // *Sci Rep.* – 2014. – № 4. – P. 5189.

466. Lei, S. Alterations in energy/redox metabolism induced by mitochondrial and environmental toxins: a specific role for glucose–6–phosphate–dehydrogenase and the pentose phosphate pathway in paraquat toxicity / S. Lei, L.

Zavala–Flores, A. Garcia–Garcia, R. Nandakumar, Y. Huang // ACS Chem Biol. – 2014. – Vol. 9(9). – P. 2032–2048.

467. Gray, L.R. Regulation of pyruvate metabolism and human disease / L.R. Gray, S.C. Tompkins, E.B. Taylor // Cell Mol Life Sci. – 2014. – Vol. 71(14). – P. 2577–2604.

468. Lee, J.Y. Transport of pyruvate into mitochondria is involved in methylmercury toxicity / J.Y. Lee, Y. Ishida, T. Takahashi, A. Naganuma, G.W. Hwang // Sci Rep. – 2016. – № 6. – P. 215–28.

469. Abdul, K.S. Mild hypoxia in vivo regulates cardioprotective SUR2A: A role for Akt and LDH / K.S. Abdul, S. Jovanovic, Q. Du, A. Sukhodub, A. Jovanovic // Biochim Biophys Acta. – 2015. – Vol. 1852(5). – P. 709–719.

470. Kennedy, B.E. Adaptations of energy metabolism associated with increased levels of mitochondrial cholesterol in niemann–pick type C1–deficient cells / B.E. Kennedy, C.T. Madreiter, N. Vishnu, R. Malli, W.F. Graier et al. // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 289(23). – P. 16278–16289.

471. Wang, L. Effects of downregulation of microRNA–181a on H₂O₂–Induced H9c2 cell apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway / L. Wang, H. Huang, Y. Fan, B. Kong, H. Hu et al. // Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014: 960362.

472. McCommis, K.S. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions / K.S. McCommis, B.N. Finck // Biochem J. – 2015. – Vol. 466(3). – P. 443–454.

473. Borges, J. B. Zero expiratory pressure and low oxygen concentration promote heterogeneity of regional ventilation and lung densities / J.B. Borges, L. Porra, M. Pellegrini, A. Tannoia, S. Derosa et al. // Acta Anaesthesiol Scand. – 2016. – Vol. 60(7). – P. 958–968.

474. Cano, I. Effects of lung ventilation–perfusion and muscle metabolism–perfusion heterogeneities on maximal O₂ transport and utilization / I. Cano, J. Roca, P.D. Wagner // J Physiol. – 2015. – Vol. 593(Pt 8). – P. 1841–1856.

475. Nieman, G.F. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI) / G.F.

Nieman, J. Satalin, P. Andrews, H. Aiash, N.M. Habashi et al. // *Intensive Care Med Exp.* – 2017. – № 5. – Article ID 10.1186.

476. Singh, S. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function / S. Singh, M. Bodas, N.K. Bhatraju, B. Pattnaik, A. Gheware et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2016. – Vol. 310(9). – L837–L845.

477. Eckle, T. HIF1A reduces acute lung injury by optimizing carbohydrate metabolism in the alveolar epithelium / T. Eckle, K. Brodsky, M. Bonney, T. Packard, J. Han et al. // *PLoS Biol.* – 2013. – Vol. 11(9). – P. e1001665.

478. Zhao, Q. Resolvin D1 mitigates energy metabolism disorder after ischemia–reperfusion of the rat lung / Q. Zhao, J. Wu, Q. Hua, Z. Lin, L. Ye et al. // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14. – P. 81–85.

479. Wu, Y. Lactate, a neglected factor for diabetes and cancer interaction / Y. Wu, Y. Dong, M. Atefi, Y. Liu, Y. Elshimali et al. // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Article ID 6456018.

480. Parra-Bonilla G. Lactate dehydrogenase a expression is necessary to sustain rapid angiogenesis of pulmonary microvascular endothelium / G. Parra–Bonilla, D.F. Alvarez, M. Alexeyev, A. Vasauskas, T. Stevens // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(9). – P. e75984.

481. Zhao, R. NAD–dependent lactate dehydrogenase catalyses the first step in respiratory utilization of lactate by *Lactococcus lactis* / R. Zhao, S. Zheng, C. Duan, F. Liu, L. Yang et al. // *FEBS Open Bio.* – 2013. – Vol. 3. – P. 379–386.

482. Lottes, R.G. Lactate as substrate for mitochondrial respiration in alveolar epithelial type II cells / R.G. Lottes, D.A. Newton, D.D. Spyropoulos, J.E. Baatz // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 308(9). – P. L953–L961.

483. Nilsson, L.I. A new live–cell reporter strategy to simultaneously monitor mitochondrial biogenesis and morphology / L.I. Nilsson, I. Pettersen, J. Nikolaisen, D. Micklem, H. Dale et al. // *Sci Rep.* – 2015. – № 5. – P. 172–77.

484. Schumacker, P.T. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse / P.T. Schumacker, M.N. Gillespie, K. Nakahira, A.M. Choi,

E.D. Crouser et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2014. – Vol. 306(11). – L962–L974.

485. Li, P. SIRT1 is required for mitochondrial biogenesis reprogramming in hypoxic human pulmonary arteriolar smooth muscle cells / P. Li, Y. Liu, N. Burns, K. Zhao, R. Song // *Int J Mol Med.* 2017 May; 39(5): 1127–1136.

486. Paulin, R. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans / R. Paulin, P. Dromparis, G. Sutendra, V. Gurtu, S. Zervopoulos et al. // *Cell Metab.* – 2014. – Vol. 20. – P. 827–839.

487. Afolayan, A.J. Decreased endothelial nitric oxide synthase expression and function contribute to impaired mitochondrial biogenesis and oxidative stress in fetal lambs with persistent pulmonary hypertension / A.J. Afolayan, A. Eis, M. Alexander, T. Michalkiewicz, R.J. Teng et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2016. – Vol. 310(1). – L40–L49.

488. Wang, C.H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes / C.H. Wang, Y.H. Wei // *J Biomed Sci.* – 2017. – Vol. 24. – P. 70–74.

489. Kim, Y. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle / Y. Kim, M. Triolo, D.A. Hood // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Article ID 3165396.

490. Sin, J. Mitophagy is required for mitochondrial biogenesis and myogenic differentiation of C2C12 myoblasts / J. Sin, A.M. Andres, D.R. Taylor, T. Weston, Y. Hiraumi et al. *Autophagy.* – 2016. – Vol. 12(2). – P. 369–380.

491. Amero, K.K. Detection of mitochondrial respiratory dysfunction in circulating lymphocytes using resazurin / K.K. Amero, T.M. Bosley // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129. – P. 1295–1298.

492. Brand, M.D. Assessing mitochondrial dysfunction in cells / M.D. Brand, D.G. Nicholls // *Biochemical Journal.* – 2011. – Vol. 435. – P. 297–312.

493. Rutter, J. Succinate dehydrogenase – assembly, regulation and role in human disease / J. Rutter, D.R. Winge, J.D. Schiffman // *Mitochondrion*. – 2010. – Vol. 10. – P. 393–401.

494. Jones, A.Y. A spectrophotometric coupled enzyme assay to measure the activity of succinate dehydrogenase / A.Y. Jones, J. Hirst // *Anal Biochem*. – 2013. – Vol. 442(1). – P. 19–23.

495. Brooks, P.S. A shortcut to mitochondrial signaling and pathology: A commentary on “Nonenzymatic formation of succinate in mitochondria under oxidative stress” / P.S. Brooks, R.S. Freeman, M.C. Barone // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 41. – P. 41–45.

496. Nathan, D.M. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions / D.M. Nathan, M. Bayless, P. Cleary, S. Genuth, R. Gubitosi-Klug et al. // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62(12). – P. 3976–3986.

497. Sharma, K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications / K. Sharma // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64(3). – P. 663–672.

498. Oliveira, T.L. SGLT1 activity in lung alveolar cells of diabetic rats modulates airway surface liquid glucose concentration and bacterial proliferation / T.L. Oliveira, N. Candeia-Medeiros, P.M. Cavalcante-Araujo, I. Santana Melo, E. Favaro-Pipi et al. // *Sci Rep*. – 2016. – № 6. – Article ID 21752.

499. Huang, E.S. Rates of complications and mortality in older diabetes patients: the diabetes and aging study / E.S. Huang, N. Laiteerapong, J.Y. Liu, P.M. John, H.H. Moffet et al. // *JAMA Intern Med*. 2014. – Vol. 174(2). – P. 251–258.

500. Gao, A.W. Mitochondrial response to nutrient availability and its role in metabolic disease / A.W. Gao, C. Canto, R.H. Houtkooper // *EMBO Mol Med*. – 2014. – Vol. 6(5). – P. 580–589.

501. Reddy, M.A. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory / M.A. Reddy, E. Zhang, R. Natarajan // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58(3). – P. 443–455.

502. George, L. Transcriptomic analysis comparing mouse strains with extreme total lung capacities identifies novel candidate genes for pulmonary function / L. George, A. Mitra, T.A. Thimraj, M. Irmeler, S. Vishweswaraiah et al. // *Respir Res.* – 2017. – № 18. – P. 152.

503. Vujic, T. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation / T. Vujic, O. Nagorni, G. Maric, L. Popovic, J. Jankovic // *Hippokratia.* – 2016. – Vol. 20(2). – P. 110–114.

504. Wells C.E. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. COPD and Comorbidity. – ERS: Sheffield. 2013. – 134 p.

505. Shum, A.K. Bpifb1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease / A.K. Shum, M. Alimohammadi, C.L. Tan, M.H. Cheng, T.C. Metzger, et al. // *Sci Transl Med.* – 2013. – Vol. 5(206). – Article ID 10.1126.

506. Pease, D.C. Demonstration of a highly ordered pattern upon a mitochondrial surface / D.C. Pease // *J Cell Biol.* – 1962. – Vol. 15(2). – P. 385–389.

507. Belt, W.D. Mitochondrial structure in sites of steroid secretion / W.D. Belt, D.C. Pease // *J Biophys Biochem Cytol.* – 1956. – Vol. 2(4). – P. 369–374.

508. Paillusson, S. There's something wrong with my mam; the er-mitochondria axis and neurodegenerative diseases / S. Paillusson, R. Stoica, P. Gomez-Suaga, D.W. Lau, S. Mueller et al. // *Trends Neurosci.* – 2016. – Vol. 39(3). – P. 146–157.

509. Salinas-Giege, T. tRNA biology in mitochondria / T. Salinas-Giege, R. Giege, P. Giege // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(3). – P. 4518–4559.

510. Javadov, S. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives / S. Javadov, S. Jang, B. Agostini // *Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 144(2). – P. 202–225.

511. Apostolova, N. Molecular strategies for targeting antioxidants to mitochondria: therapeutic implications / N. Apostolova, V.M. Victor // *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 22(8). – P. 686–729.

512. Stauch, K.L. Quantitative proteomics of synaptic and nonsynaptic mitochondria: insights for synaptic mitochondrial vulnerability / K.L. Stauch, P.R. Purnell, H.S. Fox // *J Proteome Res.* – 2014. – Vol. 13(5). – P. 2620–2636.

513. Das, K.C. Hyperoxia decreases glycolytic capacity, glycolytic reserve and oxidative phosphorylation in mle-12 cells and inhibits complex and function, but not complex in isolated mouse lung mitochondria / K.C. Das // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(9). – P. e73358.

514. Masuzawa, A. Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury / A. Masuzawa, K.M. Black, C.A. Pacak, M. Ericsson, R.J. Barnett et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – Vol. 304(7). – P. H966–H982.

515. Brahim-Horn, M.C. Local mitochondrial-endolysosomal microfusion cleaves voltage-dependent anion channel 1 to promote survival in hypoxia / M.C. Brahim-Horn, S. Lacas-Gervais, R. Adaixo, K. Ilc, M. Rouleau et al. // *Mol Cell Biol.* – 2015. – Vol. 35(9). – P. 1491–1505.

516. Covian, R. Stimulation of oxidative phosphorylation by calcium in cardiac mitochondria is not influenced by cAMP and PKA activity / R. Covian, S. French, H. Kusnetz, R.S. Balaban // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – Vol. 1837(12). – P. 1913–1921.

517. Bridges, H.R. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria / H.R. Bridges, A.Y. Jones, M.N. Pollak, J. Hirst // *Biochem J.* – 2014. – Vol. 462(Pt 3). – P. 475–487.

518. Aon, M.A. Protective mechanisms of mitochondria and heart function in diabetes / M.A. Aon, C.G. Tocchetti, N. Bhatt, N. Paolocci, S. Cortassa // *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 22(17). – P. 1563–1586.

519. Pathak, D. The role of mitochondrially derived atp in synaptic vesicle recycling / D. Pathak, L.Y. Shields, B.A. Mendelsohn, D. Haddad, W. Lin et al. // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290(37). – P. 22325–22336.

520. Kitani, T. Internalization of isolated functional mitochondria: involvement of macropinocytosis / T. Kitani, D. Kami, S. Matoba, S. Gojo // *J Cell Mol Med.* – 2014. - Vol. 18(8). – P. 1694–1703.

521. Guzun, R. Modular organization of cardiac energy metabolism: energy conversion, transfer and feedback regulation / R. Guzun, T. Kaambre, R. Bagur, A. Grichine, Y. Usson, et al. // *Acta Physiol.* – 2015. - Vol. 213(1). – P. 84–106.

522. Yin, F. Mitochondrial energy metabolism and redox signaling in brain aging and neurodegeneration / F. Yin, A. Boveris, E. Cadenas / *Antioxid Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20(2). – P. 353–371.

523. Gusdon, A.M. Respiration and substrate transport rates as well as reactive oxygen species production distinguish mitochondria from brain and liver / A.M. Gusdon, G.A. Fernandez-Bueno, S. Wohlgemuth, J. Fernandez, J. Chen et al. // *BMC Biochem.* – 2015. – № 16. – P. 22.

524. Bhola, P.D. Mitochondria – judges and executioners of cell death sentences / P.D. Bhola, A. Letai // *Mol Cell.* – 2016. – Vol. 61(5). – P. 695–704.

525. Ilmarinen, P. Mitochondria in the center of human eosinophil apoptosis and survival / P. Ilmarinen, E. Moilanen, H. Kankaanranta // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15(3). – P. 3952–3969.

526. Hu, J. Phosphorylation-dependent mitochondrial translocation of MAP4 is an early step in hypoxia-induced apoptosis in cardiomyocytes / J. Hu, Z. Chu, J. Han, Q. Zhang, D. Zhang et al. // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol. 5(9). – P. e1424.

527. Zhang, L. Impact of mitochondria-mediated apoptosis in u251 cell cycle arrest in g1 stage and caspase activation / L. Zhang, P. Liang, R. Zhang // *Med Sci Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 3629–3633.

528. Zhu, M. l-Cystathionine inhibits the mitochondria-mediated macrophage apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein / M. Zhu, J. Du, S. Chen, A.D. Liu, L. Holmberg et al. // *Int J Mol Sci.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 23059–23073.

529. Ruan, Y. Autophagy inhibition enhances isorhamnetin-induced mitochondria-dependent apoptosis in non-small cell lung cancer cells / Y. Ruan, K. Hu, H. Chen // *Mol Med Rep.* – 2015. – Vol. 12(4). – P. 5796–5806.

530. Green, D.R. Mitochondria and apoptosis / D.R. Green, J.C.Reed // *Science*. – 1998. – Vol. 281(5381). – P.1309-12.

531. Golic, I. Calcium-induced alteration of mitochondrial morphology and mitochondrial-endoplasmic reticulum contacts in rat brown adipocytes / I. Golic, K. Velickovic, M. Markelic, A. Stancic, A. Jankovic et al. // *Eur J Histochem*. – 2014. – Vol. 58(3). – P. 2377.

532. Fujioka, H. Division of mitochondria in cultured human fibroblasts / H. Fujioka, B. Tandler, M.C. Consolo, P. Karnik // *Microsc Res Tech*. – 2013. – Vol. 76(12). – P. 1213–1216.

533. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // R.F. Hoffmann, S. Zarrintan, S.M. Brandenburg, A. Kol, H.G. de Bruin et al. // *Respir Res*. – 2013. – Vol. 14(1). – P. 97.

534. Seyedhosseini, M. Segmentation of mitochondria in electron microscopy images using algebraic curves / M. Seyedhosseini, M.H. Ellisman, T. Tasdizen // *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. – 2013. – № 12. – P. 860–863.

535. Giuly, R. Method: automatic segmentation of mitochondria utilizing patch classification, contour pair classification, and automatically seeded level sets / R. Giuly, M. Martone, M. Ellisman // *BMC (Bioinformatics)*. – 2012. – Vol. 13(1). – P. 29.

536. Pagano, G. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials / G. Pagano, A.A. Talamanca, G. Castello, M. D. Cordero et al. // *Int J Mol Sci*. – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. 20169–20208.

537. Avula, S. Treatment of mitochondrial disorders / S. Avula, S. Parikh, S.Demarest, J. Kurz et al. // *Curr Treat Options Neurol*. – 2014. – Vol. 16. – № 6. – P. 292.

538. Pfeffer, G. New treatments for mitochondrial disease—no time to drop our standards / G. Pfeffer, R. Horvath, T. Klopstock, V. K. Mootha, et al. // *Nat Rev Neurol*. – 2013. – Vol. 9. – № 8. – P. 474–481.

539. Parikh, S. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the mitochondrial medicine society / S. Parikh, A. Goldstein, M. K. Koenig, F. Scaglia et al. // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17. – № 9. – P. 689–701.

540. Bragoszewski, P. Control of mitochondrial biogenesis and function by the ubiquitin–proteasome system / P. Bragoszewski, M. Turek, A. Chacinska // *Open Biol.* – 2017. – Vol. 7. – № 4. – P. 170007.

541. Apostolova, N. Molecular strategies for targeting antioxidants to mitochondria: therapeutic implications / N. Apostolova, V.M. Victor // *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 22. – № 8. – P. 686–729.

542. Kotiadis, V. N. Mitochondrial quality control and communications with the nucleus are important in maintaining mitochondrial function and cell health / V. N. Kotiadis, M. R. Duchon, L. D. Osellame // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – Vol. 1840. – № 4. – P. 1254–1265.

543. Golbidi, S. Сахарный диабет и альфа-липоевая кислота (обзор) / S. Golbidi, M. Badran, I. Laher // *Человек и Лекарство – Казахстан* – 2016. – Т. 66. – № 5. – P. 65–71.

544. Mao, C.Y. Levocarnitine protects H9c2 rat cardiomyocytes from H₂O₂-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis / C.Y. Mao, H.B. Lu, N. Kong, J.Y. Li, et al. // *Int J Med Sci.* – 2014. – Vol. 11. – № 11. – P. 1107–1115.

545. Zhang, J. L-carnitine ameliorated fasting-induced fatigue, hunger, and metabolic abnormalities in patients with metabolic syndrome: a randomized controlled study / J. Zhang, Z. Wu, Y. Cai, B. Ke, et al. // *Nutr J.* – 2014. – № 13. – P. 110.

546. Gerber, P. A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus / P. A. Gerber, G. A. Rutter // *Antioxid Redox Signal.* – 2017. – Vol. 26. – № 10. – P. 501–518.

547. Swerdlow, R. H. Bioenergetic medicine / R. H Swerdlow // *Br J Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171. – № 8. – P. 1854–1869.

548. Farthing, D. E. Inosine and hypoxanthine as novel biomarkers for cardiac ischemia: From bench to point-of-care / D. E. Farthing, C. A. Farthing, L.Xi // *Exp Biol Med* – 2015. – Vol. 240. – № 6. – P. 821–83.

549. Prestwich, E. G Increased levels of inosine in a mouse model of inflammation / E.G. Prestwich, A. Mangerich, B. Pang, J. L. McFaline, et al. // *Chem Res Toxicol.* – 2013. – Vol. 26. – № 4. – P. 538–546.

550. Asmat, U. Diabetes mellitus and oxidative stress – a concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // *Saudi Pharm J.* – 2016. – Vol. 24. – № 5. – P. 547–553.

551. Valdes-Ramos, R. Vitamins and type 2 diabetes mellitus / R. Valdes-Ramos., A. L. Guadarrama-Lopez, B. E. Martinez-Carrillo, A. D. Benitez-Arciniega // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 54–63.

552. Jiang, Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy / Q. Jiang // *Radic Biol Med.* – 2014. – Vol. 72. – P. 76–90.

553. Cazeau, R. Effect of Vitamins C and E on Endothelial Function in Type 1 Diabetes Mellitus / R. Cazeau, H. Huang, J.A. Bauer, R.P. Hoffman // *J Diabetes Res.* – 2016. – Vol. 18. – P. 3271293.

554. Dezs, C.A. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence // C.A. Dezs // *Am J Ther.* – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. e871–e879.

555. Sandhiya, S. Comparison of ranolazine and trimetazidine on glycemic status in diabetic patients with coronary artery disease – a randomized controlled trial / S. Sandhiya, S. A. Dkhar, A. A. Pillai, M. George et al. // *J Clin Diagn Res.* . – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. OC01–OC05.

556. Ussher, J.R. Treatment with the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor trimetazidine does not exacerbate whole-body insulin resistance in obese mice / J.R. Ussher, W. Keung, N. Fillmore, T.R. Koves et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2014. – Vol. 349. – № 3. – P. 487–496.

557. Saifan, C. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies / C. Saifan, R. Nasr, S. Mehta, P.S. Acharya et al. // *ISRN Nephrol.* – 2013. – Vol. 240. – № 3. – P. 797-802.

558. Dardano, A. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge / A. Dardano, G. Penno, S. Del Prato, R. Miccoli // *Aging (Albany NY)*. – 2014. – Vol. 6. – № 3. – P. 187–206.

559. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.

560. Borg, G.A.V. Psychophysical bases of perceived exertion / G.A.V. Borg // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1982. – V.14. – P. 377-81.

561. Enright, P.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P.L. Enright, D.L. Sherrill // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1998. - V.158. - P. 1384-87.

562. Porta, M. Diabetic retinopathy / M. Porta, F. Bandello // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45. – P. 1617–1634.

563. Balter, M.S. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis / M.S. Balter // *Can. Respir. J.*– 2003.– Vol. 10, suppl. B.– P. 3–32.

564. Amin, A. Experimental diabetes mellitus in different animal models / A. Amin, K. Kupai, M. Veszeka, G. Szucs et al. // *J Diabetes Res.* – 2016. – Vol.23. – P. 9051426.

565. Wu, D.X. Lung lesions in experimental hydrostatic pulmonary edema: an electron microscopic and morphometric study / D.X.Wu, E.R.Weibel, H.Bachofen, S.Schurch // *Exp. Lung Res.* – 1995. – V. 21, N 5. – P. 711–730.

566. Blasio, F. D. Cough management: a practical approach / F. D. Blasio, J. C. Virchow, M. Polverino, A. Zanasi et al. // *Cough*. – 2011. – Vol. 7. – P. 7–12.

567. French, C. T. Assessment of intervention fidelity and recommendations for researchers conducting studies on the diagnosis and treatment of chronic cough in the adult: chest guideline and expert panel report / C. T. French, R. L. Diekemper, R. S. Irwin // *Chest*. – 2015. – Vol. 148(1). – P. 32–54.

568. Parshall, M. B. An official american thoracic society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea / M. B. Parshall, R. M.

Schwartzstein, L. Adams, R. B. Banzett, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 185(4). – P. 435–452.

569. Shen, T. C. Does chronic obstructive pulmonary disease with or without type 2 diabetes mellitus influence the risk of lung cancer? Result from a population-based cohort study / T. C. Shen, W. S. Chung, C. L. Lin, C. C. Wei, et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(5). – P. e98290.

570. Chiu, H. T. Visit-to-visit glycemic variability is a strong predictor of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Competing risk analysis using a national cohort from the Taiwan diabetes study / H. T. Chiu, T. C. Li, C. I. Li, C. S. Liu et al. // *PLoS One*. 2017. – Vol. 12(5). – P. e0177184.

571. Ho, T. W. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The impact on mortality / T. W. Ho, C. T. Huang, S. Y. Ruan, Y. J. Tsai et al. // *PLoS One*. 2017. – Vol. 12(4). – P. e0175794.

572. Tryggestad, J. B. Complications and comorbidities of T2DM in adolescents: findings from the TODAY clinical trial / J. B. Tryggestad, S. M. Willi // *J Diabetes Complications*. – 2015. – Vol. 29(2). – P. 307–312.

573. Song, S. H. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population / S. H. Song // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2015. – Vol. 3(1). – P. e000044.

574. Roberts, L. M. Depletion of alveolar macrophages in CD11c diphtheria toxin receptor mice produces an inflammatory response / L. M. Roberts, H. E. Ledvina, S. Tuladhar, D. Rana et al. // *Immun Inflamm Dis*. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 71–81.

575. Todd, E. M. Alveolar macrophage development in mice requires L-plastin for cellular localization in alveoli / E. M. Todd, J. Y. Zhou, T. P. Szasz, L. E. Deady et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 128(24). – P. 2785–2796.

576. Kruger, P. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury / P. Kruger, M. Saffarzadeh, A. N. R. Weber, N. Rieber et al. // *PLoS Pathog*. – 2015. – Vol. 11(3). – P. e1004651.

577. Bazzan, E. Dual polarization of human alveolar macrophages progressively increases with smoking and COPD severity / E. Bazzan, G. Turato, M. Tine, C. M. Radu et al. // *Respir Res.* – 2017. – Vol. 18. – P. 40.

578. Tan, S. Y. S. Developmental origin of lung macrophage diversity / Y. S. Serena, M. A. Krasnow // *Development.* – 2016. – Vol. 143(8). – P. 1318–1327.

579. Mineshita, M. Left and right lung asynchrony as a physiological indicator for unilateral bronchial obstruction in interventional bronchoscopy / M. Mineshita, H Kida, H Nishine, H Handa et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(8). – P. e105327.

580. Hanson, C. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes / C. Hanson, E. P. Rutten, E. F. M. Wouters, S. Rennard // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 723–733.

581. Wang, C. Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI) / C. Wang // *Mediators Inflamm.* – 2014. – ID 978463.

582. Schwitzgebel, V. M. Many faces of monogenic diabetes / V. M. Schwitzgebel // *J Diabetes Investig.* – 2014. – Vol. 5(2). – P. 121–133.

583. Boehme, M. W. J. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany - a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance / M. W. J. Boehme, G. Buechele, J. Frankenhauser-Mannuss, J. Mueller et al. // *BMC Public Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 855.

584. Standards of medical care in diabetes – 2013. American diabetes association // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36(Suppl 1). – P. S11–S66.

585. Dimas, A. S. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity / A. S. Dimas, V. Lagou, A. Barker, J. W. Knowles et al. // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63(6). – P. 2158–2171.

586. Shah, D. Obesity-induced adipokine imbalance impairs mouse pulmonary vascular endothelial function and primes the lung for injury / D. Shah, F. Romero, M. Duong, N. Wang et al. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 11362.

587. Cho, Y. Obesity, asthma, and the microbiome / Y. Cho, S. A. Shore // *Physiology (Bethesda).* – 2016. – Vol. 31(2). – P. 108–116.

588. Gutsche, M. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review / M. Gutsche, G. D. Rosen, J. J. Swigris // *Curr Respir Care Rep.* – 2012. – Vol. 1. – P. 224–232.

589. Cortez, E. Lymphocytes mitochondrial physiology as biomarker of energy metabolism during fasted and fed conditions / E. Cortez, F. A. Neves, A. F. Bernardo, A. Carolina Stumbo et al. // *Scientific World Journal.* – 2012. – P. 629326.

590. Morlino, G. Miro-1 links mitochondria and microtubule dynein motors to control lymphocyte migration and polarity / G. Morlino, O. Barreiro, F. Baixauli, J. Robles-Valero et al. // *Mol Cell Biol.* – 2014. – Vol. 34(8). – P. 1412–1426.

591. Wallstrom, S. V. Suppression of NDA-Type alternative mitochondrial dehydrogenases in *Arabidopsis thaliana* modifies growth and metabolism, but not high light stimulation of mitochondrial electron transport / S. V. Wallstrom, I. Florez-Sarasa, W. L. Araujo, M. A. Escobar et al. // *Plant Cell Physiol.* – 2014. – Vol. 55(5). – P. 881–896.

592. Seagrave, J. C. Effects of guaifenesin, *N*-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells / J. C. Seagrave, H. H. Albrecht, D. B. Hill, D. F. Rogers et al. // *Respir Res.* – 2012. – Vol. 13(1). – P. 98.

593. Braga, K. A. The effects on mucociliary clearance of prednisone associated with bronchial section / K. A. Braga, N. A. Nepomuceno, A. T. Correia, F. B. Jatene et al. // *Clinics (Sao Paulo).* – 2012. – Vol. 67(6). – P. 647–651.

594. Locke, L. W. *Pseudomonas* infection and mucociliary and absorptive clearance in the cystic fibrosis lung / L. W. Locke, M. M. Myerburg, D. J. Weiner, M. R. Markovetz et al. // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 47(5). – P. 1392–1401.

595. Astrand, A. B. M. Linking increased airway hydration, ciliary beating, and mucociliary clearance through ENaC inhibition / A. B. M. Astrand, M. Hemmerling, J. Root, C. Wingren et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 308(1). – L22–L32.

596. Munkholm, M. Clinical value of measurement of pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in the work up of primary ciliary dyskinesia / M. Munkholm, K. G. Nielsen, J. Mortensen // *EJNMMI Res.* – 2015. – Vol. 5. – P. 39.

597. Hartman, M. L. Relation of Mitochondrial Oxygen Consumption in Peripheral Blood Mononuclear Cells to Vascular Function in Type 2 Diabetes Mellitus / M. L. Hartman, O. S. Shirihai, M. Holbrook, G. Xu et al. // *Vasc Med* // 2014. – Vol. 19(1). – P. 67–74.

598. Ahlfeld, S. K. Assessment of inhibited alveolar-capillary membrane structural development and function in bronchopulmonary dysplasia / S. K. Ahlfeld, S. J. Conway // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2014. – Vol. 100(3). – P. 168–179.

599. Otsubo, C. Long-chain acylcarnitines reduce lung function by inhibiting pulmonary surfactant / C. Otsubo, S. Bharathi, R. Uppala, O. R. Ilkayeva et al. // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290(39). – P. 23897–23904.

600. Yamashita, C. M. The effect of matrix metalloproteinase-3 deficiency on pulmonary surfactant in a mouse model of acute lung injury / C. M. Yamashita, C. Cybulskie, S. Milos, Y.Y. Zuo et al. // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2016. – Vol. 94(6). – P. 682–685.

601. Putcha, N. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management / N. Putcha, M. B. Drummond, R. A. Wise, N. N. Hansel // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 36(4). – C. 575–591.

602. Murgia, N. Validity of a questionnaire-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a general population-based study / N. Murgia, J. Brisman, A. Claesson, G. Muzi, et al. // *BMC Pulm Med.* – 2014. – Vol. 14. – C. 49

603. Chuchalin, A. G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov, D. V. Galkin et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 9. – C. 963–974.

604. Lo, C.A psychometric assessment of the St. George's respiratory questionnaire in patients with COPD using rasch model analysis / C. Lo, W. M. Liang, L. W. Hang, T. C. Wu et al. // *Health Qual Life Outcomes*. – 2015. – Vol. 13. – C. 131.

605. Paap, M.C. S. Using the Three-Step Test Interview to understand how patients perceive the St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) / M.C. S. Paap, L. Lange, J. van der Palen, C. Bode // *Qual Life Res*. – 2016. – Vol. 25. – P.1561–1570.

606. Tai, H. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy / H. Tai, M. Y. Wang, Y. P. Zhao, L. B. Li et al. // *Medicine (Baltimore)* – 2016. – Vol. 95(33). – P. e4541.

607. Chen, W. L. Relationship between lung function and metabolic syndrome / W. L. Chen, C. C. Wang, L. W. Wu, T. W. Kao et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(10). – P. e108989.

608. Anandhalakshmi, S. Alveolar gas exchange and pulmonary functions in patients with type I idiabetes mellitus / S. Anandhalakshmi, S. Manikandan, P. Ganeshkumar, C. Ramachandran // *J Clin Diagn Res*. – 2013. – Vol. 7(9). – P. 1874–1877.

609. Manzanares, D. IFN- γ -mediated reduction of large-conductance, Ca^{2+} -activated, voltage-dependent K^+ (BK) channel activity in airway epithelial cells leads to mucociliary dysfunction / D. Manzanares, M. Srinivasan, S. T. Salathe, P. Ivonnet et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2014. – Vol. 306(5). – L453–L462.

610. Vladar, E. K. Airway epithelial homeostasis and planar cell polarity signaling depend on multiciliated cell differentiation / E. K. Vladar, J. V. Nayak, C. E. Milla, J. D. Axelrod // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1(13). – P. e88027.

611. Mizumura, K. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD / K. Mizumura, S. M. Cloonan, K. Nakahira, A. R. Bhashyam et al. // *J Clin Invest*. – 2014. – Vol. 124(9). – P. 3987–4003.

612). Koskela, H. O. Long-term mortality after community-acquired pneumonia — impacts of diabetes and newly discovered hyperglycaemia: a prospective,

observational cohort study / H. O. Koskela, P. H. Salonen, J. Romppanen, L. Niskanen // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4(8). – P. e005715.

613. Testa, R. The “metabolic memory” theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications / R. Testa, A. R. Bonfigli, F. Prattichizzo, L. L. Sala et al. // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9(5). – P. 437.

614. Sand, J. M. B. High levels of biomarkers of collagen remodeling are associated with increased mortality in COPD – results from the ECLIPSE study / J. M. B. Sand, D. J. Leeming, I. Byrjalsen, A. R. Bihlet et al. // *Respir Res*. – 2016. – Vol. 17. – P. 125.

615. Gologanu, D. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Gologanu, D. Ionita, T. Gartonea, C. Stanescu et al. // *Maedica (Buchar)*. – 2014. – Vol. 9(1). – P. 25–32.

616. Smith, M. C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M. C. Smith, J. P. Wrobel // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2014. – Vol. 9. – P. 871–888.

617. Vijayan, V.K. Chronic obstructive pulmonary disease / V.K. Vijayan // *Indian J Med Res*. – 2013. – Vol. 137(2). – P. 251–269.

618. Perng, D. W. The relationship between airway inflammation and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / D. W. Perng, P. K. Chen // *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. – 2017. – Vol. 80(4). – P. 325–335.

619. Kuck, J. L. Mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns mediate a feed-forward cycle of bacteria-induced vascular injury in perfused rat lungs / J. L. Kuck, B. O. Obiako, O. M. Gorodnya, V. M. Pastukh et al. // *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. – 2015. – Vol. 308(10). – L1078–L1085.

620. Pascual-Ahuir, A. Pro- and antioxidant functions of the peroxisome-mitochondria connection and its impact on aging and disease / A. Pascual-Ahuir, S. Manzanares-Estreder, M. Proft // *Oxid Med Cell Longev*. – 2017. – Vol. 44. – P. 324–329.

621. Comer, D. M. Comparison of Nasal and Bronchial Epithelial Cells Obtained from Patients with COPD / D. M. Comer, J. S. Elborn, M. Ennis // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(3). – P. e32924.

622. Steiling, K. A dynamic bronchial airway gene expression signature of chronic obstructive pulmonary disease and lung function impairment / K. Steiling, M. van den Berge, K. Hijazi, R. Florido et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 187(9). – P. 933–942.

623. Torres-Capelli, M. Role of Hif2 α oxygen sensing pathway in bronchial epithelial club cell proliferation / M. Torres-Capelli, G. Marsboom, O. Y. Li, D. Tello et al. // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25357.

624. Hubmacher, D. Adamtsl 2 deletion results in bronchial fibrillin microfibril accumulation and bronchial epithelial dysplasia – a novel mouse model providing insights into geleophysic dysplasia / D. Hubmacher, L. W. Wang, R. P. Mecham, D. P. Reinhardt et al. // Dis Model Mech. – 2015. – Vol. 8(5). – P. 487–499.

625. Vrana, N. E. Engineering functional epithelium for regenerative medicine and in vitro organ models: a review / N. E. Vrana, P. Lavalley, M. R. Dokmeci, F. Dehghani et al. // Tissue Eng Part B Rev. – 2013. – Vol. 19(6). – P. 529–543.

626. Zhang, H. Comparative study of clinical pulmonary surfactants using atomic force microscopy / H. Zhang, Q. Fan, Y. E. Wang, C. R. Neal et al. // Biochim Biophys Acta. – 2011. – Vol. 1808(7). – P. 1832–1842.

627. Sarker, M. Lung surfactant protein a (sp-a) interactions with model lung surfactant lipids and an SP-B fragment / M. Sarker, D. Jackman, V. Booth // Biochemistry. – 2011. – Vol. 50(22). – P. 4867–4876.

628. Schillace, R.V. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells / R.V. Schillace, N. Pisenti, N. Pattamanuch, S. Galligan et al. // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 354, № 1. – P. 797–801.

629. Shay, K. P. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential / K. P. Shay, R.F. Moreau, E.J. Smith, A.R. Smith et al. // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1790, № 10. – P. 1149–1160.

630. Shen, W. Lipoamide or lipoic acid stimulates mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 adipocytes via the endothelial NO synthase-cGMP-protein kinase G signalling pathway / W. Shen, J. Hao, Z. Feng, C. Tian et al.// Br J Pharmacol. – 2011. – Vol. 162, № 5. – P. 1213–1224.

631. Abadi, A. Supplementation with α -Lipoic Acid, CoQ10, and Vitamin E Augments Running Performance and Mitochondrial Function in Female Mice / A. Abadi, J. D. Crane, D. Ogborn, B. Hettinga, et al.// PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e60722.

632. Thomas, S. Stability, cutaneous delivery and antioxidant potential of a lipoic acid and α -tocopherol co-drug incorporated in microemulsions / S. Thomas, C.S. Vieira, M. A. Hass, L. B. Lopes // J Pharm Sci. – 2014. – Vol. 103, № 8. – P. 2530–2538.

633. Reiter, E. Anti-inflammatory properties of α - and γ -tocopherol / E. Reiter, Q. Jiang, S. Christen // Mol Aspects Med. – 2007. – Vol. 28, № 5-6. – P. 668–691.

634. Hanson, C. Serum tocopherol levels and vitamin e intake are associated with lung function in the normative aging study / C. Hanson, E. Lyden, J. Furtado, H. Campos et al. // Clin Nutr. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 169–174.

635. Carr, A.C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights / A.C. Carr, C. McCall // J Transl Med. – 2017. – Vol. 15. – P. 77.

636. Suliburska, J. The effects of l-arginine, alone and combined with vitamin c, on mineral status in relation to its antidiabetic, anti-inflammatory, and antioxidant properties in male rats on a high-fat diet / J. Suliburska, P. Bogdanski, Z. Krejpcio, D. Pupek-Musialik et al.// Biol Trace Elem Res. – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 67–74.

637. Tangvarasittichai, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 456–480.

638. Maiese, K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus / K. Maiese // Oxid Med Cell Longev. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 875961.

639. Rahal, A. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay / A. Rahal, A. Kumar, V. Singh, B. Yadav, et al // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. № 231. – P. 761264.

640. Choi, M. H. Oxidative stress-mediated skeletal muscle degeneration: molecules, mechanisms, and therapies / M. H. Choi, J. R. Ow, N. Yang, R. Taneja // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 160. – P. 6842568

641. Hurt, J.K. Prostatic acid phosphatase is required for the antinociceptive effects of thiamine and benfotiamine / J.K. Hurt, J.L. Coleman, B.J. Fitzpatrick, B. Taylor-Blake et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e48562.

642. Subramanian, V.S. Mitochondrial uptake of thiamin pyrophosphate: physiological and cell biological aspects / V.S. Subramanian, S.M. Nabokina, Y. Lin-Moshier, J.S. Marchant, et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e73503.

643. Pacal, L. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? / L. Pacal, K. Kuricova, K. Kankova // *World J Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 288–295.

644. Marcovina, S.M. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine / S.M. Marcovina, C. Sirtori, A. Peracino, M. Gheorghide et al. // *Transl Res.* – 2013. – Vol. 161, № 2. – P. 73–84.

645. Semba, R.D. Environmental enteric dysfunction is associated with carnitine deficiency and altered fatty acid oxidation / R.D. Semba, I. Trehan, X. Li, R. Moaddel et al. // *EBioMedicine.* – 2017. – № 17. – P. 57–66.

646. Shi, W. Effects of trimetazidine on mitochondrial respiratory function, biosynthesis, and fission/fusion in rats with acute myocardial ischemia / W. Shi, W. Shangguan, Y. Zhang, C. Li et al. // *Anatol J Cardiol.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 175–181.

647. Dedkova, E. N. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure / E. N. Dedkova, Lea K. Seidlmayer, Lothar A. Blatter // *J Mol Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 41–54.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1.1 – Вербальная множественная описательная шкала

Тип кашля	0	1	2	3	4	5
Дневной кашель						
Ночной кашель						

Примечания

1) Мониторинг дневного кашля:

- 0 = кашель не беспокоит;
- 1 = одно- или двукратные короткие приступы кашля;
- 2 = более двукратных коротких приступов кашля;
- 3 = частые приступы кашля, не влияющие жизнедеятельность;
- 4 = частые приступы кашля, нарушающие жизнедеятельность;
- 5 = кашель, препятствующий нормальной жизнедеятельности.

2) Мониторинг ночного кашля:

- 0 = кашель не беспокоит;
- 1 = кашель беспокоит только при пробуждении/засыпании;

- 2 = просыпаетесь однократно или раньше обычного из-за кашля;
- 3 = частое пробуждение из-за кашля;
- 4 = частые приступы кашля на протяжении ночи;
- 5 = постоянный кашель в ночное время.

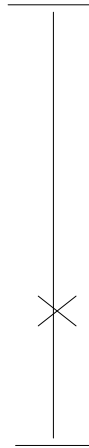
Таблица 1.2 – Основные характеристики кашля

Экспекторация	непродуктивный (сухой)
	продуктивный (влажный)
Интенсивность	покашливание
	лёгкий кашель
	сильный кашель
Течение	эпизодический
	приступообразный
	постоянный
Продолжительность	острый (до 3-х недель)
	подострый (от 4-х до 8 недель)
	хронический (более 8 недель)

Визуально аналоговая шкала кашля

ВАШ представляет собой линейку длиной 100 мм, на которой пациент обозначает степень тяжести кашля: 0 мм соответствует отсутствию кашля, 100 мм – самому сильному кашлю (рисунок 1.1). Регистрация кашля проводится в течении 14 дней.

Самый сильный кашель (100 мм)



Отсутствие кашля (0 мм)

Рисунок 1.1 – Визуально-аналоговая шкала оценки кашля

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 2.1 – Вопросник качественной оценки одышки

Респираторные ощущения							
Учащённое дыхание	Затруднённый выдох	Поверхностное дыхание	Повышение работы или усилия	Чувство удушья	Нехватка воздуха	Сдавление в груди	Тяжёлое дыхание
1	2	3	4	5	5	6	7

Таблица 2.2 – Шкала Борга

Баллы	Описание признака
0	одышка вовсе отсутствует
0,5	очень, очень легкая (едва заметная)
1	очень легкая
2	легкая
3	умеренная
4	отчасти тяжелая
5	тяжелая
6	
7	очень тяжелая
8	
9	очень, очень тяжелая (почти максимальная)
10	максимальная

Примечание – больной отмечает свой уровень диспноэ в соответствии с описаниями шкалы до и после физической нагрузки.

Внелабораторный тест с контролируемой физической нагрузкой – тест с 6-минутной ходьбой (6-MWD)

Методика проведения: Тест 6-минутной ходьбы следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3-4 часа до проведения теста, не курить по меньшей мере 2 часа до теста. В течение 10 минут до проведения теста 6-минутной ходьбы пациент должен спокойно посидеть. Пациенту предлагают прогуливаться так быстро, как он сможет, в течение 6 мин.

По условиям протокола, больной самостоятельно устанавливает темп ходьбы, который зависит не только от физической работоспособности, но и от эмоционального состояния больного. Больному разрешается останавливаться и отдыхать во время теста. Для оценки переносимости физической нагрузки рассчитывается количество пройденных метров и оценку выраженности одышки по шкале Борга непосредственно перед тестом и после него. При необходимости, тест можно дополнить пульсоксиметрией.

Пациенты прекращают ходьбу при возникновении следующих симптомов: тяжёлая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах и при снижении сатурации кислорода до 86%. Измеряется пройденное в течение 6 мин расстояние в метрах (6MWD) и сравнивается с должным показателем 6 MWD(i).

Этот тест не подходит для физически сохранных больных, проходящих расстояние более 600 метров, т. к. переносимость физических нагрузок определяется не только тяжестью патологии.

Нормативы теста с 6-минутной ходьбой

6MWD (6 minute walking distance), (i) — должный показатель.

ИМТ — индекс массы тела, рассчитывается как отношение массы тела в кг к квадрату роста в м.

Мужчины

$$6\text{MWD}(i) = (7,57 \times \text{рост, см}) - (5,02 \times \text{возраст, лет}) - (1,76 \times \text{масса, кг}) - 309 \text{ (м)}$$

или

$$6\text{MWD}(i) = 1140(i) - (5,61 \times \text{ИМТ, кг/м}^2) - (6,94 \times \text{возраст, лет})$$

Нижний лимит нормы: должный $6\text{MWD}(i)$ — 153 м

Женщины

$$6\text{MWD}(i) = (2,11 \times \text{рост, см}) - (2,29 \times \text{масса, кг}) - (5,78 \times \text{возраст, лет}) + 667 \text{ (м)}$$

или

$$6\text{MWD}(i) = 1017(i) - (6,24 \times \text{ИМТ, кг/м}^2) - (5,83 \times \text{возраст, лет})$$

Нижний лимит нормы: должный $6\text{MWD}(i)$ — 139 м.