

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**РАБОТА
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 208.118.01
ЧИТИНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
1994 - 2015г.г.**

Чита - 2015

ВВЕДЕНИЕ

С 29 апреля 2015 года согласно приказу Министерства образования и науки РФ № 596/нк от 29 октября 2014 г., диссертационный совет Д 208.118.01 при ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России прекратил свою деятельность.

Диссертационный совет при медицинской академии действовал с 1994 года и принимал к защите диссертации по специальностям: 03.03.01 - "физиология", 14.03.03 - "патологическая физиология", 14.01.04 - "внутренние болезни" - медицинские науки.

За двадцать один год работы совета было защищено 288 диссертаций, 31 из которых - на соискание ученой степени доктора наук, 257 - на соискание ученой степени кандидата наук.

В данном издании подробно представлена тематика и научная новизна диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, защищенных в диссертационном совете Д 208.118.01 ЧГМА за период его работы.

СОСТАВ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.118.01

1. Говорин Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор (14.01.04) - **председатель совета**
2. Кузник Борис Ильич, д.м.н., профессор (03.03.01) - **заместитель председателя**
3. Гаймоленко Инесса Никандровна, д.м.н., профессор (14.03.03) - **ученый секретарь**
4. Белялов Фарид Исмагильевич, д.м.н., профессор (14.01.04)
5. Бишарова Галина Ивановна, д.м.н., профессор (14.03.03)
6. Богомолова Ирина Кимовна, д.м.н. (14.03.03)
7. Витковский Юрий Антонович, д.м.н., профессор (03.03.01)
8. Говорин Николай Васильевич, д.м.н., профессор (14.03.03)
9. Горбунов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор (14.01.04)
10. Гончарова Елена Валерьевна, д.м.н. (14.01.04)
11. Загородняя Эмма Дмитриевна, д.м.н., профессор (14.03.03)
12. Кoryтов Леонид Иннокентьевич, д.м.н., профессор (03.03.01)
13. Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор (14.01.04)
14. Малежик Лидия Павловна, д.м.н., профессор (03.03.01)
15. Мельникова Светлана Леонидовна, д.м.н., профессор (03.03.01)
16. Пархоменко Юрий Викторович, д.м.н., профессор (14.01.04)
17. Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н. (14.03.03)
18. Пинелис Иосиф Семенович, д.м.н., профессор (14.03.03)
19. Серебрякова Ольга Владимировна, д.м.н. (14.01.04)
20. Семинский Игорь Жанович, д.м.н., профессор (03.03.01)
21. Степанов Александр Валентинович, д.м.н. (03.03.01)
22. Филев Андрей Петрович, д.м.н., профессор (14.01.04)
23. Цыбиков Намжил Нанзатович, д.м.н., профессор (14.03.03)
24. Шолохов Леонид Федорович, д.м.н., ст.н.с. (14.03.03)
25. Щербак Владимир Александрович, д.м.н. (14.03.03)

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Диссертационная работа Мельниковой С.Л. (Читинская государственная медицинская академия, 1997 г.) "**Возможности индивидуального прогнозирования состояния некоторых физиологических функций**" (специальность-14.00.17-нормальная физиология; научный консультант - заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Б. И. Кузник) посвящена выявлению факторов, влияющих на формирование индивидуальных ритмических различий в показателях некоторых физиологических функций. Автором установлено, что окологодовые ритмы гемостаза и иммуногенеза являются неустойчивыми, поскольку их характер меняется из года в год. Число максимумов и минимумов, амплитуда колебаний не совпадает в разные годы. Характер окологодовых ритмов помимо внешних условий (погодных факторов, магнитных бурь и т.д.) зависит от индивидуальных особенностей, таких как сезон рождения, группы крови, положения Солнца в момент рождения относительно круговой системы координат.

В ходе исследований было выяснено, что уровень вегетативных реакций в комбинации с показателем работоспособности может служить критерием оценки изменения состояния гемостаза, иммунитета, сердечнососудистой системы на действие физической нагрузки. Кроме того, эти факторы определяют время проявления реакции на изменение погоды и геомагнитной обстановки. Люди с преобладанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы реагируют на колебания внешних факторов скорее, чем люди с симпатотоническими реакциями. Отмечено, что преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы чаще отмечается у людей, рожденных в следующие периоды: с 24 августа по 23 сентября, с 24 октября по 22 ноября, с 22 декабря по 20 января. Люди со сниженной работоспособностью чаще рождаются с 23 сентября по 24 октября и с 22 декабря по 20 января.

Впервые выявлено, что характер ответной реакции на физическую нагрузку зависит от положения Солнца в момент рождения относительно круговой системы координат. Установлено, что околомесячные ритмы функционального состояния гемостаза, иммунитета, неко-

торых показателей сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы формируются под влиянием многих факторов. Одним из ведущих является изменение лунных фаз. В соответствии с этим ритмом меняются показатели изучаемых систем, а также реакция их на физическую нагрузку. Отмечено, что снижение вегетативного индекса происходит в фазу Луны предшествующей фазе рождения. Кроме синодического месяца выявлены ритмы близкие к сидерическому, т.е. ритму обращения Луны относительно звезд.

Установлено, что нахождение Луны в 1, 5, 9 секторе круговой системы координат приводит к увеличению коагуляционного потенциала с одновременным снижением фибринолитической активности, ее пребывание в А, 8, 12 секторах сопровождается снижением функциональной активности системы иммунитета. Отмечено, что на характер ответной реакции на физическую нагрузку влияет положение Луны относительно круговой системы координат при рождении. Впервые установлено, что овуляция у практически здоровых женщин происходит при строго определенном взаиморасположении Луны и Солнца.

Выявлено, что у практически здоровых людей наряду с возможностью отсчета индивидуального года, месяца, существуют особенности восприятия индивидуальной минуты. Имеются сезонные и околомесячные ритмы в изменениях отсчета индивидуальной минуты. Однако выяснено, что эти вариации имеют индивидуальные особенности, которые определяются взаиморасположением Луны и Солнца относительно их положения при рождении в круговой системе координат. Неадекватное восприятие времени отмечается при совпадении координат Луны и Солнца с таковыми при рождении, при этом регистрируется снижение восстановительных способностей сердечно-сосудистой системы, увеличение утомляемости, снижение работоспособности, снижение артериального давления.

При многофакторном анализе выявлены связи функционального состояния гемостаза, иммунитета, работоспособности, сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы с индивидуальными характеристиками. К ним относятся дата рождения, положение Луны и Солнца в момент рождения и исследования, фаза Луны рождения и исследования. Однако отмечено, что люди с Луной при рождении в 6 и 7 секторах круговой системы координат не имеют в уравнениях регрессии показателей, отражающих данные факторы.

В диссертационной работе **Савушкина А.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 1997 г.) "**Прочностные, деформационные и пропускные свойства сгустков крови и фибриновых структур**" (специальность-14.00.17-нормальная физиология) решалась задача исследования прочностных, деформационных и пропускных свойств фибриновых структур, описания их изменений и взаимосвязи.

Впервые было описано и количественно охарактеризовано влияние эритроцитов и тромбоцитов на гидравлическую прочность, деформируемость и проницаемость фибриновых структур. Сконструирована установка и разработана методика изучения *in vitro* гидравлических прочностных, деформационных и пропускных свойств сгустков. Исследована зависимость между концентрациями фибриногена и тромбина, с одной стороны, и гидравлической прочностью и деформируемостью искусственных сгустков - с другой. Для описания взаимосвязи изученных параметров найдены корреляционные показатели и регрессионные уравнения. Изучены и количественно оценены гидравлические прочностные, деформационные и пропускные свойства сгустков, образованных из нативной крови в изолированном участке сосудистого русла человека. Создана экспериментальная установка и разработана методика для исследования разрывной прочности и деформируемости фибриновых структур в условиях, приближенных к естественным. Описано и количественно охарактеризовано явление упрочнения плазменных сгустков с высоким и низким содержанием тромбоцитов в процессе разрывного разрушения. Обнаружено и количественно охарактеризовано, что низкие значения протоковых параметров определяют упрочнение сгустков крови, а высокие - обуславливают уменьшение разрывной прочности образцов из плазмы. Выявлено, что тромбоцитарная ретракция не влияет на гидравлическую прочность сгустков и уменьшает их разрывную прочность.

Результаты работы **Витковского Ю.А.** (Читинская государственная медицинская академия, 1997 г.) "**Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза**" (специальность-14.00.17-нормальная физиология; 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник) позволяют сделать заключение, что IL-1 играет ключевую роль в регуляции со-

судисто-тромбоцитарного гемостаза, свёртывания крови и фибринолиза и его действие во многом определяется исходным состоянием крови и микроокружением. IL-1 вызывает опосредованное лимфоцитами торможение адгезии и агрегации тромбоцитов. Клетки крови после краткосрочного контакта с IL-1 продуцируют антикоагулянты, а продолжительное воздействие IL-1 повышает выброс прокоагулянтов лимфоцитами, присутствие же кровяных пластинок или коллагена усиливают этот эффект. IL-1 α и IL-1 β и IL-8 проявляют действия, свойственное полному IL-1 как при краткосрочном, так и длительном контакте с лимфоцитами. IL-2, независимо от времени воздействия, усиливает синтез и секрецию прокоагулянтов лимфоцитами. IL-1 способствует продукции АП лимфоцитами, а в присутствии кровяных пластинок, особенно на фоне коллагена, приводит к секреции ИАП.

Выявлено регулирующее действие цитокинов на афферентное и эфферентное звенья иммунного ответа во время формирования и лизиса сгустка. В процессе иммунного ответа в гепаринизированной и фибринолизной крови, а также фибриновом сгустке цитокины изменяют соотношение отдельных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, а также модулируют продукцию иммуноглобулинов, в том числе и аАТ к тканевому фактору.

При различных заболеваниях, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови на фоне иммунодефицитов, наблюдаются изменения состава цитокинов. Обнаружено, что при анемии беременных легкой и средней степени нарастает продукция IL-1, а в тяжёлых - тормозится. Определены кардинальные признаки ФПН, связанные с продукцией цитокинов, которые характеризуются максимальным повышением концентрации IL-8 и TNF α в материнской и пуповинной крови, а IL-1 β и IL-8 - в околоплодных водах. При этом развивается ДВС-синдром у матери и появляются нарушения иммунитета и неспецифической резистентности у матери и плода.

В процессе работы был выявлен феномен лейкоцитарной депрессии, который отражает тяжелое течение патологического процесса, является плохим прогностическим признаком и дополнительным критерием иммунных и гемостатических нарушений. Подтверждено, что в организме существует единая интегральная клеточно-гуморальная система защиты, включающая иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма. Изменения в одном из функциональных звеньев этой системы влекут за собой сдвиги в других. Цитоки-

ны при этом являются информационными молекулами, адаптирующими защитные механизмы для поддержания гомеостаза организма.

Научная новизна работы **Григорьева Н.Р.** (Амурская государственная медицинская академия, 1998 г.) "**Функциональная организация поисковой активности (экспериментальное исследование)**" (специальность -14.00.17- нормальная физиология; научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Урываев) состоит в том, что поведенческая активность (ПА) является формируемым функциональным состоянием, возникновение которого в общей структуре поведения побуждают текущие индивидуальные потребности, а образуют это функциональное состояние внешние условия, что подтверждается проведенными экспериментами.

Выдвинуты концепция места и роли ПА в структуре поведения, отличная от концепции её биологической самостоятельности, и рассмотрение ПА как механизма удовлетворения высшей идеальной потребности преодоления и развития поведения. Установлена неоднородность функциональной структуры ПА, как формы поведения, которая включает в себя мотивационно - эмоциональный (энергетический) и информационно-аналитический (когнитивный) компоненты этой сферы.

Выявлена динамичность структурно-функциональной организации ПА, выражающаяся в наличии дифференцируемых четырех фаз протекания этого временного состояния организма.

Предложены количественные характеристики ПА и способы их экспериментального определения при пищевом, питьевом и оборонительном поведении у животных. Установлены зависимости количественных характеристик ПА от технологии и условий проведения опыта, внешних причин, формирующих ПА, модальности и величины мотивации, повторения ситуации поиска и половых различий.

Иозефсон С.А. (Читинская государственная медицинская академия, 1999 г.) "**Этиопатогенетические аспекты прогнозирования, профилактики и терапии осложнений гестации**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник; заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Э.Д. Загородняя) в своей работе установил генетическую

предрасположенность к возникновению осложнений гестации (невынашивание, ЕРН-гестоз, перенашивание) в зависимости от HLA, фенотипа, гаплотипа беременных и супружеских пар.

К невынашиванию беременности предрасположены женщины с HLA A1;A3; A9; A29; B5; B7; B12; DR3; DR7; фенотипами A1,9; A3,9; A9,23; B5,12;B7,52; гаплотипами A9/B5/DR2; A3/B7/DR1. Гомозиготность супружеских пар по HLA увеличивает риск невынашивания беременности. К ЕРН-гестозу предрасположены женщины с HLA A3; A10; B5; B7; B27; DR2; DR3; фенотипами A1;10; A3;10; B5; B7; B7,27; DR2,3; гаплотипами A3/B5/DR2; A10/B7/DR1. Тяжесть ЕРН-гестоза зависит от степени гомозиготности супружеских пар - чем выше гомозиготность, тем тяжелее протекает ЕРН-гестоз. К перенашиванию беременности предрасположены женщины с HLA All; B40; B52; DR6; фенотипами A2,10; A2,11; B8,13; B40,52; гаплотипом A11/B40/DR6.

Установлено, что дезадаптация (усиление/ослабление) иммунного ответа материнского организма на фетоплацентарный комплекс, зависящая от HLA матери и плода, изменения в системе гемостаза, уровне реактантов острой фазы играют ключевую роль в патогенезе осложненной гестации. При невынашивании беременности отмечается увеличение числа CD4*, CD16+, снижение иммуносупрессии и срыв иммунологической толерантности (уменьшение CD8+, увеличение иммунорегуляторного индекса (IRI), нарастание IgM и IgA), ведущие к повреждению фетоплацентарного комплекса с последующим его отторжением. Наличие локального ДВС-синдрома в маточно-плацентарном бассейне способствует развитию фетоплацентарной недостаточности. ЕРН-гестоз сопровождается ослаблением иммунного ответа матери на аллоантигены плода (снижение содержания Т- и В-лимфоцитов, увеличение теофиллинчувствительных лимфоцитов, снижение IRI). Изменения в системе гемостаза (хронический ДВС-синдром) приводят к гипоксии и ацидозу в тканях, усугубляя полиорганную недостаточность. При перенашивании беременности нарушения иммунорегуляторных процессов в системе мать-плацента-плод вызывают продленную иммуносупрессию и иммунологическую толерантность (снижение Т-"активных"-, "нулевых"-, теофиллинрезистентных лимфоцитов, увеличение В- и теофиллинчувствительных лимфоцитов, нарастание иммуносупрессивных белков - a₂-МГ и агАТ), ведущие к длительной задержке плода в утробе матери. Хроническая форма ДВС-синдрома вызывает дистресс синдром у плода.

Выявлен положительный эффект эпиталамина на клинику, исход беременности и родов, показатели иммунитета, гемостаза и уровень белков острой фазы при невынашивании, ЕРН-гестозе и перенашивании беременности. Профилактическое назначение эпиталамина беременным группы риска по осложнениям гестации при гистотипировании по HLA приводит к снижению числа неблагоприятного течения беременности и родов.

Важные результаты относительно клинического применения биорегуляторов тималина, тимогена, эпиталамина и вилона у пострадавших от термической и механической травмы получены **Варфоломеевым А.Р.** (Читинская государственная медицинская академия, 1999 г.) "**Патофизиологические механизмы биорегулирующей терапии при экстремальных состояниях**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник; заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.А. Сизоненко). Автор установил, что у больных с ожогами и отморожениями развивается тяжелейший вторичный иммунодефицит, сопровождающийся резким снижением числа Тх при менее выраженном падении количества Тс. Это приводит к нарушению нормального соотношения Тх/Тс, что значительно ослабляет резервные возможности организма в борьбе с инфекционными осложнениями. Кроме того, у пострадавших наблюдается дисбаланс в содержании различных видов иммуноглобулинов. Одновременно у больных развивается феномен лейкоцитарной депрессии, выражающийся в нарушении фагоцитарной активности микрофагов и макрофагов. У многих пострадавших от термической травмы нарушены приспособительные защитные реакции, связанные с действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что является одним из ведущих моментов в нарушениях специфической и неспецифической защиты. Практически у всех пострадавших от термической травмы развивается хроническая форма ДВС-синдрома, что значительно отягощает течение основного заболевания и ухудшает результаты терапевтического и хирургического лечения.

Установлено, что у больных с ожогами увеличивается содержание положительных и уменьшается концентрация отрицательных белков острой фазы. При отморожениях наблюдается повышение уровня как положительных, так и отрицательных БОВ. Чем тяжелее травма, тем сильнее изменяется концентрация БОВ, что может служить про-

гностическим признаком. У больных с механическими повреждениями брюшной и грудной полости с последующим развитием ограниченного очага воспаления или разлитого гнойного перитонита, а также у пациентов с переломами костей, осложненными инфицированием раны или остеомиелитом, возникают аналогичные изменения со стороны основных защитных гуморальных систем организма. В то же время у таких больных значительно реже наблюдается угнетение выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, чем у пострадавших от термической травмы. Кроме того, в отличие от больных с отморожениями, у них, как правило, отмечается падение отрицательных БОВ. Применение гепарина у больных с термической и механической травмой, нормализуя состояние системы гемостаза, значительно улучшает течение основного заболевания и сокращает сроки пребывания больных в стационаре. Биорегуляторы тималин, тимоген и эпиталамин, оказывая одновременное нормализующее действие на иммунитет, гемостаз, обмен цитокинов, фагоцитарную активность лейкоцитов, систему комплемента и БОВ, являются незаменимыми препаратами, способствующими более быстрому выздоровлению больных и значительному снижению числа перешедших на инвалидность.

В диссертационной работе **Писаревского Ю.Л.** (Читинская государственная медицинская академия, 2001 г.) "**Закономерности клинко-биохимических нарушений в патогенезе синдрома болевой дисфункции височно - нижнечелюстного сустава у женщин**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - доктор медицинских наук, профессор Б. С. Хышиктуев; доктор медицинских наук, профессор Т. Е. Белокриницкая) установленные автором новые закономерности отражают впервые обнаруженный факт значимости изменений гормонально-метаболического статуса у женщин с синдромом болевой дисфункции ВНЧС во взаимосвязи с состоянием зубочелюстной системы и возрастом.

Впервые показано, что у пациенток с синдромом болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в сочетании с интактными зубными рядами и ортогнатическим прикусом чаще имели место признаки, свидетельствующие о нейроэндокринных нарушениях, а именно: позднее наступление менархе, расстройства менструального цикла, гирсутизм 2 типа, низкая фертильная способность.

Установлено, что метаболические нарушения у пациенток с функциональными расстройствами ВНЧС проявляются дисбалансом стероидов, нарушением фосфорно-кальциевого обмена, диспротеинемией, разбалансировкой в системе "Перекисное окисление липидов-антиоксиданты".

Дано патогенетическое обоснование гормональной коррекции половыми стероидами и разработан принципиально новый способ комплексного лечения синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин репродуктивного периода с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом с использованием гормональной коррекции монофазными комбинированными эстроген-гестагенными препаратами.

Показана высокая эффективность гормональной коррекции в комплексе с традиционными методами лечения при синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин с нарушениями репродуктивной системы, положительная динамика течения гинекологических заболеваний; стабилизация стероидогенеза, фосфорно-кальциевого и белкового обменов, восстановление баланса в системе "Перекисное окисление липидов-антиоксиданты".

Установлено, что применение эстроген-содержащих гормональных препаратов в комплексном лечении синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациенток без клинических проявлений возрастного эстрогенодефицита (вегетососудистые, урогенитальные нарушения, патологические переломы трубчатых костей и др.) патогенетически не оправдано.

Закономерности изменений в содержании иммуноглобулинов, белков острой фазы воспаления крови, ликвора, внутриглазной жидкости и активности пептидов в процессе танатогенеза установлены в работе **Авходиева Г.И.** (Читинская государственная медицинская академия, 2002 г.) "**Закономерности изменений белково-пептидного статуса при альтерации в процессе танатогенеза**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Цыбиков; доктор медицинских наук, профессор В.И. Акопов). Автор подробно изучил посмертную динамику количества и биологической активности полипептидов внутренних органов трупов.

Выявлено, что в постмортальном периоде снижается уровень полипептидов и изменяются их свойства. Данные соединения угнетают фагоцитоз нейтрофилов и реакцию розеткообразования Т-лимфоцитов крови доноров. Определено влияние причины смерти, алкогольной интоксикации на количественные и качественные показатели щелочных полипептидов внутренних органов.

Установлено, что наиболее высокие показатели количества изучаемых соединений получены в случаях гибели людей от механических повреждений тела, не сопровождающихся обильной кровопотерей и не принимавших незадолго до смерти эталон. В этих случаях количество пептидов внутренних органов, в подавляющем большинстве наблюдений, было выше, чем при смерти от других причин. Наименьшее содержание исследуемых веществ зарегистрировано при отравлении этиловым алкоголем.

Установлен факт влияния цитомединов из мышц на развитие трупного окоченения. Выявлено, что цитомедины, экстрагированные из скелетной мышечной ткани непосредственно после забоя и введенные внутримышечно крысам, замедляют процесс развития трупного окоченения. В то же время пептиды, выделенные на 3 сутки посмертного периода, оказывают противоположный эффект.

Впервые выявлены закономерности изменений активности полипептидов из прижизненных и посмертных повреждений. Активность щелочных полипептидов, выделенных из кровоизлияний, нанесенных через 5, 10, 15 и 20 минут после наступления смерти, снижалась по сравнению с прижизненными повреждениями.

Исследованы щелочные полипептиды из повреждений, нанесенных в короткие временные интервалы незадолго до смерти. Установлена более высокая активность пептидов, полученных из первых повреждений, проявляющаяся во влиянии на реакцию фагоцитоза и показатели гемостаза.

В диссертационной работе **Намоконова Е.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2003 г.) "**Патофизиологические аспекты хирургической инфекции и оптимизация подходов к её лечению**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - доктор медицинских наук, профессор Б.С. Хышиктуев; заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,

профессор В.А. Сизоненко) впервые, для устранения микробной агрессии, как основного пускового фактора в развитии иммунных сдвигов и дисбаланса в системе "ПОЛ-антиоксиданты", разработан и применен новый мембранотропный антисептик - йодметроксида, состоящий из катиона йода, метронидазола, диметилсульфоксида и глицерина, обладающий широким спектром противомикробной активности и высокой проникающей способностью, без общего и местного токсического действия на органы и ткани (патент РФ на изобретение № 2080864). Установлен его выраженный противомикробный эффект в эксперименте и клинике, о чем свидетельствовало снижение сроков очищения и заживления ран (в 1,5-2 раза) по сравнению с применением других йодсодержащих препаратов.

Расширены представления о важной патогенетической роли дисбаланса в системе "ПОЛ - антиоксиданты" и детализированы его механизмы у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и послеоперационными осложнениями в первой фазе раневого процесса, которые характеризуются усилением начальных этапов липопероксидации (преобладающий рост значений диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, их относительного содержания E278/220), на фоне подавления общей антиоксидантной активности. Данные изменения у пациентов сохраняются и в последующие фазы раневого процесса при проведении традиционной терапии, включая местное применение йодметроксида. Установлено, что дефицит АТФ, возникающий в первую фазу, впоследствии компенсируется, однако энергетический потенциал организма остается подавленным, о чем свидетельствуют низкие цифры энергетического заряда.

Показано, что у больных с хирургической инфекцией, в условиях гипоксии и активации процессов перекисного окисления липидов при традиционной терапии сохраняются сдвиги в иммунной системе (снижение CD3+, CD4+, CD19+ при росте CD8+-клеток, повышение активности гуморального звена - IqG, A, M, и увеличение концентрации цитокинов -IL-1a, IL-1β, IL-8 и TNFα).

Приоритетным в работе является то, что был предложен комплексный подход к лечению гнойной хирургической инфекции, включающий использование местного антибактериального средства (йодметроксида) в сочетании с антиоксидантом и антигипоксантом (пармидином) и иммуномодулятором (вилоном), который приводит к нивели-

рованию сдвигов в системе "ПОЛ-антиоксиданты" и энергетическом обмене, нормализации клеточного и гуморального иммунитета. Все это улучшает репаративные процессы в ране, позволяет своевременно проводить реконструктивно-восстановительные операции и сокращает сроки пребывания больных в стационаре.

Научная новизна работы **Цепелева В.Л.** (Читинская государственная медицинская академия, 2003 г.) **"Механизмы действия регуляторных пептидов при иммунодефицитных состояниях и воспалении"** (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Н. Н. Цыбиков) состоит в том, что впервые выделены из бурсы Фабрициуса индивидуальные биологически активные пептиды, установлена их структура и осуществлен химический синтез. Выделенные пептиды названы "бурсопептидами": БП-1 - Tyr-Glu-Gly (YEG), БП-2 - Trp^hr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu (WTAEKQL), БП-3 - Lys-Glu-Glu-Leu-Asn-Glu (KEELNE) и БП-4 - Glu-Arg-Asp-Pro (ERDP).

Проведена сравнительная оценка биологической активности синтетических аналогов пептидов вилочковой железы, костного мозга и бурсы Фабрициуса при иммунодефицитных состояниях и воспалении.

Установлено, что синтетический аналог пептида тимуса - вилон (Lys-Glu) и бурсопептид-3 оказывают влияние преимущественно на Т-систему иммунитета: увеличивают экспрессию дифференцированных антигенов Т-лимфоцитов, потенцируют стимулирующее действие IL-2 на экспрессию маркеров Т-клеток, увеличивают экспрессию Е-рецепторов тимоцитов, восстанавливают иммунный ответ у тимэктомированных животных.

Впервые изучена биологическая активность регуляторного пептида костного мозга - SAEEKEA и бурсопептида-2. Установлено, что гемопептид и бурсопептид-2 обладают широким спектром действия: повышают экспрессию маркеров Т-, В-лимфоцитов и НК-клеток; стимулируют антителопродукцию на пике вторичного иммунного ответа в популяции зрелых антителопродукторов, увеличивая количество АОК. Регуляторный пептид костного мозга увеличивает стимулирующее действие IL-2 на экспрессию маркеров CD4, CD21 и CD22.

Впервые установлено, что БП-1, БП-2, гемопептид и вилон повышают экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 на мембране лимфоцитов.

Впервые обнаружено специфическое связывание БП-2 и гемопептида с мембраной лимфоцитов. Показано, что БП-2 и гемопептид действуют на лимфоидные клетки через одни и те же рецепторные структуры.

Впервые установлено, что бурсопептид-1 (Tyr-Glu-Gly) действует преимущественно на гуморальное звено иммунитета: увеличивает экспрессию дифференцировочных антигенов и иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов, стимулирует антителопродукцию, восстанавливает иммунный ответ при эмбриональной бурсэктомии.

Установлено, что бурсопептид-4 (Glu-Arg-Asp-Pro) и, в меньшей степени, БП-3 стимулируют фагоцитарную активность и кислородзависимый метаболизм макрофагов.

Выявлены клеточно-опосредованные механизмы действия регуляторных пептидов тимуса, костного мозга и бursы Фабрициуса на свертывание крови. Установлено, что иммунорегуляторные пептиды в присутствии мононуклеаров периферической крови проявляют антикоагулянтное действие.

Доказано, что регуляторные пептиды тимуса, костного мозга и бursы Фабрициуса влияют на течение воспалительной реакции: гемопептид, бурсопептид-2 и бурсопептид-3 снижают явления эксудации за счет уменьшения секреции мононуклеарами провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF α); вилон и бурсопептид-3 стимулируют репаративную фазу воспаления за счет увеличения пролиферативной активности фибробластов.

Показано, что у животных с экспериментальной термической травмой и перитонитом регуляторные пептиды, выделенные из центральных органов иммунитета, стимулируют иммунный ответ как в индуктивную, так и в продуктивную фазы, уменьшают гиперкоагуляцию и активируют фибринолиз.

Установлено, что одним из механизмов ожоговой иммуносупрессии является снижение биологической активности тимических пептидов, относящихся к классу цитомединов. Пептидный препарат эпифиза - эпиталамин восстанавливает состав и активность пептидов тимуса, оказывающих позитивное влияние на дифференцировку и функциональную зрелость Т- и В-лимфоцитов.

Подтверждено, что в организме существует единая клеточно-гуморальная система защиты, включающая иммунитет, неспецифическую резистентность и гемостаз.

Диссертационная работа **Патеюка А.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2004 г.) "**Роль пептидных факторов гипофиза, тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции иммунитета и гемостаза**" (специальность- 03.00.13 - физиология; 14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник; доктор медицинских наук, профессор В.В. Малинин) посвящена изучению роли пептидов гипофиза, тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции клеточного и гуморального иммунитета, свертывания крови и фибринолиза. В данной работе впервые методом уксуснокислой экстракции выделены из передней и задней долей гипофиза цитомедины и изучен их состав и свойства.

Впервые показано, что цитомедины из передней доли гипофиза в опытах *in vitro* способствуют увеличению экспрессии рецепторов на Т-лимфоцитах, а задней доли - на В-лимфоцитах. И те, и другие цитомедины угнетают активацию системы комплемента по альтернативному пути, стимулируют фагоцитоз, обладают антикоагулянтным действием и способствуют более быстрому растворению фибринового сгустка.

Установлено, что неонатальная гипофизэктомия у цыплят приводит к резкому падению массы тела, тимуса и селезенки, но способствует значительному увеличению веса бursы. Одновременно при этом уменьшается количество лейкоцитов, в основном за счёт лимфоцитов, падает число АОК, снижается индекс АЗКЦ, резко уменьшается концентрация гемагглютининов и гемолизинов, снижается число эритроцитов и уровень гемоглобина, возникает гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза. Аналогичные, хотя и менее выраженные изменения, обнаружены у зрелых и старых кур.

Выявлено, что введение в течение 40 дней неонатально гипофизэктомированным цыплятам цитомединов из передней и задней долей гипофиза восстанавливает состояние клеточного и гуморального иммунитета, гемокоагуляции, фибринолиза и состава красной крови. При этом цитомедины передней доли гипофиза влияют в большей степени на клеточный, а задней - на гуморальный иммунитет. Наилучшие результаты обнаружены при одновременном введении гипофизэктомированным цыплятам цитомединов передней и задней долей гипофиза.

Установлено, что цитомедины передней и задней долей гипофиза способны ликвидировать нарушения клеточного и гуморального им-

мунитета, гиперкоагуляцию и депрессию фибринолиза у неонатально тимэктомированных и бурсэктомированных цыплят.

Показано, что цитомедины передней и задней долей гипофиза благоприятно влияют на течение калового перитонита, иммунитет и гемостаз у крыс с экспериментальным каловым перитонитом. При этом цитомедины передней доли гипофиза по механизму своего действия напоминают тималин, а задней - бурсилин.

Впервые установлено, что при гипофизэктомии нарушается состав, специфические и неспецифические свойства цитомединов, выделенных из тимуса, бурсы и сердца. Введение цитомединов передней и задней долей гипофиза гипофизэктомированным цыплятам восстанавливает их состав и свойства.

Доказано, что цитомедины передней и задней долей гипофиза способны в значительной степени восстанавливать морфологическую картину тимуса, бурсы, селезёнки и лимфоузлов у неонатально гипофизэктомированных цыплят.

Впервые на основании изучения аминокислотного состава цитомединов передней и задней долей гипофиза получены пептиды и доказано, что они обладают теми же свойствами, что и аналогичные цитомедины.

Показано, что эпиталон (А1а-С1и-Азр-01у) обладает активностью, свойственной цитомединам и олигопептидам задней доли гипофиза.

В диссертационной работе **Щербака В.А.** (Читинская государственная медицинская академия, 2005 г.) "**Механизмы формирования хронического гастродуоденита у детей и обоснование патогенетической терапии**" (специальность- 14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Б. И. Кузник; доктор медицинских наук, профессор Ю.В.Витковский) при хроническом гастродуодените (ХГ) у детей выявлен дисбаланс иммунитета, характеризующийся снижением относительного числа клеток, несущих CD4+, увеличением цитотоксических лимфоцитов (CD8+), уменьшением В-лимфоцитов, повышением иммуноглобулинов классов М и G.

Впервые установлено снижение интенсивности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных ХГ, и этот показатель применен для оценки эффективности терапии.

Зарегистрировано увеличение провоспалительных цитокинов при нормальном уровне противовоспалительного интерлейкина-4.

Выявлена патогенетическая взаимосвязь между инфекцией *Helicobacter pylori*, метаболитами оксида азота и повышением кислотности желудочного сока. При ХГ у детей введены коэффициенты, характеризующее соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, и доказана их эффективность для оценки терапии.

Впервые патогенетически обосновано применение тималина и вилона у детей с гастродуоденитами, а для лечения детей с ХГ использован неоселен, и доказана его высокая эффективность.

Александров С.Г. (Иркутский государственный медицинский университет, 2005 г.) в своей работе "**Закономерности изменений системных взаимоотношений в динамике героинной абстиненции**" (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научные консультанты - доктор медицинских наук, профессор Л. И. Корытов; доктор медицинских наук, профессор В. С. Собенников) показал, что в состоянии отмены наркотика наряду с дезинтеграцией патологических систем, образовавшихся в процессе хронической интоксикации героином, происходит их укрепление и формирование новых патодинамических интеграции.

В результате проведенного исследования впервые установлены закономерности изменений вегетативного гомеостаза. Показано, что в абстинентный период, несмотря на проводимое стандартное лечение, происходит значительное напряжение и рассогласование механизмов регуляции функций, которые выражаются в повышении тонуса симпатического отдела автономной нервной системы и нарушении вегетативного обеспечения деятельности организма. Отмечено преобладание эрготропных механизмов регуляции функций в течение всего периода наблюдений.

На основании анализа полученных данных у больных героинной зависимостью в состоянии абстиненции установлено, что индивидуальный профиль функциональной межполушарной асимметрии мозга является одним из факторов, определяющих особенности динамики изучаемых показателей. У амбидекстров в большей степени нарушены психофизиологические, а у синистралов - вегетативные функции. Преобладание межсистемного рассогласования выявлено у левополушарных больных. Ус-

тановлено, что восстановление физиологических функций в период отмены наркотика зависит от длительности заболевания, потребляемой среднесуточной дозы психоактивного вещества и индивидуального профиля функциональной межполушарной асимметрии головного мозга.

Важные результаты на основании изучения кардиогемодинамических и метаболических изменений у больных гипертонической болезнью получены **Филёвым А.П.** (Читинская государственная медицинская академия, 2006 г.) "**Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: механизмы формирования, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование применения бета - адреноблокаторов**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; 14.00.05 - внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А. В. Говорин).

Впервые у больных гипертонической болезнью проведено комплексное исследование метаболических и кардиогемодинамических показателей и определено их значение в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка, а также обосновано применение β -адреноблокаторов у данной категории больных.

Показано, что у 17,2 % больных гипертонической болезнью с нормальной массой миокарда и ненарушенной геометрией ЛЖ, при отсутствии эхокардиографических признаков глобальной диастолической дисфункции, методом тканевой доплерэхокардиографии выявлено нарушение диастолических свойств миокарда в виде "скрытой" сегментарной диастолической дисфункции. Применение тканевого доплера позволяет разграничить псевдонормальный и нормальный типы диастолического наполнения ЛЖ у больных ГБ.

Впервые методом тканевой доплер-эхокардиографии установлен характер взаимосвязи структуры диастолического наполнения и геометрической модели ЛЖ у пациентов ГБ, выявлена их тесная взаимосвязь, при этом нарушение диастолического наполнения ЛЖ зависит не только от нарастания массы миокарда, но и от характеристик его полости - то есть модели архитектоники. Установлено, что наиболее часто диастолическая дисфункция ЛЖ развивается у больных ГБ с концентрической гипертрофией ЛЖ. У всех пациентов ГБ с патологическим профилем АД без признаков его ночного снижения (найтпикеры) выявлены сегментарные диастолические расстройства ЛЖ.

Приоритетными являются данные о том, что сдвиги в жирнокислотном составе липидов плазмы крови и мембран эритроцитов у больных ГБ патогенетически взаимосвязаны с показателями диастолического наполнения левого желудочка. Показано, что наряду с увеличением относительного содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот и уменьшением количества полиненасыщенных кислот, имеются разнонаправленные сдвиги в пулах насыщенных и ненасыщенных кислот. Так, в пуле насыщенных кислот повышено содержание миристиновой и пальмитиновой кислот, тогда как относительное количество стеарата, напротив, снижено; в пуле полиненасыщенных кислот отмечено увеличение содержания дигомо- γ -линоленовой и арахидоновой кислот, а количество линолевой и α -линоленовой кислот значительно снижено по сравнению со здоровыми лицами. Показатели систолической функции левого желудочка у больных ГБ практически не взаимосвязаны с содержанием фракций жирных кислот.

Впервые выявлена взаимосвязь между показателями суточного мониторирования АД и содержанием различных жирных кислот в липидах плазмы крови и показано, что основные параметры суточного мониторирования, характеризующие тяжесть артериальной гипертензии и вариабельность АД, находятся в отрицательной корреляционной взаимосвязи с общим количеством ненасыщенных жирных кислот, относительным содержанием линолеата (коэффициенты корреляции от - 0,30 до - 0,72, $P < 0,05$). С уровнем пальмитата, арахидоната, γ -линоленоата, дигомо- γ -линоленоата и общим количеством насыщенных жирных кислот большинство показателей суточного мониторирования АД коррелируют положительно (коэффициенты корреляции от 0,31 до 0,72, $P < 0,05$).

Впервые изучено содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных ГБ и показано снижение уровня АТФ при одновременном увеличении концентрации АДФ и АМФ при наличии эхокардиографических признаков диастолической дисфункции левого желудочка. У этой категории больных также выявлен синдром нарушения утилизации жирных кислот миокардом, что сопровождается увеличением коэффициента НЭЖК/АТФ, характеризующего тяжесть сердечной недостаточности.

Установлено, что сдвиги в энергетическом метаболизме миокарда у больных ГБ патогенетически взаимосвязаны со структурно-функциональными изменениями ЛЖ, при этом наиболее сильная корреля-

ционная связь обнаружена с показателями диастолического наполнения ЛЖ. Так, скорость пика E положительно коррелировала с общим содержанием ненасыщенных жирных кислот, количеством пентадеценовой кислоты и уровнем АТФ в эритроцитах и отрицательно - с уровнями НЭЖК и глицерина, общим содержанием насыщенных кислот, с уровнями остальных мононенасыщенных кислот и концентрацией АМФ ($r = -0,58$ до $0,55$). Скорость пика атриального наполнения (А), напротив, положительно коррелировала с коэффициентом НЭЖК/глицерин, общим содержанием насыщенных и уровнями мононенасыщенных кислот, концентрацией АМФ и отрицательно - с общим содержанием ненасыщенных кислот, количеством пентадеценовой кислоты и уровнем АТФ ($r = -0,61$ до $0,60$).

Установлено, что уровень диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, ТБК-положительных продуктов в сыворотке крови возрастал в зависимости от степени тяжести АГ и наличия диастолической дисфункции ЛЖ, наряду со снижением активности каталазы эритроцитов, их перекисной резистентности и общей антиокислительной активности плазмы крови.

Впервые выявлено благоприятное влияние селективного β_1 -адреноблокатора метопролола на показатели сегментарной диастолической функции ЛЖ и суточный профиль АД, жирнокислотный состав липидов крови и системы макроэргических фосфатов у больных ГБ. Указанные изменения свидетельствуют об усилении процессов утилизации жирных кислот миокардом на фоне лечения метопрололом.

Диссертантом **Горбуновым В.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2006 г.) в работе "**Острое алкогольное поражение сердца: механизмы развития и принципы патогенетического лечения**" (специальность-14.00.16 - патологическая физиология; 14.00.05 - внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В.Говорин) впервые в логической взаимосвязи изучены особенности расстройств внутрисердечной гемодинамики, состояние процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты, жирнокислотного состава крови, продукции некоторых цитокинов, а также электрофизиологические нарушения у больных с острым алкогольным поражением сердца.

Приоритетным в работе явилось детальное изучение количествен-

ного и фракционного жирнокислотного состава неэстерифицированных жирных кислот, общих липидов крови и мембран эритроцитов у пациентов с острым алкогольным поражением сердца с учётом их вегетативного статуса. Установлено, что при острой алкогольной интоксикации кардиотоксичность НЭЖК обусловлена не только их высоким содержанием в сыворотке крови, но и изменениями фракционного жирнокислотного состава. Так, при остром алкогольном поражении сердца в составе НЭЖК плазмы крови увеличивается уровень некоторых насыщенных жирных кислот: миристиновой и пальмитиновой, которые, вероятно, в избыточном количестве обладают проаритмическими эффектами; в свою очередь, среди полиненасыщенных жирных кислот наблюдается снижение со стороны лишь одной ω -6 жирной кислоты - линолевой, дефицит которой возможно снижает антиаритмические свойства НЭЖК. В жирнокислотном составе общих липидов плазмы крови и мембран эритроцитов у данной категории больных в пуле насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот происходят однонаправленные изменения в сторону их повышения, среди же полиненасыщенных жирных кислот снижается содержания ω -3 жирных кислот и увеличивается содержание некоторых ω -6 жирных кислот (γ -линоленовой кислоты и дигомо- γ -линоленовой кислот). Наиболее негативные изменения жирнокислотного статуса крови при алкогольной интоксикации связаны с чрезмерной симпатикотонией.

Впервые показано, что в патогенезе острого алкогольного поражения сердца важное значение принадлежит повышенной продукции некоторых цитокинов (ИЛ-1Р, ИЛ-4, ФНО- α), активации процессов липопероксидации и снижению антиоксидантной защиты. При этом указанные иммунологические и биохимические изменения наиболее выражены у больных с нарушенной диастолической и/или систолической функцией левого желудочка.

Впервые установлено, что электрофизиологические феномены (фрагментированная электрическая активность и замедленная реполяризация желудочков), характеризующие желудочковую эктопическую активность, у больных с острой алкогольной интоксикацией взаимосвязаны с расстройствами кардиогемодинамики, вегетативным дисбалансом, процессами липопероксидации, продукцией провоспалительных цитокинов и нарушениями жирнокислотного статуса липидов крови.

Выявленные взаимосвязи изученных лабораторно-инструменталь-

ных показателей у больных с острым АПС позволили установить существенную роль симпатикотонии в стимуляции продукции провоспалительных цитокинов и активации процессов липопероксидации, которые в свою очередь усугубляют неблагоприятные изменения количественного и качественного состава высших жирных кислот и отрицательно влияют на структурно-функциональное состояние миокарда.

Впервые установлено (в многофакторной регрессионной модели), что при острой алкогольной интоксикации общее содержание неэстерифицированных жирных кислот и дефицит линолевой кислоты в спектре НЭЖК, уровень глицерола, интерлейкина 4, активность супероксиддисмутазы, конечный диастолический объём левого желудочка и ряд маркёров вариабельности ритма сердца (Tr, LF/HF) являются независимыми факторами риска жизнеугрожающих аритмий. Уровень же стеарата в составе неэстерифицированных жирных кислот, масса миокарда левого желудочка, его ударный и конечный систолический объёмы независимо связаны с прогнозом кардиогемодинамических расстройств.

Патогенетически обосновано и проведено комплексное лечение острого алкогольного поражения сердца, включающее применение β -адреноблокаторов (метопролола), антиоксидантов и гипербарической оксигенации. Показано, что, наряду с высокой клинической эффективностью комплексной терапии, отмечается положительная динамика изученных маркёров патогенеза острого алкогольного поражения.

Научная новизна диссертационной работы **Зловой Т.П. "Патогенетические механизмы экологообусловленных нарушений интеллекта у детей"** (Читинская государственная медицинская академия, 2007 г.) (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Н.В. Говорин) заключается в том, что впервые проведен сравнительный клинко-психопатологический анализ особенностей интеллектуальных нарушений у детей, проживающих в условиях экопатогенного воздействия и на экологически благополучной территории. Выявлены клинические особенности экологообусловленных нарушений интеллекта у детей, которые представлены неоднородностью задержки темпа развития его компонентов с преимущественным нарушением психомоторных координации и произвольной регуляции движений.

Показано, что единой патогенетической основой экологообуслов-

ленных когнитивных расстройств у детей являются сложные нейроиммунноэндокринные нарушения, пусковым механизмом которых выступает активация свободнорадикального окисления липидов мембран клеток (с повышением уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов на фоне истощения антиоксидантной защиты со снижением содержания витамина Е и активности каталазы).

Установлено, что у детей с интеллектуальными нарушениями, проживающих в условиях экологического неблагополучия, имеются неспецифические нарушения иммунного реагирования: снижение функциональной активности лимфоцитов, дисбаланс содержания IgA, M, G, гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . Выявлено увеличение продукции специфических маркеров деструкции мозговой ткани (аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину, фактору роста нервов и фермента нейронспецифической енолазы), и падение уровня мозгового нейротрофического фактора.

Обнаружено, что при экологообусловленных задержках психического развития имеется дизрегуляция гонадных и тиреоидных функций со снижением содержания лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов, дисбалансом тиреоидных гормонов (низкий уровень Т4 при увеличении Т3) и гипофункцией половых желез с уменьшением концентрации тестостерона и прогестерона.

Определены особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с экологообусловленными интеллектуальными нарушениями: увеличение содержания медленных волн (дельта и тета) и снижение спектральной плотности бета-2 и альфа-2 ритмов.

Впервые разработана и предложена программа комплексных патогенетически обоснованных медико-психолого-педагогических мероприятий для детей с экологообусловленными задержками психического развития, при проведении которых отмечены положительные клинические и нейробиологические изменения.

Результаты работы **Тумака В.Н.** (Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, 2007 г.) **"Патогенетическое обоснование торакальной эпидуральной анальгезии у больных инфарктом миокарда и оценка её эффективности"** (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант -

заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.В.Малышев) позволяют сделать вывод, что у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда, поступивших в поздние сроки заболевания, формируется эмоционально-болевой синдром, на высоте развития которого наблюдается значительный выброс кортизола, инсулина, соматотропного гормона, пролактина

Доказано, что ЭБС имеет выраженный, стойкий и рецидивирующий характер, а традиционная терапия в виде внутривенного введения наркотических средств, не только малоэффективна, но вызывает осложнения со стороны органов дыхания и кровообращения.

Разработан оригинальный метод эпидуральной анальгезии, заключающийся в том, что в первые часы поступления больного инфарктом миокарда в стационар используется смесь морфина в малых дозах с нарпином, а в последующие трое суток производится постоянная инфузия нарпина. Новыми являются данные, что длительная ТЭА обладает высокоэффективным стресс-лимитирующим действием, что и обуславливает меньший подъем в крови стресс-гормонов, позволяет быстро, полностью и длительно купировать ЭБС и предупредить развитие тяжелых осложнений.

Впервые в клинических условиях подтверждена важная роль ЭБС в формировании окислительного стресса, характеризующегося увеличением в крови продуктов ПОЛ, снижением концентрации альфа-токоферола и напряжения антиокислительной активности крови. Выявлено, что длительная ТЭА, благодаря эффективной антиоксидативной защите, уменьшает гиперпероксидацию и повреждающее влияние продуктов ПОЛ на миокард.

Торакальная комбинированная эпидуральная анальгезия у больных с крупноочаговым ИМ умеренно снижает показатели пред- и постнагрузки и частоту сердечных сокращений, способствует уменьшению потребления миокардом кислорода, что имеет немаловажное влияние на процесс формирования очага некроза.

Впервые с помощью эхокардиографии, установлено, что ТЭА значительно улучшает диастолическую и оказывает корригирующее влияние на систолическую функцию ЛЖ, тем самым уменьшает частоту развития тяжелых форм острой сердечной недостаточности. В клинических условиях, на основании данных суточного холтеровского мониторирования ЭКГ и эхокардиографии доказан противоишемичес-

кий эффект торакальной морфино-нарпиновой эпидуральной анальгезии у больных с крупноочаговым ИМ. С помощью электрокардиографии и динамики изменений активности МВ-КФК, доказано, что ТЭА, ограничивая размеры очага некроза, обладает мощным противоишемическим эффектом, снижает летальность и количество случаев рецидива инфаркта миокарда и возникновения сердечной недостаточности, улучшая в целом результаты лечения этой категории больных.

В диссертационной работе **Ларевой Н.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2008 г.) "**Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе**" (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Говорин) впервые в логической взаимосвязи изучены особенности циркадных колебаний АД и кардиогемодинамики, состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты, жирнокислотный состав липидов сыворотки крови и мембран эритроцитов, некоторые иммунологические показатели (уровень цитокинов - ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-4), электрофизиологические, психопатологические нарушения и качество жизни у женщин с хирургической и естественной менопаузой.

Впервые установлено, что тревожно-депрессивные расстройства, часто встречающиеся у женщин в постменопаузе, взаимосвязаны с генезом климакса (естественный или хирургический), а также с особенностями циркадных колебаний артериального давления и степенью выраженности дисфункции эндотелия.

Показано, что разбалансировка процессов липопероксидации и антирадикальной защиты, выявляемая у женщин в постменопаузе, патогенетически взаимосвязана с типом менопаузы, наличием артериальной гипертензии и особенностями циркадных колебаний АД, наличием и степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств, особенностями кардиогемодинамики и наличием дисфункции эндотелия. Установлено, что у женщин в постменопаузе развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот, более выраженный у пациенток с хирургической менопаузой, сопровождающийся накоплением в крови неэтерифицированных жирных кислот, которые оказывают детергентное действие на кардиомиоциты и приводят нарушению функционального состояния левого желудочка.

У пациенток в постменопаузе выявлены нарушения жирнокислотного состава липидов плазмы крови и мембран эритроцитов, характеризующиеся увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением количества ненасыщенных жирных кислот; при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличивается содержание моноеновых и значительно уменьшается содержание полиеновых (в особенности ω -3 полиненасыщенных) кислот.

Впервые установлено, что нарушения жирнокислотного статуса у женщин с хирургической менопаузой более выражены по сравнению с пациентками в состоянии естественной менопаузы; наличие артериальной гипертензии также обуславливает более неблагоприятные сдвиги изученных показателей; кроме того, состояние жирнокислотного статуса взаимосвязано с наличием гипертрофии ЛЖ и нарушений его диастолического наполнения, а также с наличием дисфункции эндотелия у данной категории больных.

Приоритетным в работе явилось доказательство того факта, что нарушения структуры и функции ЛЖ у женщин в постменопаузе патогенетически взаимосвязаны с изменениями функционального состояния эндотелия. В наибольшей степени эндотелиальная дисфункция выражена у пациенток с концентрической гипертрофией ЛЖ, а также с его диастолической дисфункцией.

Установлено, что в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе важная роль принадлежит повышенной продукции некоторых цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-4). Степень повышения уровня изученных цитокинов существенно зависит от типа менопаузы, массы тела пациентки, уровня личностной тревожности, наличия и степени выраженности депрессии, а также функционального состояния ЛЖ.

Показано, что у женщин в постменопаузе снижается общая ВРС, особенно вагусные модуляции, имеет место выраженная симпатотония, а также усиливаются центральные эрготропные влияния; впервые установлено, что указанные изменения усугубляются по мере развития психопатологических, кардиогемодинамических и сосудистых нарушений.

Впервые определены (в многофакторной регрессионной модели) прогностические факторы формирования у женщин в постменопаузе артериальной гипертензии, гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка, а также дисфункции эндотелия.

Диссертационная работа **Серебряковой О.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2008 г.) "**Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе**" (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Говорин) посвящена патогенетическим механизмам формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе с учетом кардиогемодинамических, метаболических, иммунных и функциональных изменений и разработке критериев ее ранней диагностики. Автором впервые у больных тиреотоксикозом и гипотиреозом проведено комплексное исследование метаболических, кардиогемодинамических показателей, параметров variability сердечного ритма и содержания цитокинов в крови и определено их значение в патогенезе развития дисгормональной кардиомиопатии.

Установлено, что у больных тиреотоксикозом и гипотиреозом процессы ремоделирования носят сложный характер и проявляются утолщением стенок левого желудочка и дилатацией камер сердца, а также нарушением диастолической функции левого желудочка. У пациентов с синдромом гипотиреоза отмечена высокая частота нарушений процессов расслабления миокарда левого желудочка, при тиреотоксикозе диастолическая дисфункция левого желудочка встречается преимущественно при осложненной форме заболевания.

Впервые у больных кардиомиопатией на фоне дисфункции щитовидной железы выявлено развитие синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, характеризующегося повышением содержания жирных кислот и снижением глицерола в сыворотке крови.

Приоритетным являются данные о том, что сдвиги в жирнокислотном составе липидов плазмы крови и эритроцитов при тиреотоксикозе и гипотиреозе с развитием кардиомиопатии взаимосвязаны с показателями кардиогемодинамики. У всех больных отмечено увеличение общего количества насыщенных жирных кислот с одновременным снижением ненасыщенных, преимущественно за счет полиненасыщенных жирных кислот. Пул насыщенных жирных кислот пополнялся за счет миристиновой и пальмитиновой кислот при тиреотоксикозе. При гипотиреозе повышалось содержание миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Уровень ненасыщенных жирных кислот снижался за счет пула ω -6 кислот. При анализе фракционного со-

става ВЖК установлена разнонаправленная динамика изменений. Так, концентрация линолевой, а-линоленовой кислот уменьшалась, а содержание γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой кислот повышалось во всех группах больных. Отмечено выраженное уменьшение содержания арахидоновой кислоты у больных с кардиомиопатией на фоне тиреотоксикоза и гипотиреоза. Отношение Σ насыщенных/ Σ ненасыщенных жирных кислот в липидах сыворотки крови положительно коррелировало с показателем диастолической дисфункции левого желудочка. Предложен коэффициент для ранней диагностики нарушений диастолической функции левого желудочка (патент №2292049) по отношению содержания в крови насыщенных к полиненасыщенным жирным кислотам у больных гипотиреоидной кардиомиопатией.

Выявлена активация в крови процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, повышение продукции некоторых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α) при осложненных формах гипотиреоза и тиреотоксикоза.

Впервые изучено содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах в комплексе с динамикой жирных кислот в крови больных кардиомиопатией при тиреотоксикозе и гипотиреозе. Установлено значительное снижение содержания АТФ и повышение уровня АМФ и АДФ, а также увеличения коэффициента НЭЖК/АТФ при осложненных формах как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза. При проведении корреляционного анализа установлены разнонаправленные взаимосвязи между параметрами кардиогемодинамики и показателями энергетического метаболизма.

Выявленные изменения в показателях вариабельности ритма сердца позволили установить снижение вегетативного контроля регуляции сердечного ритма при тиреотоксикозе и гипотиреозе с развитием относительной симпатикотонии.

Впервые установлено (в многофакторной регрессионной модели), что при тиреотоксикозе независимыми факторам риска развития диастолической дисфункции являются ряд маркеров вариабельности ритма сердца (SDNN, HF, LF/HF), содержание миристиновой и арахидоновой кислот в спектре НЭЖК, ТБК-положительных продуктов в эритроцитах, индекс массы миокарда левого желудочка и увеличение размеров левого предсердия. При гипотиреозе прогностически значимыми в развитии диастолической дисфункции левого желудочка явились

показатели гиперсимпатикотонии (LF/HF), содержание пальмитолеиновой, миристиновой, гептадекановой, стеариновой кислот и снижение антиоксидантной активности плазмы.

Патогенетически обоснованно применение кардиоцитопротекторов и антиоксидантов у больных с тиреотоксикозом и гипотиреозом. Показана положительная динамика комплексной терапии на изученные биохимические показатели.

Изучение роли сосудистых, гемостатических и иммунологических механизмов в патогенезе холодовых повреждений конечностей в диссертационной работе **Шаповалова К.Г.** (Читинская государственная медицинская академия, 2009 г.) "**Патогенетические механизмы местной холодовой травмы**" (специальность - 14.00.16 - патологическая физиология; научный консультант - доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Витковский) продемонстрировало, что в раннем и позднем реактивном периоде отморожений уровень провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-8 и IL-18 в крови, оттекающей от поврежденной конечности, больше, а IL-4 - меньше, чем от интактной конечности. При этом концентрация провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-8 и IL-18 в жидкости пузырей значительно превышает их уровень в оттекающей от зоны повреждения венозной крови. При неблагоприятном течении травмы содержание IL-1 β , и IL-8 выше, чем при благоприятном. У больных с местной холодовой травмой III-IV степени в позднем реактивном периоде и в периоде гранулирования и эпителизации в крови возрастает уровень TGF β , TGF1 β и VEGF. При увеличении объема пораженных холодом тканей в крови больных уменьшается концентрация TGF β 1 и повышается содержание VEGF. У пациентов с криотравмой значения TGF β 1 и VEGF в поврежденном сосудистом русле значительно выше, чем в интактном.

Впервые установлено, что в плазме больных с местной холодовой травмой возрастает коллагенсвязывающая активность фактора фон Виллебранда, достигая своего максимума в позднем реактивном периоде. Увеличение массива пораженных холодом тканей у пациентов сопровождается повышением коллагенсвязывающей активности фактора фон Виллебранда. У них усиливается экспрессия тканевого фактора лейкоцитами периферической крови, зависящая от периода травмы и объема поражения. Показано, что в венозной крови, оттека-

ющей от поврежденной холодом конечности, концентрация t-PA и PAI-1 выше, чем от здоровой.

Впервые выявлено, что в дореактивном периоде холодовой травмы в крови увеличивается число десквамированных эндотелиоцитов, достигая наибольших значений в раннем реактивном периоде. В крови, оттекающей от поврежденного действием низких температур сегмента конечности, количество десквамированных эндотелиальных клеток выше, чем в венозной крови неповрежденного сосудистого русла.

Приоритетными являются сведения об усилении способности лимфоцитов адгезировать тромбоциты в дореактивном периоде, достигающей наибольшей выраженности в раннем реактивном периоде холодовой травмы. Увеличение числа ЛТА и степени ЛТА пропорционально массиву поврежденных тканей.

Впервые показано, что у пациентов с отморожениями конечностей в дореактивном периоде снижается концентрация нитритов в крови и повышается содержание эндотелина-1. В крови, оттекающей от поврежденной конечности, уровень нитритов ниже, а эндотелина-1 выше, чем от неповрежденной. При местной холодовой травме III-IV степени в крови пациентов возрастает уровень эндотелина-1 прямо и уменьшается концентрация нитритов обратно пропорционально объему пораженных холодом тканей, общей площади поврежденного и активированного эндотелия сосудов. У больных в раннем реактивном периоде возрастает активность эндотелиальных факторов релаксации и увеличивается приток крови из артериального русла в пораженном холодом сегменте конечности. В позднем реактивном периоде травмы возрастает активность миогенного и нейрогенного компонентов регуляции сосудистого тонуса, уменьшается артериальный и нутритивный кровоток.

В диссертационной работе **Алексенко Е.Ю.** (Читинская государственная медицинская академия, 2011 г.) "**Первичный остеоартроз: клинко-патогенетическая взаимосвязь с артериальной гипертензией и прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений**" (специальность - 14.01.04 -внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Говорин) впервые комплексно изучены клинические и патогенетические особенности течения первичного генерализованного остеоартроза и артериальной гипертензии. Установлено нарастание распространенности артериальной гипертензии с высокой частотой реги-

страции патологических суточных профилей артериального давления при прогрессировании и продолжительности остеоартроза более 5 лет.

Определены распространенность и характер тревожно-депрессивных расстройств у больных остеоартрозом: нарушения депрессивного спектра доминируют у больных с изолированным остеоартрозом, при сочетании с артериальной гипертензией чаще встречаются тревожные расстройства. Установлено значительное снижение качества жизни за счет социального и физического функционирования у больных первичным генерализованным остеоартрозом, наиболее выраженные изменения у пациентов с III рентгенологической стадией и при сочетании с артериальной гипертензией.

Впервые в логической взаимосвязи изучены изменения системы перекисного окисления липидов, некоторые иммунологические показатели (содержание IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α в крови), состояние функции эндотелия (количество десквамированных эндотелиоцитов, содержание эндотелина-1, стабильных метаболитов оксида азота и активность фактора Виллебранда) и данные ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у больных первичным остеоартрозом и артериальной гипертензией. Установлено повышение в крови начальных и промежуточных производных со снижением активности антирадикальной защиты у пациентов с первичным генерализованным остеоартрозом, более выраженное у больных в сочетании с артериальной гипертензией. Показано, что при первичном остеоартрозе в крови увеличивается уровень цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α), с максимальным содержанием у пациентов со II и III рентгенологическими стадиями и при длительности заболевания более пяти лет, а также при сочетании с артериальной гипертензией. Выявлено, что выраженность эндотелиальной дисфункции зависит от рентгенологической стадии остеоартроза и наличия артериальной гипертензии.

Приоритетным в работе явилось доказательство того факта, что препарат Артра способен уменьшать содержание в крови больных остеоартрозом IL-1 β , IL-10, TNF- α и CRP, а также вызывать торможение процессов липопероксидации (в виде снижения концентраций первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах), повышение ферментативной и общей антиокислительной активности, уменьшение концентрации ОХ и ХС ЛПН.

Установлено, что у больных изолированным остеоартрозом и в сочетании с артериальной гипертензией риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда в последующие 10 лет увеличивается в 2,5 и 4,2 раза соответственно по сравнению со здоровыми, что обуславливает необходимость проведения своевременной коррекции факторов риска, в первую очередь, адекватного контроля АД.

Впервые установлено (в многофакторной регрессионной модели), что у больных с остеоартрозом выраженность болевого синдрома, уровень тревоги, индекс массы тела, содержание в крови ОХ, IL-1 β , TNF- α , ET-1, NOx, количество десквамированных эндотелиоцитов являются независимыми факторами риска развития эндотелиальной дисфункции.

С помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа показано, что выраженность болевого синдрома, длительность заболевания, уровень тревоги/депрессии, индекс массы тела, содержание в крови ET-1, TNF- α , CRP, фибриногена, ХС ЛПНП и суммарных метаболитов NO, обладают прогностической значимостью в плане риска развития артериальной гипертензии у больных генерализованной формой первичного остеоартроза.

Результаты работы **Кушнарченко Н.Н.** (Читинская государственная медицинская академия, 2012 г.) "**Сердечно-сосудистые нарушения у мужчин с подагрой: клинические особенности, механизмы развития, прогнозирование**" (специальность - 14.01.04 - внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Говорин) позволяют сделать заключение, что ряд изученных клинических, лабораторных и кардиогемодинамических показателей обладают прогностической значимостью в плане возникновения сердечно-сосудистых нарушений у мужчин с подагрой и могут эффективно использоваться для оценки риска формирования артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ у этой категории больных.

Автором впервые комплексно изучены клинические и патогенетические особенности течения подагры и ее связь с кардиогемодинамическими нарушениями, эндотелиальной дисфункцией, артериальной гипертензией и синдромом инсулинорезистентности. Установлено нарастание частоты артериальной гипертензии у больных с хроничес-

ким течением заболевания, у 56,6% мужчин зарегистрированы патологические суточные профили АД.

У пациентов с подагрой выявлены различные варианты архитектоники ЛЖ, из них 81,7% имели патологический тип ремоделирования ЛЖ; у 66,8% больных диагностирована диастолическая дисфункция ЛЖ; особенности нарушений структуры и функции ЛЖ зависят от варианта течения подагры, характера циркадных колебаний АД и наличия синдрома инсулинорезистентности.

Установлена роль синдрома инсулинорезистентности в формировании сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой: выявлено нарастание артериальной гипертензии у мужчин с наличием синдрома ИР и его связь с особенностями циркадных колебаний АД, а также со структурно-функциональными нарушениями сердца.

Приоритетным является выявление синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом у больных подагрой, характеризующегося увеличением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола; существенные изменения системы перекисного окисления липидов с повышением в крови начальных, промежуточных и конечных производных (кетодиенов, сопряженных диенов, диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и оснований Шиффа), снижением устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу наряду с уменьшением ключевых антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы). Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с хроническим течением заболевания, при наличии артериальной гипертензии, нарушении циркадных ритмов АД и диастолической дисфункции ЛЖ.

Установлены закономерности изменений в уровне и составе адениловых нуклеотидов эритроцитов крови: уменьшение содержания АТФ и АДФ, а также повышении АМФ. Указанные изменения более выражены при хроническом течении заболевания, наличии морфофункциональных нарушений сердца, дисфункции эндотелия и синдроме инсулинорезистентности.

Впервые при подагре выявлены изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов с увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением количества ненасыщенных жирных кислот; при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличивается количество моноеновых и значительно уменьша-

ется концентрация полиеновых кислот. В пуле полиненасыщенных жирных кислот отмечается существенное снижение ω -3 ПНЖК в мембранах эритроцитов, а показатели ω -6 ПНЖК изменяются разнонаправлено: относительное содержание γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой кислот увеличено, в то время как количество арахидоновой кислоты в эритроцитарных мембранах значительно снижено. Нарушения жирнокислотного статуса у мужчин с подагрой наиболее выражены при хроническом течении заболевания, наличии артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка с нарушением его диастолической функции, а также при выявлении синдрома инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции.

Установлена роль цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-20, IL-23) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF- α и SR IL-6) в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой.

Выявлена эндотелиальная дисфункция у мужчин с подагрой, выражающаяся в активации нитроксидпродуцирующей способности эндотелия, увеличении содержания эндотелина-1 крови, активности фактора фон Виллебранда, уменьшении степени эндотелийзависимой вазодилатации и увеличении толщины КИМ. Эндотелиальная дисфункция связана с вариантом течения подагры, изменениями структуры и функции ЛЖ.

Впервые установлены нарушения микроциркуляции, сопровождающиеся изменениями его регуляторных механизмов: у всех мужчин с подагрой показано увеличение показателя микроциркуляции в зоне подушечки большого пальца стопы, а в проксимальных отделах (на тыльной стороне стопы и передней поверхности средней трети голени) базальный кровоток был существенно уменьшен. Наиболее выраженные изменения регуляции сосудистой стенки регистрировались при хроническом течении подагры.

Определены (в многофакторной регрессионной модели) прогностические факторы формирования у мужчин с подагрой артериальной гипертензии, гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ и эндотелиальной дисфункции.

Научная новизна работы **Соколовой Н.А.** (Читинская государственная медицинская академия, 2012 г.) "**Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении уксу-**

сой кислотой" (специальность - 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю.А.Витковский) состоит в том, что впервые установлены закономерности кардиогемодинамических нарушений, характеризующиеся уменьшением конечного диастолического и конечного систолического объемов, снижением ударного и минутного объемов, увеличением массы миокарда левого желудочка, а также формированием диастолической дисфункции левого желудочка.

Впервые выявлено развитие синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом со значительным повышением их в крови на фоне снижения уровня глицерола; существенное увеличение продуктов ПОЛ, наряду с понижением активности каталазы эритроцитов и антиокислительной активности. Наиболее выраженные изменения отмечены в 1-2 сутки госпитализации у пациентов с тяжелым отравлением уксусной кислотой и экзотоксическим шоком, а также при наличии диастолической дисфункции левого желудочка.

Установлены закономерности изменений в уровне и составе адениловых нуклеотидов эритроцитов крови: значительное снижение АТФ, АДФ и коэффициента энергетического заряда эритроцитов, характеризующее степень нарушения процессов генерации энергии, а также повышение АМФ и коэффициента фосфатного потенциала эритроцитов; максимальные нарушения зарегистрированы у больных с тяжелым отравлением, осложненным ЭШ.

Впервые установлено, что при холтеровском мониторинге ЭКГ у 50,8% больных в 1-2 сутки отравления регистрируются сложные нарушения ритма и проводимости, в том числе гемодинамически значимые; у 49,2% пациентов зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ. Показано, что наличие сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой патогенетически связано со значительным изменением вегетативного статуса, характеризующегося снижением общей вариабельности ритма сердца (показатель SDNN) за счет выраженной симпатикотонии (коэфф. LF/HF) и ослабления вагусных влияний (показатель рNN50% и rMMSD), а также с высоким содержанием в крови неэтерифицированных жирных кислот и продуктов ПОЛ.

Выявлено существенное снижение скорости и степени спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, наиболее выра-

женное в 1-2 сутки поражения в группе больных с тяжелым отравлением и ЭШ на фоне тромбоцитопении и увеличения в крови лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) и содержания D-димеров в крови.

Впервые установлена эндотелиальная дисфункция с увеличением в крови десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ), повышением активности фактора фон Виллебранда (ФВ) и уровня эндотелина-1 (Э-1), усилением нитроксидпродуцирующей функции (повышением нитритов, нитратов и суммарного количества метаболитов азота). Наиболее выраженные изменения зарегистрированы у пациентов с тяжелым отравлением и ЭШ в первую неделю поражения.

Впервые выявлены разнонаправленные изменения основных параметров микроциркуляции, характеризующиеся повышением их у пациентов с отравлением средней степени тяжести и снижением в группе больных с тяжелым отравлением, независимо от наличия экзотоксического шока. Установлено, что изменения гемостаза и эндотелиальная дисфункция взаимосвязаны и оказывают самое существенное влияние на патогенез нарушений микроциркуляции.

Выявленные корреляционные взаимосвязи изученных показателей у больных с острым отравлением уксусной кислотой позволили установить существенную роль симпатотонии в активации процессов липопероксидации и мобилизации неэтерифицированных жирных кислот с формированием дисбаланса в уровне и составе адениловых нуклеотидов, развитии ДВС-синдрома, эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции, что негативно влияет на структурно-функциональное состояние миокарда и повышает риск развития сердечных аритмий у данной категории больных.

Впервые предложены (на основе многофакторной регрессионной модели) лабораторно-инструментальные критерии для прогнозирования развития острой сердечно-сосудистой недостаточности у больных с острым отравлением уксусной кислотой: уровень гемолиза, агрегационная способность тромбоцитов, содержание эндотелина-1, коэффициент LF/HF, основной показатель микроциркуляции, уровень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, неэтерифицированных жирных кислот и АТФ.

Харинцева С.В. (Читинская государственная медицинская академия, 2012 г.) в работе "**Патогенетические закономерности развития экссудативно-геморрагических поражений сетчатки**"

(специальность - 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник) впервые установила значение дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов в крови и слезной жидкости в патогенезе экссудативно-геморрагических поражений сетчатки. У данной группы больных содержание про- (IL-1, IL-8 и TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в слезной жидкости в несколько раз превышает их концентрацию в сыворотке крови.

Автором выявлено, что у пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии в крови и слезной жидкости преимущественно возрастает уровень TNF- α . При прогрессировании процесса и перехода в пролиферативную стадию его концентрация резко падает. При экссудативной форме макулярной дегенерации в большей степени в слезной жидкости повышается содержание IL-8. При острых нарушениях кровообращения в сосудах сетчатки в слезе значительно увеличивается уровень всех исследуемых цитокинов. При атрофии диска зрительного нерва и посттромботической ретинопатии в слезной жидкости превалирует содержание IL-4 и IL-10.

Концентрация TGF- α и особенно TGF- β в слезной жидкости повышена и находится в прямой зависимости от вида и стадии заболевания. Экссудативно-геморрагическая форма макулодистрофии по сравнению с контролем характеризуется увеличением в слезной жидкости TGF- α в 2,3, а TGF- β в - 1,7 раза. При препролиферативной и пролиферативной формах ДР уровень TGF- α в слезе возрастает в 2, а TGF- β - в 37 раз. У больных с тромбозом вен сетчатки содержание TGF- β в слезной жидкости повышается в 36 раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы локальный уровень TGF- α увеличивается в 14, а TGF- β - в 40 раз, тогда как у больных с тромбозом центральной артерии сетчатки и ее ветвей содержание как TGF- α , так и TGF- β повышается в 12 раз.

В слезной жидкости больных с экссудативно-геморрагическими поражениями сетчатой оболочки независимо от характера патологического процесса наблюдается активация альтернативного пути системы комплемента, что способствует усилению дегенеративных процессов. Одновременно у таких больных увеличивается содержание C1-ингибитора.

У больных с экссудативно-геморрагическими поражениями сетчатки наблюдается усиление агрегации тромбоцитов и развитие гиперкоагуляции. При МД и препролиферативной ДР фибринолитическая активность крови возрастает, а при тромбозах и их последствиях - тормозится. В слезе при дегенеративных поражениях сетчатки увеличивается концентрация прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, что способствует развитию тромботических осложнений. При экссудативно-геморрагических поражениях сетчатки в слезной жидкости повышается содержание ТБК-активных продуктов и снижается уровень факторов антиоксидантной защиты. Эти сдвиги выражены тем сильнее, чем интенсивнее протекает патологический процесс.

Впервые установлено, что увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в слезной жидкости больных по сравнению со здоровыми более чем в 2 раза является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим об усилении экссудативно-геморрагических проявлений в сетчатой оболочке.

Впервые предложены схемы комплексного применения пептидных биорегуляторов кортексина и ретиналамина в лечении экссудативно-геморрагических поражений сетчатой оболочки глаза, эффективность которых подтверждена многолетними исследованиями.

В диссертационной работе **Зайцева Д.Н.** (Читинская государственная медицинская академия, 2013 г.) "**Патогенез сердечно-сосудистых нарушений при хроническом простатите**" (специальность - 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В.Говорин) впервые выявлены патогенетические механизмы структурно-функциональных нарушений миокарда у больных хроническим простатитом, характеризующихся дилатацией левого предсердия и диастолической дисфункцией левого желудочка. Впервые при хроническом простатите изучены показатели вариабельности ритма сердца и установлено, что у пациентов с выраженными тревожно-депрессивными расстройствами в наибольшей степени снижены параметры, отражающие общую мощность спектра (Тр, SDNN), что свидетельствует о высоком уровне симпатотонии у данной категории больных.

Впервые установлено, что в патогенезе развития патологических типов суточного профиля артериального давления при хроническом

простатите ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, характеризующейся увеличением количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов и уменьшением чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий.

Выявлено, что при активации симпатического звена ВНС у пациентов с ХП развивается дисбаланс между содержанием оксида азота, его метаболитов и уровнем эндотелина-1.

Впервые установлено, что утолщение комплекса интима-медиа у больных хроническим простатитом обратно пропорционально содержанию свободного тестостерона в сыворотке крови.

Установлено, что наиболее часто нарушение функции расслабления левого желудочка регистрируется у больных нон-дипперов и пациентов с лабильной ночной систолической артериальной гипертензией. У пациентов с патологическим профилем артериального давления чаще увеличена масса миокарда левого желудочка и толщина задней стенки, что сопровождается ухудшением диастолической функции левого желудочка.

Впервые при ХП изучены такие параметры центрального артериального давления, как индекс аугментации и амплификация пульсового давления. Установлено, что параметры ЦАД более тесно связаны с размером левого предсердия и массой миокарда левого желудочка, чем показатели артериального давления на периферии. У больных ХП выявлен синдром нарушения утилизации жирных кислот с накоплением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола и дисбалансом в системе адениловых нуклеотидов с преимущественным снижением содержания АТФ и повышением уровня АМФ. Наиболее выраженные изменения изученных параметров выявлены у больных с вегетативными нарушениями и диастолической дисфункцией левого желудочка.

Установлено, что у всех пациентов с хроническим простатитом развиваются нарушения в уровне и составе сывороточных липидов, характеризующиеся повышением триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеина (а) и снижением содержания ХС ЛПВП, аполипопротеина А1.

Впервые при хроническом простатите выявлены изменения в жирнокислотном составе мембран эритроцитов, характеризующиеся увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот и снижением - ПНЖК. Среди насыщенных ЖК в наибольшей степени происходило увеличение миристиновой и пальмитиновой жирных кис-

лот, а среди ПНЖК снижение -линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозопентаеновой кислот, а также ω -3 индекса, при этом основным патогенетическим механизмом качественного изменения жирнокислотного состава мембран эритроцитов у больных ХП является активация симпатического звена вегетативной нервной системы.

Установлена патогенетическая роль цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных хроническим простатитом. Наиболее высокий уровень про- и противовоспалительных цитокинов зафиксирован у пациентов с андрогенодефицитом.

Выявленные корреляционные взаимосвязи изученных показателей при хроническом простатите позволили установить значительную роль симпатотонии в развитии синдрома нарушений утилизации жирных кислот с мобилизацией незатерифицированных жирных кислот и дефицитом полиненасыщенных жирных кислот, формировании дисбаланса в уровне и составе адениловых нуклеотидов, цитокиновой агрессии, эндотелиальной дисфункции и нарушении суточного профиля АД, что неблагоприятно влияет на развитие структурно-функциональных изменений миокарда и сердечных аритмий при данной патологии.

Пинелис Ю.И. (Читинская государственная медицинская академия, 2013 г.) в своей работе "**Патогенетические механизмы хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста**" (специальность - 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, доктор медицинских наук, профессор Б.И. Кузник) установил качественный и количественный состав микробного пейзажа полости рта при ХПГ у больных пожилого и старческого возраста, проживающих в Забайкалье. У пожилых больных происходит увеличение патогенной флоры (золотистые стафилококки, гемолитические стрептококки), а также появление микроорганизмов, не выявленных у здоровых лиц (гемолитический стрептококк *Streptococcus pyogenes* и грибы рода *Candida*). У больных старческого возраста возрастает распространенность патогенной флоры (гемолитический стрептококк *Streptococcus pyogenes*, золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*) на фоне снижения содержания резидентных микроорганизмов (зеленящие оральные стреп-

тококки). У больных старше 60 лет с хроническим генерализованным пародонтитом до лечения в крови содержание фрагментов компонента С3а и С5а увеличено более чем на 50 %. Одновременно у них резко снижен уровень С1-ингибитора. У больных исследуемых возрастных групп активация системы компонента происходит по классическому и альтернативному пути, что приводит к необратимым изменениям в тканях пародонта. В ротовой жидкости больных старческого возраста снижено содержание С3а и С5а, а у больных пожилого возраста - только С5а, что может быть обусловлено их потреблением и дальнейшим разрушением до более мелких фрагментов.

Установлено, что в обеих возрастных группах больных фагоцитарный индекс был снижен. Однако после стимулирования у больных пожилого возраста он восстановился до нормы, а у больных старческого возраста оставался уменьшенным. Основное и стимулированное фагоцитарное число в обеих группах сохранялось в пределах нормы.

Выявлено, что развитие ХГП у людей пожилого и старческого возраста сопровождается снижением числа клеток, несущих маркеры CD4+ и CD8+, а также коэффициентов CD4+/CD8+ и CD3+/CD19+. Одновременно наблюдается активация клеточного (увеличение количества клеток CD4+CD25+, Т-зависимых и Т-независимых НК) и гуморального иммунитета с избыточным синтезом всех основных классов иммуноглобулинов в крови и ротовой жидкости. В большей степени показатели общего и местного иммунитета нарушаются у больных старческого возраста.

Установлено значение дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости в патогенезе данного заболевания. Показано, что уровень ИЛ-1 α у больных пожилого и старческого возраста в плазме крови превышает норму в 7 раз, ИЛ-4 - в 2,5 раза. Концентрация ИЛ-8 у больных пожилого возраста оказалась выше нормы в 1,5, а старческого возраста - в 2 раза. При хроническом генерализованном пародонтите у больных 60 лет и старше в крови и ротовой жидкости выявлено высокое содержание антител к HSP-70, превышающую норму в 4 - 7 раз. В крови больных усиливаются процессы перекисного окисления липидов, и более чем в 2 раза снижается содержание факторов антиоксидантной защиты. Одновременно нарастает концентрация субстратов окисления в гептановой и изопропанольной фазах и увеличивается содержание кетодиенов и сопряженных трие-

нов. В ротовой жидкости больных пожилого и старческого возраста повышается содержание ТБК-активных продуктов, субстратов ПОЛ и снижается активность антиоксидантной защиты. Эти сдвиги выражены тем сильнее, чем интенсивнее протекает патологический процесс. Избыток свободных радикалов создает угрозу рецидива заболевания и является неблагоприятным прогностическим признаком усиления экссудативно-геморрагических проявлений в пародонте.

Обнаружено снижение уровня оксида азота в ротовой жидкости, свидетельствующее об истощении стресс-лимитирующих и адаптационных механизмов, что в свою очередь способствует стремительному прогрессированию воспаления в тканях пародонта с явными деструктивными последствиями. У больных хроническим генерализованным пародонтитом пожилого и старческого возраста усилен процесс постоянного внутрисосудистого свертывания крови, на что указывает повышение уровня фибриногена и РФМК. В ротовой жидкости увеличивается концентрация прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза.

Установлено, что уровень гомоцистеина в крови и ротовой жидкости больных пожилого и старческого возраста увеличен более чем в 2 раза, что агрессивно действует на ткани, снижая защитные свойства полости рта, и утяжеляет течение заболевания.

Методом многофакторного регрессионного анализа установлено, что основными факторами развития и течения ХГП у больных пожилого и старческого возраста являются снижение числа лимфоцитов CD4+CD25+, низкий уровень NO в крови и слюне, высокое содержание РФМК, гомоцистеина и ТБК-активных продуктов, а также депрессия антиоксидантной защиты.

Доказано, что применение традиционного лечебного комплекса у больных ХГП пожилого и старческого возраста не устраняет нарушения факторов общей и местной защиты.

Впервые показана эффективность включения биорегулирующего препарата Вилон в базовый комплекс лечения больных 60 лет и старше, подтвержденная клиническими результатами и положительными сдвигами в изучаемых защитных системах организма.

Диссертантом **Романовой Е.Н.** (Читинская государственная медицинская академия, 2014 г.) в работе "**Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клиничко-патогенетические закономерности и**

исходы" (специальность -14.01.04 внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В. Говорин) комплексно изучены клинические и патогенетические закономерности течения и исходов пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09 в Забайкальском крае и установлено, что тяжелое течение гриппозной пневмонии сопровождается выраженным синдромом системного воспалительного ответа, при этом типичными клиническими проявлениями в первые дни заболевания являются - повышение температуры выше 38 С (87,3%), одышка в покое (77,2%), кровохарканье (19%), выраженные миалгии (40,5%), развитие и быстрое прогрессирование острой дыхательной недостаточности вследствие ОПЛ/ОРДС (48%). Выявлено важное значение предрасполагающих факторов (отсутствие вакцинации, молодой возраст, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, ХОБЛ) в развитии тяжелой пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09; определены характерные изменения в крови - это лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, увеличение АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ; отмечены специфические рентгенологические изменения - преимущественно двусторонняя локализация пневмонической инфильтрации в нижних отделах по интерстициальному типу.

Впервые установлены особенности изменений показателей иммунитета у больных с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09: наиболее выраженная гиперпродукция провоспалительных цитокинов (IF, TNF) зарегистрирована в группе тяжелых пациентов, в том числе с ОПЛ/ОРДС в первые дни госпитализации; увеличение противовоспалительного IL-10 было выражено в большей степени при нетяжелых гриппозных пневмониях. Содержание дефензинов увеличивается при нетяжелых гриппозных пневмониях в отличие от тяжелых форм, в динамике концентрация HNP1-3 нарастала у пациентов независимо от тяжести заболевания.

Определена роль повреждения эндотелия при пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1/09, проявляющаяся увеличением числа десквамированных эндотелиоцитов в крови, возрастанием концентрации s-ICAM-1; выраженность повреждения эндотелия зависит от тяжести и исходов гриппозной пневмонии.

Выявлено, что показатели, характеризующие состояние иммунитета и активацию эндотелия изменяются в большей степени при пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1/09 по сравнению с бактериальными пневмониями вне эпидемии.

Впервые изучены особенности полиморфизма генов цитокинов (TNF G308A, IL10 C592A, IL10 C819T, IL10 G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS C786T) у пациентов с гриппом А/Н1N1/09, осложненным пневмонией и установлено преобладание гомозиготного носительства аллели G полиморфизма (308 G/A) гена TNF (80%), G-аллели гена IL 10 (1082 G/A) (84,5%), C-аллели гена IL 10 (592 C/A) (68,2%) преимущественно в виде гомозиготного варианта, гомозиготы C/C полиморфизма (819 C/T) гена IL 10 (65%). Встречаемость гомозиготы T/T гена CD14 (159 C/T) оказалась ниже (16%) по сравнению с группой здоровых лиц. Установлено преобладание гомозиготы T/T полиморфизма (786 C/T) гена eNOS среди заболевших гриппозной пневмонией (47%), а носительство гетерозиготы C/T встречалось реже (23%) по сравнению с контролем. В группе пациентов с наличием "протективного" генотипа C/T содержание молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 было ниже, чем при других вариантах полиморфизма eNOS (786 C/T). Гаплотипы [TNF (308 GG); IL10 (819 CC); (1082 GG)] и [TNF (308 GG); IL10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC)] в 4,8 и 6 раз были более распространенными среди заболевших гриппом А/Н1N1/09 по сравнению с контролем и ассоциированы с развитием ОПЛ/ОРДС и летальным исходом.

При аутопсии обнаружены преимущественно патоморфологические маркеры ОРДС (93,6%) на фоне диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (98%), паренхиматозной дистрофии внутренних органов (95,7%), инфекционно-токсического шока (46,8%), повреждения мышечной ткани (46,8%). Выявлены факторы риска летального исхода, среди которых наиболее частыми оказались ожирение и ХОБЛ.

Проведено катamnестическое исследование клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов через 6-12 месяцев после перенесенной пневмонии во время эпидемии гриппа А/Н1N1/09. При этом отмечено, что у реконвалесцентов длительно сохраняются респираторные симптомы, астения, повышенный уровень IF (до 6 месяцев). В отдаленный период (через 12 месяцев) у больных, перенесших тяжелую пневмонию, был сформирован пневмофиброз в 20% случаях.

Выявленные корреляционные взаимосвязи изученных показателей

у больных пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1/09 позволили установить существенную роль дисбаланса иммунитета, повреждения эндотелия и мышечной ткани в формировании системного воспалительного ответа при тяжелом течении и неблагоприятных исходах высокопатогенного гриппа.

На основе дискриминантного и логистического регрессионного анализа предложены критерии для прогнозирования у больных гриппом А/Н1N1 риска тяжелого течения пневмонии, развития ОПЛ/ОРДС, а также риска летального исхода.

На основании данных диссертационной работы **Аксеновой Т.А.** (Читинская государственная медицинская академия, 2015 г.) **"Коморбидность гипертонической болезни и хронической обструктивной болезни легких: клиника, прогнозирование и лечение"** (специальность -14.01.04 - внутренние болезни; научный консультант - доктор медицинских наук, профессор В.В. Горбунов) автором впервые установлены особенности клинической картины, циркадных колебаний АД и кардиогемодинамики, состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, некоторые электрофизиологические и иммунологические показатели, параметры ригидности артерий и показатели функционального состояния эндотелия у больных с сочетанием гипертонической болезни и ХОБЛ при проведении комплексного обследования.

При коморбидности гипертонической болезни и ХОБЛ впервые выявлено ослабление вагусных влияний на сердечный ритм при одновременном повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, при анализе циркадных колебаний variability ритма сердца в группе с сочетанной патологией по сравнению с группой изолированной ГБ чаще выявлялась ночная симпатикотония, характеризующаяся повышением LF/HF в ночное время.

Впервые установлено, что ПВЧПС взаимосвязан с клиническими проявлениями ХОБЛ у больных гипертонической болезнью: пациенты с высоким ПВЧПС имели более длительный стаж, индекс курения и распространенность респираторных симптомов; частота встречаемости ХОБЛ в этой группе была выше. Выявлено независимое воздействие курения на развитие высокого ПВЧПС у пациентов с гипертонической болезнью.

Комплексным исследованием функции эндотелия при сочетании гипертонической болезни и ХОБЛ впервые установлено снижение его нитроксидпродуцирующей способности, увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов и эндотелина-1, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Выявлена взаимосвязь повышения концентрации эндотелина-1 с клиническими проявлениями ХОБЛ, степенью ограничения скорости воздушного потока, показателями интенсивности курения. По данным многофакторного регрессионного анализа установлено, что высокий ПВЧПС и нарушение вазомоторной функции эндотелия способствуют развитию гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Впервые установлено усиление процессов липопероксидации при одновременном снижении показателей антиоксидантной защиты и повышении уровней некоторых провоспалительных цитокинов при коморбидности гипертонической болезни и ХОБЛ. Показана роль снижения активности каталазы эритроцитов и повышения диастолического АД в генезе диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Исследованием центрального аортального давления у пациентов с сочетанием гипертонической болезни и ХОБЛ впервые продемонстрировано повышение систолического и пульсового давления в аорте, скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте при контурном анализе пульсовой волны. Показано повышение основных показателей сосудистой жесткости и повышение частоты выявляемости патологических суточных профилей центрального аортального давления при суточном мониторинге. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь показателей артериальной ригидности и курения.

Приоритетным в работе явилось выделение фенотипов коморбидного заболевания: ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью и аритмиями; ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью и симпатикотонией; ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью и артериальной ригидностью; ХОБЛ в сочетании с гипертонической болезнью и снижением вкусовой чувствительности к поваренной соли.

Впервые показано положительное плеiotропное действие бисопролола на нитроксидпродуцирующую функцию эндотелия и количество десквамированных эндотелиоцитов при 6-месячной терапии у боль-

ных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ при отсутствии отрицательного воздействия на бронхиальную проходимость.

Научная новизна работы **Чистяковой М.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2015г.) **"Кардиогемодинамические и электрофизиологические нарушения сердца у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени"** (специальность -14.01.04 - внутренние болезни; научный консультант - заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.В.Говорин) состоит в том, что впервые в логической взаимосвязи изучены особенности морфофункциональных, электрофизиологических нарушений миокарда, расстройств гепатолиенального кровотока и эндотелиальной дисфункции у больных ХВГ и ВЦП.

Установлено, что изменения структурных показателей миокарда у больных ХВГ и ВЦП происходят еще до нарушения диастолической функции левого желудочка: у пациентов ХВГ увеличивается левое предсердие, толщина межжелудочковой перегородки; у больных ВЦП расширяется полость ЛП, фиброзное кольцо легочной артерии, увеличивается масса миокарда левого желудочка. Присоединение диастолической дисфункции желудочков у больных ХВГ и ВЦП сопровождается более выраженными морфофункциональными изменениями миокарда.

Установлено, что нарушение архитектоники левого желудочка у больных с ХВГ и ВЦП сопровождаются более выраженными изменениями кардиогемодинамики.

Впервые у больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени при изучении показателей деформации миокарда выявлено снижение продольного сегментарного и глобального систолического стрейна левого желудочка, чаще установленного у больных с активным ХВГ и ВЦП с асцитом.

Приоритетным в работе явилось то, что у пациентов ХВГ и ВЦП выявлены признаки легочной гипертензии, наличие которой сопровождается более выраженными структурно-функциональными нарушениями миокарда, ремоделированием гепато-лиенального кровотока и наличием эндотелиальной дисфункции.

У больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени диагностированы сердечные аритмии и снижение вариабельности ритма сердца, чаще выявляемые при выраженных морфофункциональ-

ных расстройствах миокарда и гепатолиенального кровотока.

Впервые установлено, что у пациентов ХВГ и ВЦП формируется ремоделирование гепатолиенального кровотока: у больных ВЦП происходит дилатация артерий и вен со снижением скорости в воротной и селезеночной венах; повышение активности ХВГ способствует увеличению диаметра селезеночной вены; указанные изменения сопровождаются структурно-функциональными изменениями миокарда.

У пациентов ХВГ и ВЦП выявлена эндотелиальная дисфункция, которая более выражена при наличии легочной гипертензии, кардиогемодинамических нарушениях, повышении активности воспалительного процесса в печени и наличии асцита.

Впервые показано, что противовирусная терапия у больных ХВГ и ВЦП существенно улучшает структурно-функциональные, электрофизиологические показатели миокарда, параметры гепатолиенального кровотока, способствует снижению степени легочной гипертензии, уменьшению общего количества сердечных аритмий, а также улучшению некоторых параметров variability ритма сердца.

Впервые выявлена значительная роль симпатотонии, портальной гипертензии, активности воспалительного процесса в печени и легочной гипертензии у больных ХВГ и ВЦП в развитии структурно-функциональных изменений миокарда, сердечных аритмий и формирования эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

Установлено, что наиболее информативными предикторами развития легочной гипертензии у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени являются: увеличение массы миокарда левого желудочка и временного показателя ЛН/НФ, ускорение времени изоволюметрического расслабления на фиброзном кольце правого желудочка, дилатация селезеночной и воротной вен.

Оригинальные данные получены **Емельяновой А.Н.** (Читинская государственная медицинская академия, 2015 г.) в диссертационной работе **"Иммуногенетические механизмы патогенеза некоторых инфекционных заболеваний"** (специальность -14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю.А.Витковский). Автором впервые описано общее звено иммунопатогенеза бактериальных и вирусных заболеваний, включающее систему SNP

генов IL-2, IL-10, соответствующих цитокинов и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию.

Впервые установлено носительство SNP промотора гена IL-2 (Т330G), IL-10 (С819Т) и IL-10 (G1082A) у больных рожей. Показано, что у пациентов с первичной рожей превалирует гомозиготный вариант Т/Т полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G) по сравнению с рецидивирующим течением и здоровыми лицами. У больных рожей с равной частотой встречаются аллели G и T в участке Т330G промотора гена IL-2 с преобладанием гетерозиготного варианта Т/G, особенно при рецидивирующем течении заболевания. В группе больных с первичной эритематозной формой рожи частота генотипа Т/Т выше, чем в группе больных с буллезно-геморрагической формой заболевания. Впервые показано, что при рецидивирующей роже генотип С/Т полиморфизма IL-10 (С819Т) и аллель Т выявлялась чаще, чем при первичном течении и среди здоровых лиц. Наличие аллели А полиморфизма IL-10 (G1082A) ассоциировано с первичной и рецидивирующей рожей.

Впервые обнаружено, что SNP промотора гена IL-2 (Т330G) сказывается на содержании IL-2 у носителей различных генотипов при роже. При первичной и рецидивирующей роже максимальная концентрация IL-2 выявляется у носителей генотипа Т/Т, а минимальная - генотипа G/G. У больных рожей независимо от ее формы и течения снижается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и увеличивается экспрессия тканевого фактора моноцитами периферической крови пропорционально тяжести заболевания. Установлено, что у больных с гриппом А/Н1N1 (2009) чаще встречалось носительство аллелей Т и генотипов Т/Т полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G) и гена IL-10 (С819Т).

Выявлено, что при гриппе А/Н1N1 (2009), у пациентов с генотипом Т/Т полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G) в крови выявляется максимальное содержание IL-2, а его минимальное - у больных с генотипом G/G. У носителей генотипа С/С полиморфизма гена IL-10 (С819Т), определяется минимальная, а у носителей генотипа Т/Т - максимальная концентрация IL-10.

Впервые установлено, что у пациентов с гриппом А/Н1N1 (2009) на 3-й день заболевания увеличивается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, значения которой зависят от SNP промотора гена IL-2

(Т330G) и гена IL-10 (С819Т). У носителей генотипа Т/Т полиморфизма промотора гена IL-2 (Т330G) и генотипа С/С полиморфизма гена IL-10 (С819Т) параметры ЛТА имели максимальные значения.

Впервые обнаружено, что у больных с циррозом в исходе ХВГС генотип Т/Т полиморфизма гена IL-2 (Т330G) встречается чаще, чем в группе пациентов с ХВГС с I-III стадиями фибротических изменений и у здоровых лиц.

Установлено, что при ХВГС преобладают гомозиготные варианты С/С гена IL-10 (С819Т) и А/А IL-10 (G1082A). Доказано, что среди лиц с ХВГС при переходе процесса в цирроз встречаемость аллели Т полиморфизма гена IL10 (С819Т) повышается, а аллели С - снижается. Частота аллели А SNP гена IL-10 (G1082A) при ХВГС увеличивается по сравнению со здоровыми. Напротив, частота аллели G у больных ХВГС в 2,5 раза, а при циррозе печени - в 1,3 раза ниже контрольных значений.

Впервые установлено, что генотип С/С полиморфизма С3872Т гена CRP встречается в подавляющем числе случаев развития фиброза печени. В терминальной стадии развития фиброза обнаруживается только носительство генотипа С/С.

Обнаружено, что у больных с ХВГС концентрация IL-2 зависит от носительства полиморфизмов промотора гена IL-2 (Т330G) и активности патологического процесса. Максимальное содержание IL-2 наблюдалось у носителей генотипа Т/Т, а минимальное - у гомозиготных носителей G/G с высокой активностью. При высокоактивном течении хронического вирусного гепатита С концентрация IL-10 достигает максимально высоких значений у больных-носителей генотипа С/С полиморфизма гена IL-10 (С819Т). У таких пациентов выявляется максимальная концентрация цитокина среди носителей генотипа G/G, а минимальная - среди носителей генотипа А/А полиморфизма гена IL-10 (G1082A). При минимальной активности инфекционного процесса наибольшее содержание IL-10 наблюдается у носителей генотипа G/G, а наименьшее - у лиц с генотипом А/А. У пациентов и с минимальной, и с высокой активностью патологического процесса снижена адгезия кровяных пластинок и лимфоцитов.

В диссертационной работе **Миромановой Н.А.** (Читинская государственная медицинская академия, 2015 г.) "**Патогенетические**

особенности гриппа А H1N1pdm09 у детей" (специальность - 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю. А. Витковский) впервые установлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов генов цитокинов (TNF- α -308G>A, IL-4-589C>T, IL-10-1082G>A, IL-10-592C>A, IL-10-819C>T, IL-17A-197G>A, IL-17F-161His>Arg), антигена дифференциации моноцитов (CD14-159C>T) и молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия (EDN1-198Lys>Asn, NOS3-786C>T) при различных вариантах клинического течения гриппа А H1N1pdm09 у детей. Установлено, что риск развития тяжелых и осложненных вирусно-бактериальной пневмонией форм гриппа А H1N1pdm09 у детей увеличивается при носительстве генотипа -308AA гена TNF α , генотипа -819ТТ и генотипа -1082AA гена IL10, генотипа -197AA гена IL17A, генотипа -161Arg/Arg гена IL17F, генотипа -198Asn/Asn гена EDN1 и генотипа -159CC гена CD14.

Впервые представлены патогенетические механизмы развития гриппа А H1N1pdm09 у детей при различных вариантах носительства генотипов полиморфных ДНК-локусов генов цитокинов.

Доказано, что наличие генотипа -308AA гена TNF- α сопровождается увеличением продукции TNF- α , IL-1 β , IL-18, матриксных металлопротеаз (MMP-2, MMP-9), маркеров активации эндотелия (эндотелина-1, общего нитрита, функциональной активности vWF), повышением активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), иммуноглобулинов (IgM, IgG), интенсивности ПОЛ, снижением содержания цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β 1) и уровня антиоксидантной активности. Установлено, что у детей при тяжелом течении гриппа А H1N1pdm09 наличие генотипа -197AA гена IL-17A сопровождается увеличением продукции TNF- α , IL-1 β , общего нитрита, повышением количества лейкоцитов, относительного содержания нейтрофилов, Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и В-клеток (CD3-CD19+). Наличие генотипа -197AA гена IL-17A при осложненной вирусно-бактериальной пневмонией гриппе А H1N1pdm09 у детей сопровождается увеличением продукции противовоспалительного IL-10, В-клеток (CD3-CD19+), IgM и снижением общего нитрита, провоспалительного IL-1 β , числа лейкоцитов, общего количества Т-клеток, клеток CD3+CD4+, уменьшением соотношения CD4+/CD8+.

Отмечено, что у детей, как при тяжелом течении гриппа А H1N1pdm09, так и при развитии вирусно-бактериальной пневмонии, наличие генотипа -159CC гена CD14 сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18, TNF- α), общего нитрита, Т-хелперов (CD3+CD4+), клеток CD3+CD8+, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), В-клеток (CD3-CD19+), общего количества клеток CD3-CD16+56+, IgM и снижением противовоспалительного IL-4, ростового фактора TGF- β 1.

Обнаружено, что при тяжелом и осложненном вирусно-бактериальной пневмонией гриппе А H1N1pdm09 у детей, наличие генотипа -819TT гена IL-10 сопровождается увеличением продукции противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, ростового фактора TGF- β 1, В-клеток (CD3-CD19+), иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) и снижением провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18, TNF- α), общего нитрита, общего количества Т-клеток, соотношения CD4+/CD8+.

Установлено, что критериями тяжелых форм гриппа А H1N1pdm09 у детей является повышенное значение MMP-9, а осложненных вирусно-бактериальной пневмонией - высокие показатели TGF- β 1, IL-10, IL-4 и соотношения MMP-9/ММРТ1.

Результаты работы **Солпова А.В.** (Читинская государственная медицинская академия, 2015 г.) "**Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии**" (специальность - 03.03.01 - физиология; 14.03.03 - патологическая физиология; научный консультант - заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю. А. Витковский) позволяют сделать вывод, что тромбоциты усиливают адгезию CD 4+ лимфоцитов (HVST-клона) к фибронектину в состоянии статики и, при обоюдной их активации, в условиях тока культуральной жидкости. Тромбоциты увеличивают степень адгезии лимфоцитов к коллагену I и IV типов в условиях статики. В потоке Т-лимфоциты адгезируют к коллагену I типа лишь в случае предварительного его покрытия тромбоцитами. В статических условиях на поверхности фибринового покрытия усиливается адгезия свежeweделенных лимфоцитов, находящихся в составе коагратов с тромбоцитами.

Автором впервые показано, что адгезия активированных CD4+ Т-клеток к фибронектину в присутствии тромбоцитов опосредована

α 5-интегрином. Основные адгезивные мосты тромбоцитарно-лимфоцитарного взаимодействия - CD40L (CD154), PSGL-1 (CD162) и β 2-интегрины (CD 18) в условиях потока обеспечивают тромбоцитзависимую адгезию активированных Т-лимфоцитов клона к фибронектину. Добавление тромбоцитов как к интактным, так и к активированным свежeweделенным Т-клеткам значительно увеличивает их адгезию к фибронектину в условиях статики и при токе культуральной жидкости.

Впервые обнаружено, что для стимуляции лимфоцитарно-тромбоцитарной кластеризации на адгезивной поверхности в условиях потока необходимо наличие целостного экстрацеллюлярного матрикса, а не отдельных его компонентов, а также требуется активированное состояние лимфоцитов и тромбоцитов.

Впервые доказано, что у практически здоровых лиц тромбоциты способны адгезировать к поверхности как $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, так и на мембране минорной субпопуляции $\alpha\beta$ -Т-клеток. $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты обладают значительно более выраженным адгезивным потенциалом по сравнению с $\gamma\delta$ -Т-клетками.

Впервые установлено, что в циркуляции у больных стабильной стенокардией способность адгезировать на своей поверхности тромбоциты возрастает у Т-клеток хелперов, а также в минорной субпопуляции $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов. Прием аспирина снижает количество коагратов до контрольных цифр.

Впервые выявлено, что в общем кровотоке у пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с контрольной группой, степень экспрессии Р-селектина возрастает в составе Т-клеточно-тромбоцитарных агрегатов, которая особенно выражена для $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов. Прием аспирина снижает экспрессию Р-селектина, и полностью тормозит образование $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов.

Доказано, что именно Р-селектин-обусловленный адгезивный мост играет ключевую роль для формирования тромбоцитарно- $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитарных коагратов, а аспирин нарушает это взаимодействие.

Результаты проведенных исследований перечисленных диссертационных работ используются в практическом здравоохранении и широко применяются в учебном процессе вуза.



Члены диссертационного совета Д. 208.118.01 на последнем заседании (апрель, 2015 г.).