

Защищенные диссертации



© ПЕТРОВА М. М., ШТАРИК С. Ю.

ОБЗОР ТЕМАТИКИ ДИССЕРТАЦИЙ, РАССМОТРЕННЫХ В 2015 ГОДУ СОВЕТОМ ПО ЗАЩИТЕ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК, НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК Д 208.037.01 ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.04 – ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

М. М. Петрова, С. Ю. Штарик

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE SUBMITTED IN 2015 BY THE COMMITTEE OF DISSERTATION DEFENSE FOR THE DEGREE OF CANDIDATE OF SCIENCE, FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE D 208.037.01 IN SPECIALTY 14.01.04 - INTERNAL DISEASES

M. M. Petrova, S. Yu. Shtarik

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Диссертационный совет Д 208.037.01 утвержден при Красноярском государственном медицинском университете имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого приказом Рособнадзора от 01 декабря 2001 года № 495-в. Диссертационному совету было разрешено принимать к защите диссертации по специальностям: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.08 – педиатрия. Приказом Рособнадзора № 1110-142 от 18.05.2011 г. совету Д 208.037.01 расширены полномочия и разрешено принимать к защите диссертации по трем специальностям (14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология (медицинские науки) и 14.01.08 – педиатрия), утвержден новый состав совета.

В 2015 году по специальности 14.01.04 – внутренние болезни рассмотрено 6 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. По смежным специальностям выполнено 3 диссертаций и 3 – по одной специальности (внутренние болезни).

Диссертация *Козлова Евгения Вячеславовича* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц с различным социальным статусом семьи» по специальностям:

14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки. Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор Харьков Евгений Иванович, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; доктор медицинских наук, профессор Петрова Марина Михайловна, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ гос. регистрации 01201250566).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная идея о влиянии социального статуса семьи, уровня образования пациента на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ); предложено для улучшения прогноза

заболевания у больных ХОБЛ в сочетании с АГ учитывать социальный статус семьи и психологический профиль пациента; доказана перспективность дальнейших исследований по изучению ремоделирования сердца, социального статуса семьи и психологического профиля пациента у коморбидных больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ большая частота прогностически неблагоприятного типа ремоделирования – концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и «рестриктивной» диастолической дисфункции правого желудочка (ДДПЖ). Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими, клинико-функциональными методами результативно использованы методы исследования психологического профиля и социального статуса семьи; изложены доказательства зависимости между социально-экономическим статусом пациента и семьи в целом, образовательным цензом пациентов и клиническим течением ХОБЛ. Раскрыто, что у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ чаще встречаются прогностически неблагоприятные суточные профили артериального давления типа «non-dipper» и «night-reaker»; изучена взаимосвязь психологических характеристик, социального статуса с приверженностью к лечению, частотой обострения и госпитализаций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность медицинского учреждения КГБУ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17), а также в учебный процесс и научную деятельность на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии и кафедре поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1); определена целесообразность практического использования результатов исследования для повышения качества

лечения ХОБЛ в сочетании с АГ; представлены методические рекомендации «Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц с различным социальным статусом семьи» для последипломного образования врачей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о роли психологического профиля пациента на приверженность к лечению хронических соматических заболеваний;

идея базируется на частой встречаемости ХОБЛ в сочетании с АГ в пожилом возрасте и низкой эффективности лечения данной группы больных; использованы сравнения с результатами работ М.Д. Hanson (2008), Л.И. Дворецкого (2009), В.Р. Chapman (2010), Е.И. Шмелев (2010), И.С. Шпагин (2010), Н.А. Кароли (2011), М.Е. Стаценко (2011), Р. Bhattacharyya, (2012), В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашевой (2013), Т.Н. Васильковой, С.И. Матаева, Ю.А. Рыбиной (2014) и др.; установлены сопоставимые данные по социальному статусу пациентов с ХОБЛ в клиническом исследовании В.Р. Chapman (2010); Н.А. Кароли (2011), В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашевой (2013) показали структурно-функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ; А.Б. Смелевич с соавт. (2007) установил, что невротические расстройства у пациентов с ХОБЛ встречаются чаще; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза; современные функциональные методы на сертифицированном оборудовании, адекватные по объему исследуемая и контрольная группы (всего взято под наблюдение 136 пациентов, из них 63, страдающих ХОБЛ в сочетании с АГ, 26 – с изолированной ХОБЛ и 44 чел. – с изолированной АГ, современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация *Мамаевой Марины Геннадьевны* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико-функциональные особенности развития сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ и хронических формах ИБС» в виде рукописи по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни;

14.01.25 – пульмонология. Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор Демко Ирина Владимировна, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; доктор медицинских наук, профессор Салмина Алла Борисовна, заведующий кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ гос. регистрации 01200907000).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея об участии CD38 и его несубстратного лиганда sCD31/sPECAM-1 в патогенезе эндотелиальной дисфункции и формировании артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обогащающая научную концепцию о роли медиаторов системного воспаления и рецепторных молекул в патогенезе кардиоваскулярных расстройств у больных ХОБЛ; предложено определение уровня экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови у больных ХОБЛ в качестве дополнительного маркера кардиоваскулярного риска у больных ХОБЛ; доказана большая частота диастолической дисфункции левого желудочка релаксационного типа у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано влияние медиаторов системного воспаления (TNF- α , СРБ, НЭ) и CD38/sCD31 взаимодействий на формирование эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ. Применительно к проблематике диссертации, наряду с анамнестическими и клиническими методами, результативно использованы методы лабораторной диагностики, включая метод иммуноферментного анализа для исследования провоспалительных цитокинов, иммуноцитохимическое исследование экспрессии

рецепторных молекул на лимфоцитах периферической крови, метод неинвазивной артериографии, метод эхокардиографии для оценки структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца у больных с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ИБС. Изложены доказательства об участии CD38 и его несубстратного лиганда sCD31/sPECAM-1 в патогенезе эндотелиальной дисфункции и формирования артериальной ригидности при ХОБЛ; раскрыты особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и ХОБЛ в сочетании с ИБС в динамике заболевания; изучены взаимосвязи между основными показателями жесткости аорты, функциональным состоянием дыхательных путей, характеристиками миокарда левого и правого желудочков и уровня молекулярных маркеров воспаления у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и ХОБЛ в сочетании с ИБС.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность пульмонологического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3), НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1); определена возможность практического использования результатов исследования для оценки кардиоваскулярного риска у больных ХОБЛ; представлено учебное пособие «ХОБЛ: вопросы функциональной и инструментальной диагностики» для клинических интернов, ординаторов, обучающихся по специальности «Терапия».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о маркерах системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности; идея базируется на том, что тяжесть течения и прогноз при ХОБЛ определяется вовлечением в патологический процесс сердца и сосудов; использованы сравнения с данными L. M. Fabbri et al. (2008), J. Finkelstein et al. (2009), P. J. Barnes, B. R. Celli (2009),

М.А. Макаровой, С.Н. Авдеева (2011), M. Divo et al. (2012), T. Rasmussen et al. (2013), P. N. Hopkins (2013), Rigotti N.A. (2013), Cairns B. J. (2014); установлена сопоставимость собственных данных с результатами работ A.G. Augusti et al. (2003), R. Pistelli et al. (2003), где доказана ведущая роль эндотелиальной дисфункции, выступающей в качестве первых сосудистых осложнений ХОБЛ; A. Boussuges et al. (2007), Б.И. Гельцер, Т.А. Бродской (2008) – о роли дисфункции эндотелия в формировании нарушения механических свойств артерий, а также связи повышенной артериальной ригидности с ранней и бессимптомной дисфункцией миокарда, как систолического, так и диастолического характера, как показано в работе V. R. S. Fernandes et al. (2008); повышение экспрессии CD38/АДФ-рибозилциклазы, а также роль CD38 и ее несубстратного лиганда CD31 в формировании эндотелиальной дисфункции ранее было продемонстрировано в работах Е.А. Собко с соавт. (2013) у больных с бронхиальной астмой и в работах А.И. Инжутовой с соавт. (2010) у больных с гипертонической болезнью; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза, адекватные по объему исследуемые группы и группа контроля (всего взято под наблюдение 110 пациентов, из них 40 пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, 40 пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС, 30 пациентов с ИБС составили группу клинического сравнения, 30 практически здоровых добровольцев), сопоставимые по полу и возрасту, современные методы статистической обработки позволяют с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация *Никулина Дмитрия Александровича* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Клинико – генетические предикторы инсульта у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в виде рукописи по специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Шульман Владимир Абрамович, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Научный консультант: доктор медицинских

наук, профессор Прокопенко Семен Владимирович, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в рамках комплексной научной темы «Клинико-генетические аспекты мультифакториальных заболеваний» (№ гос. регистрации 01200906998).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана научная идея о клинико-генетических предикторах ишемического инсульта, обогащающая научную концепцию о генетическом субстрате атеросклероза; предложены новые подходы к оптимизации профилактики ишемического инсульта с использованием данных генотипирования; доказана перспективность создания генетического кластера остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), возможностей идентификации в нем главных генов и генов-модификаторов, анализа ассоциаций их полиморфизмов с риском заболевания для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что составляет основу предсказательной медицины.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: доказана связь полиморфизмов rs1333049 хромосомы 9p21.3 и rs619203 гена ROS1 с развитием ишемического инсульта. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования при обследовании 124 больных с ишемическим и 28 с геморрагическим инсультом (основная группа исследования), группы сравнения, состоящей из 249 пациентов с гипертонической болезнью II-III стадией, и 659 человек контрольной группы (практически здоровые лица). Изложены доказательства связи полиморфизмов rs1333049 хромосомы 9p21.3 и rs619203 гена ROS1, а также между повышенным индексом массы тела (ИМТ) и гетерозиготным генотипом CG rs619203 гена ROS1 с развитием ишемического инсульта; раскрыто отсутствие ассоциативных связей между полиморфизмами rs17367504 гена MTHFR и rs2681412 гена ATR2B1

и риском развития ишемического и геморрагического инсультов; изучены генотипы риска, использование которых возможно в стратификации риска развития ишемического инсульта в Сибирской популяции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» (660014, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12), ФГБУЗ «Сибирский клинический центр» ФМБА России (660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26); в учебный и научный процесс на кафедрах ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1);

определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества профилактики ишемического инсульта; представлены методические рекомендации для последипломного образования врачей «Клинико-генетические предикторы инсульта у больных с сердечно-сосудистой патологией».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных об ассоциации участков генома с развитием ишемического инсульта; идея базируется на отсутствии данных о роли полиморфизмов генов rs1333049 (хромосома 9p21.3), ROS1 (rs619203), ATR2B1 (rs2681472), MTHFR (rs17367504) в возникновении ишемического и геморрагического инсульта в Сибирской популяции; использованы сравнения с работами К. В. Кольцовой (2007); Т.В. Тупицыной с соавт. (2012); Т. Ю. Кузнецовой с соавт. (2012); R. V. Alluri et al. (2005); S. Saidi et al. (2008); установлена связь полиморфизма rs1333049 с развитием ишемического инсульта в Европейской популяции следующими исследователями: W. Koch et al. (2011); M. G. Heckman et al. (2013); S. Olsson et al. (2013); Y. Yamada et al. (2008) доказал ассоциацию полиморфизма rs619203(G C (Cys229Ser) гена ROS1 с тромбоземболическим инсультом; использовано открытое, сравнительное исследование больных с ишемическим и геморрагическим инсультом,

находившихся на лечении в неврологическом центре ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России» г. Красноярск; группы сравнения, состоящей из 249 пациентов с гипертонической болезнью, наблюдавшихся на базе кардиологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», г. Красноярск; современные методики верификации диагноза, выявления факторов риска; современный уровень молекулярно-генетических исследований; адекватные задачам исследования исследуемая и контрольная группы; современный комплекс методов статистического анализа.

Диссертация *Пироговой Оксаны Анатольевны* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Минеральная плотность кости на фоне противовоспалительной терапии и показатели системы остеокластогенеза у мужчин с анкилозирующим спондилитом» по специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Раскина Татьяна Алексеевна, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея об особенностях метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилитом и их связи с клиническими вариантами течения заболевания и проводимой терапией, что способствует уточнению механизмов развития остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС); предложено динамическое определения минеральной плотности кости (МПК) для оценки эффективности проводимой терапии, так как поражение костной ткани при анкилозирующем спондилите в виде генерализованной остеопении является одним из показателей активности заболевания; доказано отсутствие негативного влияния противовоспалительной терапии анкилозирующего спондилита на МПК.

Теоретическая значимость исследования обоснована доказательством, что терапия инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом ассоциируется с повышением показателей

минеральной плотности кости как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Применительно к проблематике диссертации наряду с анамнестическими, клинико-функциональными методами результативно использованы: анкетирование пациентов с помощью опросников BASDAI, BASFI, метод исследования минеральной плотности кости с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и иммунологическое исследование маркеров костного метаболизма, которое включало определение уровня OPG и RANKL в сыворотке крови. Изложены доказательства взаимосвязи снижения минеральной плотности кости в шейке бедра у мужчин с анкилозирующим спондилитом с наличием внескелетных проявлений, функциональным классом и взаимосвязи повышения минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника с длительностью заболевания, рентгенологической стадией сакроилиита; раскрыта необходимость проведения комплексного анализа результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и лабораторных показателей системы OPG/RANKL в сыворотке крови с целью подбора и своевременного начала противоостеопоротической терапии; изучено состояние системы регуляции остеокластогенеза RANKL/OPG у мужчин при различных клинических вариантах анкилозирующего спондилита.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность медицинских учреждений: ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Кемерово (650000, г. Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10); а также в учебный процесс и научную деятельность на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Кемеровская медицинская академия» Минздрава России (650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А); определена возможность практического использования результатов исследования для диагностики остеопороза и раннего отбора пациентов в группы диспансерного наблюдения для проведения профилактических мероприятий и своевременного начала противоостеопоротической терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных

фактах о влиянии системного воспаления на костный метаболизм при заболеваниях костно-мышечной системы; идея базируется на отсутствии четких представлений о влиянии противовоспалительной терапии на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом;

использованы сравнения с данными работ О.А. Румянцевой (2010), М. Borcan (2011), С.А. Юшиной (2012), Е. Kilic (2015); установлены сопоставимые данные в исследованиях О.А. Румянцевой (2010), М. Borcan et al. (2011), С.А. Юшиной (2012), Е. Kilic (2015), где выявлена ассоциация между снижением МПК и наличием внескелетных проявлений, высокой активности АС, увеличением длительности АС и рентгенологическим прогрессированием процесса, доказана высокая эффективность терапии инфликсимабом; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза; современные биохимические методики на сертифицированном оборудовании, адекватные по объему исследуемая и контрольная группы (всего взято под наблюдение 146 пациентов, из них 72 – больных анкилозирующим спондилитом и 74 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля), современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация *Развоговской Анастасии Владимировны* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Полиморфизмы некоторых генов при бронхиальной астме» в виде рукописи по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.25 – пульмонология. Научные руководители – доктор медицинских наук, профессор Никулина Светлана Юрьевна, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; доктор медицинских наук, доцент Черкашина Ирина Ивановна, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№ гос. регистрации 01200807479).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея о клинико-генетических предикторах бронхиальной астмы (БА), обогащающая научную концепцию о роли генетических факторов в развитии данного заболевания; предложены новые подходы к оптимизации профилактики бронхиальной астмы с использованием данных генотипирования; доказана перспективность применения в практике результатов исследования по выявлению ассоциаций полиморфизмов генов трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF- β 1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) с риском развития БА для разработки комплекса профилактических мероприятий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана связь полиморфизмов генов трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF- β 1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) с развитием БА. Применительно к проблематике диссертации, наряду с анамнестическими, клинико-инструментальными методами результативно использованы молекулярно-генетические методы исследования при обследовании 100 больных БА (основная группа исследования) и 645 человек контрольной группы (практически здоровые лица). Изложены доказательства связи полиморфизмов генов цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) с риском развития аллергической БА, трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF- β 1*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) с риском развития неаллергической БА; раскрыто отсутствие ассоциативных связей между полиморфизмами *rs1828591* белкового гена регуляции тканей (*HNIP*), *rs1051730* гена никотинового рецептора 3 (*CHRNA3*) и БА, также показана непригодность использования в качестве маркера однонуклеотидного полиморфизма *rs1799895* гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*) на популяциях Сибири в связи с низкой частотой патологического аллеля; изучена взаимосвязь носительства гомозиготного генотипа GG

гена цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*CTLA4*) у больных аллергической БА с повышенным уровнем иммуноглобулина E в сыворотке крови и показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность пульмонологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона» г. Красноярск (660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная 12), приемно-диагностического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» (660094, г. Красноярск, ул. Кутузова 71), в учебный процесс на кафедре внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1); определена возможность практического использования результатов исследования для повышения качества профилактики бронхиальной астмы; представлены методические рекомендации «Клинико-генетические основы формирования бронхиальной астмы» для последипломного образования врачей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных об ассоциации полиморфизмов генов трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF- β 1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) с развитием БА; идея базируется на отсутствии данных о роли генов трансформирующего фактора роста бета-1 (*rs1800470 TGF- β 1*), цитотоксического Т-лимфоцит – связанного иммуноглобулина 4 (*rs231775 CTLA4*) и рецептора интерлейкина 6 (*rs4129267 IL6R*) в возникновении БА среди жителей Сибири; использованы сравнения с результатами работ таких авторов, как Н. Li (2007), S. Sharma (2009), S.E. Bottoms, J.E. Howell, A.K. Reinhardt et al. (2010), K.Y. Oh, M.J. Kang, W.A. Choi et al. (2010), H. Wu (2010), D. Sheena (2012), Z. Che (2014), B. Yucesoy et al. (2015); установлены сопоставимые данные в работах B. Yucesoy et al. (2015), S.E. Bottoms et al. (2010), в которых доказана ассоциация полиморфизма *rs1800470* гена *TGF- β 1*

с неаллергической БА; в исследовании Oh K.Y. et al. (2010), выполненном среди корейского населения, было показано влияние полиморфизма rs231775 гена *CTLA4* на выработку IgE и на предрасположенность к развитию БА; R.W. Bottema et al. (2010) выявили, что rs4129267 гена *IL6R* оказывает влияние на предрасположенность к развитию БА у лиц европейского происхождения; установлены различия с данными исследования H. Wu et al. (2010), в котором найдена ассоциация rs1800470 гена *TGF-β1c* атопической БА; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза, адекватные по объему исследуемая группа и группа контроля (основная - 100 человек и контрольная — 645 человек), сопоставимые по полу и возрасту; современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

Диссертация *Черняевой Марины Сергеевны* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Особенности метаболизма тромбоцитов и прогнозирование сердечно-сосудистых катастроф у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тревожно-депрессивными расстройствами» в виде рукописи по специальности 14.01.04 — внутренние болезни. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Петрова Марина Михайловна, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор Савченко Андрей Анатольевич, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера». Работа выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ гос. регистрации 01201460247).

Диссертационным советом было отмечено, что на основании выполненных соискателем исследований разработана новая научная идея об ассоциации тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) с нарушениями морфо-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST (ОИМпST), обогащающая научную концепцию о прогностической значимости психоэмоциональных нарушений у больных острым инфарктом миокарда; предложена диагностика расстройств аффективного спектра у больных ОИМпST с целью выявления пациентов с более значимыми нарушениями морфо-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы; доказано более выраженное гиперкоагуляционное и протромботическое состояние системы гемостаза, нарушение функций эндотелия у больных с ОИМпST в сочетании с ТДР в сравнении с пациентами без ТДР.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказано влияние сопутствующих ТДР у больных ОИМпST на активность ферментов, определяющих состояние энергетического обмена и пластических реакций в тромбоцитах. Применительно к проблематике диссертации, наряду с анамнестическими, клинико-инструментальными, биохимическими методами, включающими исследование системы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, результативно использованы методы исследования тревожно-депрессивных расстройств с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, опросника Бека, шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований США и теста Спилбергера-Ханина для изучения уровня реактивной и личностной тревожности. Изложены доказательства снижения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов в реакциях анаэробного и аэробного дыхания на фоне сниженного переноса продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса у больных с ОИМпST в сочетании с ТДР; раскрыт высокий уровень информативности активности ферментов НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных ОИМпST для прогноза развития сердечно-сосудистых катастроф в течение года после развития ОИМпST; изучены корреляционные связи между показателями коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза и активностью НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных с ОИМпST в сочетании с ТДР.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны и внедрены результаты исследования в практическую деятельность кардиологического отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная

клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17); в научный и учебный процесс на кафедре поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1) и ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера» (660022, г. Красноярск, улица Партизана Железняка 3Г); определено, что диагностика расстройств аффективного спектра у больных ОИМпСТ позволяет выявлять пациентов с более значимыми нарушениями морфо-функциональных характеристик сердечно-сосудистой системы; создан способ прогнозирования повторных сердечно-сосудистых катастроф через год у больных ОИМпСТ на основании активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов в остром периоде инфаркта миокарда; представлены методические рекомендации «Прогнозирование сердечно-сосудистых катастроф у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и тревожно-депрессивными расстройствами».

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что теория построена на известных данных о взаимосвязи психического и соматического здоровья; идея базируется на прогностической значимости психоэмоциональных нарушений у больных острым инфарктом миокарда;

использованы сравнения с данными исследований Е.И. Чазова, Р.Г. Оганова, Г.В. Погосовой (2007, 2011), М. S. Player (2011), D. K. Moser, S. McKinley, B. Riegel et al. (2011), E.J. Martens, P. de Jonge et al. (2010); A. M. Roest, E.J. Martens, P. de Jone et al. (2010), J. E. Dimsdale (2010) и др.; установлена сопоставимость собственных данных с результатами работ А. М. Roest, Е. J. Martens, Р. de Jone et al. (2010), где продемонстрировано, что наличие тревожной симптоматики ассоциировано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и смерти от заболеваний сердца; в работах М. S. Player (2011), D. K. Moser et al. (2011), E.J. Martens et al. (2010) установлено, что высокий уровень тревоги после острого инфаркта миокарда (ОИМ) приводит к 2,5-5-кратному увеличению риска повторной ишемии и ОИМ, фибрилляции желудочков и внезапной кардиальной смерти; в работах авторов: Е.И. Чазов,

Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова (2007, 2011) показано, что тревожная симптоматика у кардиологических больных в течение последующих 1,5 лет наблюдения повышала вероятность смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 68%, а в течение последующих 3 лет наблюдения повышала вероятность смертельных исходов от ССЗ в 1,6 раза и комбинированной конечной точки (фатальные + нефатальные исходы) в 1,6 раза; использованы в работе современные лабораторные и инструментальные методы верификации диагноза; адекватные по объему исследуемые группы и группа контроля (всего взято под наблюдение 144 человека обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет, из них 90 больных ОИМпСТ (36 человек без ТДР и 54 – с ТДР) и 54 практически здоровых добровольцев без острой сердечно-сосудистой патологии (группа контроля), сопоставимые по полу и возрасту; современные методы статистической обработки, что позволяет с высоким уровнем доверия относиться к полученным результатам.

В заключение необходимо отметить, что по материалам рассмотренных диссертаций опубликовано 84 печатных работы, в том числе опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией, – 22 статьи, 4 методических рекомендации, представлено 1 учебное пособие, 40 работ опубликовано в материалах Всероссийских и международных конференций и 4 работы в зарубежных научных изданиях.

Сведения об авторах

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Председатель диссертационного совета Д208.037.01 при ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1, тел. 8 (391) 2200628, e-mail: stk99@yandex.ru.

Штарик Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.037.01 при ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.

Authors

Petrova Marina Mikhaylovna – Dr.Med.Sc., Professor & Head of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone: 8 (391) 2200628; e-mail: stk99@yandex.ru.

Shtarik SvetlanaYur'evna – Dr.Med.Sc., professor of polyclinic therapy, family medicine and healthy lifestyle with a course of postgraduate education, Scientific Secretary of the Dissertation Council D 208.037.01 at the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky.

Address: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak Str., 1; Phone: 8 (391) 2125394; e-mail: shtarik@yandex.ru.