Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0510U000096

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-02-2010

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бобронникова Леся Романівна
2. Bobronnikova L

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.01.02

Назва наукової спеціальності: Внутрішні хвороби

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 06-11-2009

Спеціальність за освітою: 7.110.101

Місце роботи здобувача: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: 61022, Харків, проспект Науки, 4

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.600.04

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: 61022, Харків, проспект Науки, 4

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.29

Тема дисертації:

1. Патогенетичні механізми поєднаного перебігу хронічного холециститу і гіпертонічної хвороби та терапевтичні підходи.

2. Pathogenetic mechanisms of the associated clinical course of chronic cholecystits and primary hypertenision and therapeutic approaches.

Реферат:

1. Об'єкт дослідження: хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба та їх поєднання. Мета дослідження: розробити патогенетично обґрунтовану систему клінічного моніторингу з визначенням індикаторів функціонально-метаболічних порушень та оцінки ефективності лікування хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби. Методи дослідження: клініко-анамнестичні, біохімічні, імунологічні, функціональні, морфологічні, клініко-аналітичні, клініко-інформаційний, статистичний. Теоретичні і практичні результати: практична цінність дослідження полягає у реалізації системного підходу до удосконалення діагностики та лікування хворих із ПКВ на підставі визначення інтеґративних синергічних змін морфо-функціонального стану ЖМ та міокарду, а також функціонально-метаболічних розладів. Практично значимою є опрацьована клініко-функціональна систематизація діагностики на клітинному, органному, системному та міжсистемному рівнях, що дозволяє з патогенетично обґрунтованих позицій

підвищити інформативність діагностики стану ЖМ за показниками мікроелементного гомеостазу і типу кінетики ЖМ. Виявлені взаємозв'язки між станом центральної гемодинаміки, кінетикою жовчовиділення та метаболічним забезпеченням окислювального гомеостазу є обґрунтуванням розширення базової терапії хворих з поєднаним перебігом ХХ та ГХ, що виключає поліпрагмазію та забезпечує патогенетичну корекцію як на рівні гепатобіліарної системи (корекція кінетичних порушень ЖМ), так і серцево-судинної (корекція стану гладком'язової оболонки судин) за рахунок фармакотерапевтичного синергізму обраних препаратів. Урахування спільних факторів атерогенезу (підвищення рівня загального холестерину сироватки крові за рахунок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та літогенезу (порушення фізичних та біохімічних властивостей жовчі) і відповідних клініко-метаболічних їх маркерів в системі клінічного моніторингу дозволяє попереджувати взаємообтяжливий перебіг захворювань. У системі комплексного лікування хворих на ХХ у поєднанні з ГХ обґрунтовано диференційоване застосування антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, антиоксидантних та корегуючих мікроелементний гомеостаз засобів. Визначені інформативні показники для оцінки характеру гемодинамічних змін та функціонального стану міокарду у хворих з поєднаним перебігом ХХ та ГХ. З'ясовані особливості порушень гемодинаміки та ремоделювання міокарда, що визначає необхідність їх використання у клінічному моніторингу. Опрацьовані алгоритми морфо-функціонального стану ЖМ з урахуванням індикаторів запалення СО, що дозволяє удосконалити діагностику ХХ при поєднанні з ГХ. Новизна: уперше на підґрунті поглибленого вивчення факторів дестабілізації морфо-функціонального континууму серцево-судинної та гепатобіліарної систем приведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми – розробки патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу з урахуванням провідних факторів ризику, що є спільними для ХХ та ГХ, визначення індикаторів функціонально-метаболічних порушень, мікроелементного дисбалансу та їх впливу на розвиток поєднаної патології, що дозволило обґрунтувати принципи диференційованого лікування хворих. Доведений причинно-наслідковий взаємозв'язок між метаболічним забезпеченням окислювального гомеостазу та гемодинамічними порушеннями, а також змінами функціонального стану міокарду і ЖМ при ХХ у поєднанні з ГХ. Встановлено, що наявність загальних патогенетичних взаємозв'язків між станом центральної гемодинаміки та кінетикою жовчовиділення, які реалізуються на рівні м'язової оболонки ЖМ, гладких м'язів судин та шляхом ремоделювання лівого шлуночка, визначає особливості клінічного перебігу ГХ у поєднанні з ХХ, зокрема, скоротливості міокарду зі зниженням його інотропної функції та потребує диференційованої фармакотерапевтичної корекції. З'ясовано, що морфо-функціональний стан жовчовивідної системи, особливо кінетичні розлади жовчовиділення, є значимими факторами, що здатні впливати на перебіг ГХ шляхом метаболічно зумовлених порушень концентраційної і видільної функцій ЖМ в результаті дисбалансу амінокислотного і мікроелементного складу сироватки крові. Уперше охарактеризовано розподілення структурних елементів стінки жовчного міхура, що містять NADPH-діафоразу, як маркер індуцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS), та доведена роль експресії iNOS та NADPH-діафоразної активності епітеліоцитів і стромальних елементів слизової оболонки (СО) ЖМ у реалізації патоморфозу хронічного холециститу у поєднанні з гіпертонічною хворобою. З позицій системного аналізу універсального механізму реагування імунної системи встановлені загальні та специфічні її реакції на рівні інтерлейкінів. Доведено, що у хворих з поєднаними клінічними варіантами (ПКВ) ХХ та ГХ прогресування процесів структурної дезорганізації СО ЖМ супроводжується активацією цитокінової ланки регуляції, що індукує експресію індуцибельної NO-синтази. Динамічні зміни в цитокіновій мережі залежать від дії фактору часу та характеризуються поступовим виснаженням імунної системи і кількісним зменшенням кардіоміоцитів, що є продуцентами цитокінів. Визначено, що порушення кінетики жовчовиділення відбувається на тлі метаболічного пошкодження епітелію, гладком'язової тканини судин і м'язової оболонки ЖМ, ендотелію та нервової тканини, що опосередковано експресією iNOS внаслідок інфікування ЖМ токсигенними штамами Helicobacter pylori (Hp) CagA+, VacA+ та стимулюючого впливу цитокінів. Отримала подальший розвиток та клінічну конкретизацію концепція інтегративності реакцій окислювального гомеостазу у патогенетичних механізмах поєднаної патології. Загальні закономірності пошкодження мембран клітин проявляються на рівні ЖМ і серцево-судинної системи, унаслідок чого формуються метаболічні передумови поєднаного

перебігу ГХ та ХХ, якому сприяють інтенсивне накопичення вторинних продуктів окислення ліпідів у крові та активізація тучноклітинного компоненту у СО ЖМ. Доведено, що індивідуалізація лікувальної тактики, вибір засобів і ефективність терапії визначається функціональним поліморфізмом поєднаних клінічних варіантів з відповідним станом функціонально-метаболічних порушень, що визначається типом дискінезії жовчного міхура, порушеннями гемодинаміки та процесами ремоделювання міокарду. В системі комплексного лікування хворих на ХХ у поєднанні з ГХ обґрунтовано диференційоване застосування лікувальних засобів з антиоксидантним ефектом та препаратів, що впливають на співвідношення біоелементів на рівні мембран та біоенергетику клітин. Ступінь впровадження: Результати досліджень впроваджено в роботу обласних клінічних лікарень Харківської, Дніпропетровської, Полтавської областей, Харківської міської лікарні №18, Мереф'янської ЦРЛ, Чугуївської ЦРЛ, Балаклійської ЦРЛ, Первомайської ЦРЛ, Дергачівської ЦРЛ Харківської області. Результати досліджень щодо особливостей клінічного перебігу ГХ та ХХ, діагностики та принципів диференційованої корекції впроваджено у навчальний процес на кафедрах терапевтичного профілю ХНМУ. Сфера використання: медицина, внутрішні хвороби.

2. Object of the study: chronic cholecystitis (CC), primary hyprtension (PH) and their combination. Purpose of the research : to work out a pathogenetically grounded clinical monitoring system with the establishment of indicators of functional-metabolic disturbances and assessment of treatment efficacy in patients with a combined course of CC and PH. Methods of the research: clinical-anamnestic, biochemical, immunological, functional, morphological and clinical-analytical ones, as well as clinical-informative method, statistical method. Theoretical and practical results: the practical value of the research consists in the realization of the systems approach to the improvement of diagnosing and treating patients with combined clinical variants (CCV) on the basis of revealing integrative synergic changes of the morphofunctional state of the gallbladder (GB) and myocardium, as well as functional-metabolic disturbances. Practically significant is a developed clinical-functional diagnosis systemization on the cellular, organic, systemic and intersystemic levels, which makes it possible to increase the informative value of the GB state diagnosis from pathogenetically grounded positions by the indices of microelement homeostasis and GB kinetics type. The revealed relationships between the state of the central haemodynamics, bile extraction kinetics and metabolic provision for oxidative homeostasis serve as the ground for spreading the basic therapy of patients with a combined course of CC and PH, thereby excluding polypragmasy and ensuring pathogenetic correction on the level of both the hepatobiliary (a correction of the GB kinetics disorders) and cardiovascular (a correction of the state of the vascular smooth-muscle coat) systems due to the pharmacotherapeutic synergism of the drugs chosen. The consideration of combined factors of atherogenesis (a higher level of total cholesterin in blood serum owing to low-density lipoproteins) and lithogenesis (disturbances in the physical and biochemical properties of bile) and their corresponding markers in the clinical monitoring system make sit possible to prevent a mutually aggravating course of the diseases. A differentiated use of calcium antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antioxidant and microelement homeostasis-correcting drugs was grounded in a system of combined treatment of patients ill with CC together with PH. Informative indices were established for assessing the character of haemodynamic changes and functional state of the myocardium in patients with a combined course of CC and PH. Peculiarities of disturbances in haemodynamics and remodelling of the myocardium were clarified, therewith necessitating their use in clinical monitoring. An algorithm of the morphofunctional state of GB with regard for inflammation indicators of its mucous membrane (MM) was worked out, thereby making it possible to improve the diagnosis of CC combined with PH. Novelty: for the first time, on the basis of an in-depth study of destabilization factors of the morphofunctional continuum of the cardiovascular and hepatobiliary systems, a theoretical generalization and a new solution were given for such a scientific problem as the development of a pathogenetically grounded system of clinical monitoring with regard for the leading risk factors, common for CC and PH, establishment of indicators of functional-metabolic disturbances, a microelement imbalance and their influence on the development of the combined pathology, thereby making it possible to substantiate principles of the differentiated treatment of such patients. A causal relationship was proved between the metabolic provision of oxidative homeostasis and haemodynamic disturbances, as well as changes in the functional state of the myocardium in CC combined with PH. It was established that the presence of common pathogenetic relationships

between the central haemodynamics state and bile excretion kinetics, which were realized on the level of the muscular coat of GB, vascular smooth muscles and through the left ventricle remodelling, caused peculiarities in the clinical course of PH combined with CC, myocardial contractility with a decrease of its inotropic function in particular, and necessitated a differential pharmacotherapeutic correction. It was found out that the morphofunctional state of the bile excretion system, kinetic disorders of bile excretion in particular, was a significant factor, capable of influencing the course of PH through metabolically grounded disturbances in the concentration and excretion functions of GB as a result of an imbalance of the amino acid and microelement blood serum composition. For the first time, a distribution of structural elements in the GB wall, which contain NADPH diaphorase, as a marker of the inducible form of NO synthase (iNOS), was characterized and the role of iNOS expression with NADPH diaphorase activity of epitheliocytes and stromal elements of GB MM in the realization of the pathomorphosis of CC combined with PH was proved. From the positions of a system analysis of the universal mechanism of reaction of the immune system, its general and specific responses on the level of interleukins were revealed. It was proved that a progress of structural disorganization processes in GB MM of patients with CCV of CC and PH was accompanied with an activation of the cytokine link of regulation, thereby inducing iNOS expression. Dynamic changes in the cytokine system depended upon the time factor and were characterized by a gradual depletion of the immune system and a quantitative decrease of cardiomyocytes, which produced cytokines. It was established that a disorder in the bile excretion kinetics occurred against a background of a metabolic lesion of the epithelium, vascular smooth-muscle tissue and muscular coat of GB, endothelium and nervous tissue, which was mediated by iNOC expression as a result of GB infection with toxicogenic strains of Helicobacter pylori CagA+ , VacA+ and a stimulatory effect of cytokines. A concept of the integrative character of oxidative homeostasis reactions in pathogenetic mechanisms of combined pathology was further developed and clinically concretized. General regularities in lesions of cell membranes manifested themselves at the level of GB and cardiovascular system, with a resultant formation of metabolic preconditions for a combined course of PH and CC, facilitated by an intensive accumulation of secondary decomposition products of lipid oxidation in blood and an activation of the mast-cell component in GB MM. It was proved that any individual medical tactics, the choice of remedies and the efficacy of therapy depended upon the functional polymorphism of CCV with the corresponding state of functional-metabolic disturbances, the latter being caused by a type of GB dyskinesia, haemodynamic disorders and processes of the myocardium remodelling. A differential use of medical remedies with an antioxidant effect and drugs, which influenced the ratio of bioelements on the level of membranes and cell bioenergetics was substantiated in a system of integrated treatment of patients with CC combined with PH. Degree of introduction: results of the researches were introduced into the work of regional hospitals of the Kharkiv, Dniepropetrovsk, Plotava Regions, Kharkiv City Hospital No. 18, Merefa, Chuguev, Balakleya, Pervomaysk, Dergachi Central District Hospitals of the Kharkiv Region. Results of the studies of the clinical course of PH and CC, diagnosis and principles of a differentiated correction were introduced into the process of training at therapeutic departments of Kharkiv National Medical University. Sphere of application: medicine, internal medicine.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Біловол Олександр Миколайович

2. Belovol Alexander N

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. .Костюк Інна Федорівна

2. .Костюк Інна Федорівна

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Корж Олексій Миколайович

2. Корж Олексій Миколайович

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Майкова Тетяна Володимирівна

2. Майкова Тетяна Володимирівна

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Ковальова Ольга Миколаївна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Ковальова Ольга Миколаївна
Відповідальний за підготовку облікових документів	
Реєстратор	

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.