

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0509U000376

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 22-06-2009

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кононенко Надія Миколаївна
2. Kononenko Nadejda Nikolaevna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.03.04

Назва наукової спеціальності: Патологічна фізіологія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 11-06-2009

Спеціальність за освітою: 7.110.101

Місце роботи здобувача: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: 61002, м.Харків, вул.Пушкінська, 53

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 64.600.03

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: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: 61002, м.Харків, вул.Пушкінська, 53

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.03.53

Тема дисертації:

1. Еритроцитарна і лейкоцитарна ланки системи гемостазу в нормі та механізми їх порушень при гастральних виразках
2. Erythrocyte and leukocyte links of hemostasis in norm and mechanisms their disturbances at gastric ulcers

Реферат:

1. Об'єкт дослідження: механізми гемостазу в нормі та при виразковій хворобі. Мета дослідження: визначення механізмів участі еритроцитів і лейкоцитів у згортанні крові в нормі та патогенезі виразкової хвороби шлунка. Методи дослідження: експериментальне моделювання виразок шлунка; патофізіологічні, гемокоагуляційні, гематологічні, біохімічні, фармакологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів: робота належить до фундаментальних досліджень. Одержані дані доводять участь еритроцитів і лейкоцитів у системі гемостазу в нормі та при виразці шлунка і в цілому розширюють уявлення про механізми згортання крові та патогенез виразкової хвороби шлунка. Результати роботи можуть слугувати патогенетичним обґрунтуванням включення антиоксидантів до комплексної схеми лікування виразкової хвороби шлунка. Зокрема, показано, що мелаксен має високу противиразкову активність (17,5) і позитивно впливає на репаративні процеси слизової оболонки шлунка за рахунок відновлення кількості білків, нормалізації вмісту холестеролу,

зростання рівня триацилгліцеролу та головних фосфоліпідів – фосфатидилінозиту і фосфатидилетаноламіну – в клітинах слизової оболонки шлунка. Наукова новизна отриманих результатів: Вперше проведено вивчення та доведена здатність цілих еритроцитів активізувати внутрішнє тромбопластино-утворення в умовах дефіциту тромбоцитарного фактора 3, яка зберігається, на відміну від здатності тромбоцитів, і при зниженій активації фактора Хагемана. Встановлено, що активізуючий вплив цілих еритроцитів на внутрішнє тромбопластиноутворення пов'язаний із наявністю в них тромбопластинового фактора еритроцитів, який є гліко-ліпопротеїдом з молекулярною масою 17540–22590, зосереджений у стромі еритроцитів у фракції D і має властивості фактора 3 тромбоцитів. Встановлений механізм включення тромбопластинового фактора еритроцитів у процес тромбопластиноутворення, який полягає у збереженні сіалопроїду зовнішнього шару мембрани клітини, що відіграє роль своєрідного посередника між тромбопластиновим фактором еритроцитів і активованими факторами згортання плазми. В стромі еритроцитів у фракції A виявлені високомолекулярні стромальні білки (167 900), які прискорюють перетворення фібриногену у фібрин і за біологічною дією нагадують фактор 2 тром-боцитів. Уперше встановлений механізм участі еритроцитів у системі гемостазу, який полягає в активації ендогенної фосфоліпази A2, дестабілізації ліпідних структур мембран еритроцитів, накопиченні вільних жирних кислот, зміні кількісних співвідношень окремих фракцій у складі фосфоліпідів, втраті клітинними мембранами холестерину. Доведено, що фосфоліпіди внутрішнього шару мембрани еритроцитів: фосфатидилетанол-амін і фосфатидилсерин – прискорюють, а фосфоліпіди зовнішньої сторони біошару: сфінгомієлін і фосфатидил-холін – гальмують процес згортання крові. Показано, що лейкоцити беруть активну участь у реакціях клітинної агрегації і входять до складу первинної гемостатичної пробки, здатні активізувати коагуляційний гемостаз за рахунок наявності в них тромбопластичного, антигепаринового і фібринстабілізуючого факторів. Уперше вивчено процеси вільнорадикального окиснення ліпідів в еритроцитах, активність антиоксидантних ферментів еритроцитів при експериментальній виразці шлунка за Окабе. Показано, що активація перекисного окиснення ліпідів в еритроцитах, зниження активності основних антиоксидантних ферментів еритроцитів, перш за все каталази та відновленого глутатіону, зумовлює підвищення агрегаційної активності, зниження пероксид-ної резистентності і здатності еритроцитів до деформування, збільшення в'язкості еритроцитарної суспензії при виразці шлунка. Вперше на моделі хронічної виразки шлунка патогенетично обґрунтовано застосування антиоксиданту – мелаксену – для лікування виразкової хвороби. Встановлений механізм його репаративної дії, обумовлений гальмуванням розвитку некротичних процесів у слизовій оболонці шлунка, а при виникненні дефекту – стимулюванням загоєння по типу реституції – з повним відновленням слизової оболонки за рахунок: відновлення кількості білків з молекулярною масою 89, 95 та 99 кДа у загальній фракції клітин, утворення нової фракції білків з молекулярною масою 36 кДа, нормалізації вмісту холестеролу, збільшення рівня триацилгліцеролу та головних фракцій фосфоліпідів – фосфатидилінозиту і фосфатидилетаноламіну – в клітинах слизової оболонки шлунка. Патогенетично обґрунтовано додавання до стандартної терапії мелаксену в клініці хворим з виразковою хворобою шлунка, що сприяє більш швидкому рубцюванню виразки та попереджує її рецидивування. Ступінь впровадження: результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава), Івано-Франківського національного медичного університету, Національного фармацевтичного університету; на кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету. Сфера (галузь) використання: медицина, патофізіологія, гастроентерологія.

2. Test object: hemostasis mechanisms in health state and in peptic ulcer. Goal of the study: investigation of mechanisms of erythrocyte and leukocyte participation in blood coagulation in health state and in stomach ulcer. Investigation methods: experimental modeling of peptic ulcers; pathophysiological, hemocoagulational, hematological, biochemical, pharmacological, microbiological, morphological, and statistical methods. Scientific novelty of the obtained results. Ability of intact erythrocytes for activation of internal thromboplastin formation in

the conditions of platelet-derived factor 3 deficiency has been studied and proven for the first time. This ability, unlike similar ability of platelets, is preserved in the conditions of decreased activation of Hageman factor. We have established that activating effect of intact erythrocytes on internal thromboplastin formation is related to the presence of thromboplastin factor of erythrocytes, presenting a glycolipoprotein of molecular weight 17,540-22,590, located in D fraction of erythrocyte stroma, and possessing properties of tissue thromboplastin (factor III) of platelets. The mechanism of inclusion of thromboplastin factor of erythrocytes into thromboplastin formation process has been established; it consists in preservation of cellular membrane external layer sialoprotein, acting as a certain mediator between thromboplastin factor of erythrocytes and activated plasma coagulation factors. High molecular stromal proteins (167,900), accelerating fibrinogen transformation into fibrin and resembling factor 2 of platelets by their biological effect, were found in fraction A of erythrocyte stroma. Mechanism of erythrocyte participation in hemostasis system, consisting in activation of endogenous A2 phospholipase, destabilization of erythrocyte membrane lipid structures, accumulation of free fatty acids, change in quantitative ratios between separate fractions in phospholipid composition, and cholesterol loss by cellular membranes, has been determined for the first time. Phospholipids of internal layer of erythrocyte membrane, phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine, have been proven to accelerate blood coagulation process, while phospholipids of outer bilayer side, sphingomyelin and phosphatidylcholine, have been proven to inhibit blood coagulation. Active participation of leukocytes in cellular aggregation reactions and their inclusion into primary hemostatic plug has been shown; leukocytes are able to activate coagulation hemostasis due to the presence of thromboplastin, anti-heparin, and fibrin-stabilizing factor in them. The processes of free-radical lipid oxidation in erythrocytes and activity of antioxidant enzymes in erythrocytes in Okaba's experimental peptic ulcer were studied for the first time. Activation of lipid peroxidation in erythrocytes and decrease in activity of basic erythrocyte antioxidant enzymes, catalase and reduced glutathione, has been shown to determine the increase of aggregative activity, decrease of peroxide resistance and erythrocyte ability for deformation, as well as increase of erythrocyte suspension viscosity in peptic ulcer. Application of antioxidant Melaxen in treatment of peptic ulcer has been pathogenetically substantiated for the first time on the model of chronic peptic ulcer. The mechanism of its reparative effect, based on inhibition of necrotic processes development in stomach mucous tunic and stimulation of recovery according to restitution type in case of defects has been established, which included complete restoration of mucous tunic due to restoration of number of proteins of molecular weight 89, 95 and 99 kDa, formation of new protein fraction of molecular weight 36 kDa, normalization of cholesterol content, increase of triacylglyceride level and basic phospholipid fractions level, phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine, in cells of stomach mucous tunic. Melaxen inclusion into standard therapy of patients with peptic ulcers has been pathogenetically justified – this treatment promotes rapid scarring of ulcer and prevents its recurrence. Theoretical and practical value of the obtained results. This study belongs to basic investigations. The obtained results prove erythrocyte and leukocyte participation in hemostasis system in health state and in stomach ulcer, and generally broaden the concepts of blood coagulation processes and pathogenesis of peptic ulcer. The results of the study can be used as pathogenetic justification of antioxidant inclusion into complex scheme of peptic ulcer treatment. In particular, high antiulcer activity of Melaxen (17.5) and its positive effect on reparation processes in stomach mucous tunic due to restoration of protein quantity, normalization of cholesterol content, increase of triacylglyceride level and basic phospholipid fractions level, phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine, in cells of stomach mucous tunic has been shown. Implementation degree: the thesis results were implemented in academic activity in the departments of pathological physiology of National Pharmaceutical University, Kharkov; "Ukrainian Medical Dental Academy" HSEU, Poltava; Zaporozhie State Medical University; Donetsk National Medical University; N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University; Bukovina State Medical University, Chernovtsi; Ivano-Frankovsk National Medical University; V.V. Podvysotsky department of general and clinical pathophysiology of Odessa State Medical University.

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 ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Березнякова Алла Іллівна

2. Bereznjakova Alla Ilinichna

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Шевченко Олександр Миколайович

2. Шевченко Олександр Миколайович

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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. Сукманський Олег Іванович

2. Сукманський Олег Іванович

Кваліфікація: д.б.н., 14.00.14

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. Кубишкін Анатолій Володимирович

2. Кубишкін Анатолій Володимирович

Кваліфікація: д.мед.н., 14.03.04

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**

Масловський Сергій Юрійович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Масловський Сергій Юрійович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.