

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

С.М. Котелевец — **Хронический атрофический гастрит и проблема скрининга предраковых изменений слизистой оболочки желудка.**

Цель исследования — изучить особенности развития *H. pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита, его взаимоотношения с другими заболеваниями желудка и определить возможности неинвазивного скрининга предраковых изменений *слизистой оболочки желудка* (СОЖ).

В исследование включены 410 человек: из них 360 — пациенты в возрасте от 16 до 89 лет, обратившиеся за медицинской помощью с симптомами диспепсии. Контрольные группы при проведении различных разделов исследования составили 50 человек в возрасте от 17 до 45 лет, у которых в анамнезе отсутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта и при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) выявлялась практически неизменная СО гастродуоденальной зоны.

Диагностика гастродуоденальной патологии основывалась на комплексной оценке характерных жалоб больных, данных анамнеза, ЭГДС с гистологическим изучением биопсийного материала, результатов клинического и лабораторного обследований. Диагностика *H. pylori*-инфекции основывалась на результатах быстрого уреазного и дыхательного тестов, серологических исследований (выявление антител к *H. pylori* в сыворотке крови), гистологических исследований и Western blot analysis.

Критерий включения в исследование: диспепсические жалобы. Городские жители составили 60,6% от числа всех обследуемых ($n=218$), сельские — 39,4% ($n=142$).

В зависимости от диагностированной нозологической формы пациенты распределились следующим образом: *атрофический гастрит* (АГ) — 268 (74,4%), *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) — 36 (10%), *язвенная болезнь желудка* (ЯБЖ) — 27 (7,5%), *рак желудка* (РЖ) — 24 (6,7%), *неатрофический гастрит* (НАГ) — 4 (1%).

Развитие хронического АГ и ЯБДПК чаще всего ассоциировалось с инфицированием штаммами *H. pylori*, относящимися ко 2-му серотипу, для которого не характерна продукция CagA- и VacA-антигенов. Большинство штаммов *H. pylori*,

вызывавших развитие ЯБЖ, относилось к 1b серотипу, для которого характерна изолированная продукция VacA-антигена. Большинство штаммов *H. pylori*, вызывавших развитие РЖ, относилось к 1a серотипу, для которого характерна продукция CagA-антигена. Указанные различия отражают роль патогенных факторов микроорганизма в развитии той или иной нозологической формы *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.

Существуют особенности гуморального ответа пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта на продукцию антигенов *H. pylori* массой 19,5 и 35 кДа. Эти особенности позволяют определить 4 фенотипа гуморального ответа, которые являются в определенной степени специфичными для каждой нозологической формы. Так, лишь при хроническом АГ наблюдается развитие 2-го фенотипа гуморального ответа к *H. pylori*, который не выявляется у пациентов с ЯБЖ и ДПК и при РЖ. При ЯБЖ и РЖ фенотипы гуморального ответа весьма сходные, что отражает общность патогенеза двух указанных заболеваний и объясняет предраковое значение ЯБЖ в отличие от ЯБДПК, при которой гуморальный ответ на *H. pylori*-инфекцию имеет свой характерный профиль.

У пациентов с *H. pylori*-ассоциированным антраломминирующим хроническим гастритом достоверно снижена функциональная активность клеток антрального отдела желудка при развитии и прогрессировании атрофических изменений, что подтверждается снижением сывороточных концентраций гастрина-17 (G-17). В случае корпудоминирующего *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита выявляется достоверное снижение функциональной активности главных желез желудка при развитии и прогрессировании атрофических изменений СО, что подтверждается снижением сывороточных концентраций пепсиногена-1 (PG-1).

У пациентов с мультифокальным *H. pylori*-ассоциированным хроническим АГ имеются функциональная недостаточность антральной СОЖ и (в сравнении с контрольной группой) функ-

циональная недостаточность СО тела желудка. Функциональная недостаточность тела и антрального отдела желудка проявляется уже начиная со стадии слабо выраженной атрофии.

Результаты эндоскопических и серологических сопоставлений при исследовании СОЖ по схеме Kimura—Takemoto показали, что концентрации PG-1 достоверно снижаются по сравнению с таковыми при неатрофическом статусе СО начиная со степени атрофии С-2. Аналогичное достоверное снижение концентраций G-17 отмечается при более выраженном атрофическом процессе — начиная со стадии 0—II. Достоверно более высокие титры сывороточных anti-*H. pylori* IgG выявляются при С-3 и 0—1-й степени атрофии по сравнению с таковыми при НАГ.

Различие уровней PG-1 достоверно только между его уровнем при АГ и ЯБЖ. Различие в продукции PG-1 при хроническом АГ, РЖ, ЯБДПК, как и различие между уровнями G-17 при этих заболеваниях, статистически не значимо. Титры специфических сывороточных антител против *H. pylori* существенно не различались в зависимости от вида исследуемой гастродуоденальной патологии.

Метод определения сывороточных концентраций PG-1 и G-17 обладает высокой чувствительностью при диагностике неатрофического и выраженного атрофического антрального и фундального гастрита. За исключением случаев слабо выраженной атрофии СОЖ в теле или антруме, обсуждаемый метод характеризуется высокой позитивной и негативной прогностической ценностью.

Серологические маркеры функциональной активности СОЖ — PG-1 и G-17 — могут служить объектами достоверного скрининга атрофии соответствующих отделов данного органа при диспепсических жалобах у *H. pylori*-инфицированных пациентов. Дальнейшее развитие дисрегуляторных процессов в СОЖ в виде появления очагов кишечной метаплазии и (или) дисплазии не сопровождается статистически значимыми изменениями сывороточных концентраций PG-1 и G-17 на ранних этапах и носит непостоянный характер. В связи с этим применение неинвазивного скрининга не может быть рекомендовано для своевременной диагностики кишечной метаплазии и (или) дисплазии. В данном случае методом выбора является хромоэндоскопическое исследование СОЖ, позволяющее с высокой степенью достоверности выявлять очаги кишечной метаплазии и заменить гистологическое исследование при диагностике кишечной метаплазии. Показатели чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической ценности метода являются обоснованием для хромоэндоскопического скрининга.

Всем группам населения старше 50 лет рекомендуется проводить неинвазивный серологиче-

ский скрининг АГ как предракового заболевания в амбулаторно-поликлинической практике путем определения маркеров атрофии СО антрального отдела и тела желудка таких, как PG-1 и G-17.

По результатам скрининга рекомендуется составить регистр пациентов с формированием групп повышенного риска развития РЖ (низкий, умеренный и высокий) соответственно степени тяжести (слабая, умеренная, выраженная) атрофии СО антрума и тела желудка.

Пациентам с выявленной атрофией СО антрального отдела желудка тяжелой степени, по результатам неинвазивного серологического скрининга (маркер — G-17), рекомендуется ЭГДС с биопсией. В случае выявления тяжелой атрофии СО в антральном отделе желудка, сочетающейся с кишечной метаплазией, этой группе пациентов (высокого риска) рекомендуются дальнейшие ежегодные эндоскопическое и хромоэндоскопическое исследования желудка с обязательной оценкой степени тяжести кишечной метаплазии. При дальнейшем мониторинге кишечной метаплазии можно ограничиться хромоэндоскопией без биопсии. Пациентам с выявленной слабой и умеренной атрофией СО антрального отдела желудка (низкий и умеренный риск) рекомендуется ежегодно проводить неинвазивный серологический скрининг (маркер — G-17).

Группам пациентов с корпсдоминирующим АГ, умеренной и тяжелой атрофией СО тела желудка (умеренный и высокий риск), сформированным исходя из результатов неинвазивного серологического скрининга (маркер – PG1), рекомендуется обязательное эндоскопическое исследование с биопсией по системе Kimura–Takemoto (нижней, средней и верхней трети тела желудка по малой кривизне, передней стенки и большой кривизны). Пациентам со слабой атрофией СО тела желудка рекомендовано ежегодное проведение неинвазивного серологического скрининга (маркер – PG-1).

По результатам эндоскопического исследования СО тела желудка с биопсией по Kimura-Takemoto необходимо определить тактику дальнейшего наблюдения за такими пациентами. При выраженной атрофии СО тела желудка хотя бы в двух очагах рекомендуется ежегодное эндоскопическое исследование с биопсией из очагов, а также для исключения диффузного РЖ — ежегодное рентгенологическое исследование.

В случаях, когда атрофия СО выявляется в антральном отделе и теле желудка одновременно, тактика наблюдения пациентов с АГ определяется по наибольшей степени тяжести атрофии СО в том или ином отделе.

При выявлении пациентов с *H. pylori*-ассоциированными диспепсическими жалобами рекомендуется Western blot analysis сыворотки крови с определением специфических anti-*H. pylori* IgG с целью составления профилей иммунного ответа,

которые могут использоваться с диагностической целью для выявления АГ, ЯБЖ, ЯБДПК и РЖ.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **В.Д. Пасечников.**

Дата защиты: 15.06.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.089.01 при ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Е.А. Климова — Вирусные гепатиты: клинико-эпидемиологический анализ и совершенствование тактики лечения.

Цель работы — разработка программы и методов этиопатогенетического лечения *хронического гепатита С* (ХГ С) на основе современной генно-инженерной диагностики и обоснование тактики комбинированной противовирусной терапии, анализ факторов риска инфицирования *вирусами гепатитов В* (HBV) и *С* (HCV) с использованием методов аналитической эпидемиологии для совершенствования профилактики парентеральных вирусных гепатитов.

Особенностью этиологической структуры острых вирусных гепатитов в Москве в 1998 г. по сравнению с 1993–1994 гг. явилось значительное увеличение удельного веса числа больных вирусными гепатитами с парентеральным путем передачи (78 и 53% соответственно). HBV и дельта-вирус играют ведущую роль в развитии фульминантного течения и летального исхода при остром вирусном гепатите, обуславливая развитие заболевания в 80% случаев. У 6% пациентов, имевших эпидемиологические и клинико-лабораторные признаки фульминантного вирусного гепатита, идентифицировать возбудителя не удалось.

Микст-инфекция в различных сочетаниях (HBV/HDV/HCV/HGV/TTV/Parvovirus B19) регистрировалась более чем у половины умерших. Однако одновременное инфицирование несколькими вирусными агентами существенно не влияло на клинико-биохимические проявления болезни.

Наибольшее значение в инфицировании HBV и HCV в Москве в 1998 г. имело внутривенное введение психоактивных веществ. Атрибутивный риск развития острого гепатита В у потребителей инъекционных наркотиков составил 46%, острого гепатита С — 78%. Гемотрансфузия не является существенным фактором риска заражения HBV. Однако в инфицировании HCV переливание крови играет важную роль. Существует риск инфицирования HBV при парентеральных манипуляциях в стационаре, амбулаторных условиях и при посещении стоматолога.

Вирус гепатита G (HGV) не является основным возбудителем вирусного гепатита неустановленной этиологии, *рибонуклеиновая кислота*

(RNA) HGV обнаружена только у 3,6% пациентов с острым вирусным гепатитом ни А ни Е. Значительно чаще RNA HGV обнаруживается у больных острыми гепатитами В и С (35–40%). Дополнительное инфицирование HGV не изменяло клинико-биохимических проявлений острого периода гепатита С и не влияло на тяжесть его течения. У 38% больных с фульминантным течением острого гепатита В в сыворотке крови обнаруживалась RNA HGV. Однако это существенно не изменяло характерных для этой формы болезни клинико-лабораторных показателей.

В начальный период инфекционного процесса при острой желтушной форме вирусного гепатита С, как и при хронической форме инфекции, выявляются генетическая неоднородность и изменчивость индивидуальной популяции вируса, циркулирующей в крови. Изменчивость генома HCV выражена при различных генотипах вируса, у больных с гипералатемией и при стойко нормальных показателях активности АЛАТ и не зависит от уровня вирусной нагрузки.

Геномная форма RNA HCV в различных биологических субстратах организма (при одновременном исследовании сыворотки крови, лимфоцитов периферической крови и ткани печени) определяется у 90% больных ХГ С. RNA HCV значительно чаще обнаруживается в печени, чем в сыворотке и лимфоцитах периферической крови. Более чем у 70% больных ХГ С при отсутствии вирусной RNA в сыворотке крови этот маркер определяется в ткани печени, у половины — в лимфоцитах периферической крови.

У больных ХГ С выявлены количественные и качественные различия в соотношении структурных и неструктурных белков HCV в клетках печени. Вирусные белки (core, NS3, NS4A, NS4B) обнаружены только в цитоплазме гепатоцитов. При этом не определяется связи между локализацией окраски, выявляющей белки HCV, и очагами воспаления и некроза ткани печени.

Каждый третий больной ХГ С, в ткани печени которого была обнаружена геномная форма RNA HCV, имеет репликативную форму вирусной RNA в этом субстрате. В то же время «минус цепь»

RNA HCV в лимфоцитах периферической крови не выявлена ни у одного пациента. Белки HCV обнаруживались у 97% пациентов, имевших геномную RNA в ткани печени. Выявление core-белка значительно чаще ассоциировалось с репликативной формой RNA HCV.

При повышенном уровне активности АЛАТ достоверно чаще RNA HCV выявляется в сыворотке крови, лимфоцитах периферической крови и при одновременном исследовании трех субстратов (сыворотка крови, лимфоциты периферической крови, ткань печени), чем у пациентов, у которых ХГ С протекает с постоянно нормальной активностью АЛАТ. В ткани печени геномная и репликативная формы RNA HCV обнаруживались в сравниваемых группах одинаково часто.

Степень морфологических изменений в ткани печени у больных ХГ С не взаимосвязана с обнаружением RNA HCV в сыворотке крови, лимфоцитах периферической крови и в ткани печени. Достоверная зависимость между обнаружением антигенов HCV в гепатоцитах, степенью воспалительного процесса и стадией ХГ С также отсутствовала.

Благодаря комбинированной противовирусной терапии больных ХГ С с использованием лекарственных препаратов различных фармакологических групп значительно повышается ее эффективность. Устойчивый вирусологический ответ при лечении препаратами отечественного производства — рибавирином в комбинации с *интерфероном альфа 2а* (ИФН- α 2а) — зарегистрирован у 51% больных ХГ С (при 1-м генотипе — у 41%, при не 1-м генотипе — у 69% больных). Лечение больных ХГ С с использованием ИФН- α 2а и рибавирина

позволяет добиться клинической эффективности, сопоставимой с эффективностью аналогичных лекарственных препаратов при контролируемых клинических испытаниях, и существенно снизить стоимость противовирусного лечения ХГ С.

Использование рекомбинантного интерферона α 2b в сочетании с гистамином дигидрохлоридом при лечении больных ХГ С продемонстрировало безопасность и высокую клиническую эффективность, чем при монотерапии ИФН- α 2а. Комплексная терапия позволяет существенно улучшить результаты лечения, чем монотерапия рекомбинантным ИФН- α 2: устойчивый вирусологический ответ наблюдается у 35% пациентов, в группе больных, инфицированных генотипом 1, — у 29%.

Данная схема лечения может быть назначена больным ХГ С в режиме индивидуального курса — в случаях, когда существуют противопоказания к лечению рибавирином или стандартный комбинированный курс терапии невозможен в связи с развитием серьезных побочных явлений рибавирина.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный консультант: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Н.Д. Ющук.

Дата защиты: 19.01.07 на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 при ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека».

Е.Л. Кузнецова — Гепатоцитарные и каналикулярные транспортные системы при холестатической форме алкогольной болезни печени и первичном билиарном циррозе.

Цель работы — оценить клиническую информативность состояния гепатоцитарных и каналикулярных транспортных систем в сопоставлении с эффективностью лечения у больных холестатической формой алкогольного поражения печени и *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ).

В исследование включено 20 больных ПБЦ и 20 пациентов с холестатической формой *алкогольной болезни печени* (АБП). Из них у 8 выявлена холестатическая форма алкогольного гепатита, у 12 — холестатическая форма алкогольного гепатита на фоне алкогольного цирроза печени.

После верификации диагноза пациентам основной группы назначали препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) — *урсосан* — в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 24 нед. При необходи-

мости назначалась дезинтоксикационная, заместительная и диуретическая терапия.

До начала лечения и через 24 нед терапии проводились:

- физикальное исследование;
- лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, исследование уровня иммуноглобулинов, аутоиммунных маркеров, коагулограммы);
- инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия);
- пункционная биопсия печени (при отсутствии противопоказаний и получении информированного согласия больного);
- исследование энзиматическим колориметри-

ческим методом содержания общего пула желчных кислот в сыворотке крови;

— исследование методом иммуноблоттинга уровня белков-переносчиков OATP2 и BSEP (OATP2 — транспортные протеины органических анионов; BSEP — экспортирующая помпа желчных кислот) в ткани печени.

У пациентов с холестатической формой АБП преобладали следующие типы холестаза: с преимущественным повышением уровня сывороточного билирубина и активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в сыворотке крови, которые манифестировали желтухой и кожным зудом. У пациентов с ПБЦ наблюдались холестаз с преимущественным повышением активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и ГГТП и холестаз с равно выраженным повышением активности сывороточной ЩФ, ГГТП и уровня *общего билирубина*, клинически сопровождаемых кожным зудом и желтухой (только у больных на поздних стадиях ПБЦ).

Положительная динамика клинико-лабораторных и морфологических показателей у пациентов с холестатической формой АБП и у больных на ранних стадиях ПБЦ свидетельствует о высокой эффективности препаратов УДХК при данных болезнях печени. Снижение уровня гепатобилиарного транспортера OATP2 в ткани печени на фоне практически неизменных значений белка-переносчика BSEP у пациентов с холестатической формой АБП и у больных с ПБЦ, с одной стороны, отражает защитный механизм, ограничивающий аккумуляцию токсических компонентов желчи в печени при холестазе за счет подавления базолатеральных транспортных систем и поддержания на исходном уровне каналикулярных экспорти-

рующих помп, а с другой стороны, указывает на повреждение базолатеральных переносчиков органических анионов в острую фазу алкогольного воздействия у пациентов с АБП.

Нормализация показателей OATP2 в ткани печени у пациентов с холестатической формой АБП, повышение уровня BSEP в ткани печени у больных с ПБЦ на фоне терапии УДХК демонстрируют способность данного препарата стимулировать экспрессию базолатеральных транспортеров желчных кислот и каналикулярных экспортирующих насосов, ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазе, и свидетельствуют о высокой эффективности данного препарата при холестатических заболеваниях печени.

Выявленная корреляция сывороточного уровня желчных кислот, содержания OATP2 и BSEP в ткани печени с традиционными маркерами холестаза, а также их динамика на фоне лечения УДХК позволяют использовать эти показатели для диагностики холестатических заболеваний печени и оценки эффективности лечения пациентов.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.Т. Ивашкин.**

Дата защиты: 18.12. 2006 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Л.В. Одинченко — Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение определения уровня железа в сыворотке крови при гепатитах различного генеза.

Цель работы — повысить эффективность дифференциальной диагностики и прогнозирования хронизации гепатитов на основе изучения динамики уровня железа в сыворотке крови.

Для проведения исследований была отобрана группа добровольцев из 60 практически здоровых мужчин и 60 женщин в возрасте от 20 до 74 лет, у которых были исключены маркеры вирусных гепатитов на основании результатов *иммуноферментного анализа* (ИФА) сыворотки крови.

В период наблюдения добровольцы придерживались ранее оговоренной диеты, при соблюдении которой за сутки в организм с пищей поступало около 14 мг железа, что соответствовало суточной потребности организма взрослого человека в этом микроэлементе.

Суточный и сезонный ритмы содержания железа в сыворотке крови изучали у 25 практически здоровых мужчин.

Группу исследования составили 105 больных острым вирусным гепатитом различной этиологии (А, В, С), 36 — желчнокаменной болезнью с явлениями вторичного холестатического гепатита и 52 — с предварительным амбулаторным диагнозом *острой респираторной вирусной инфекции* (ОРВИ).

Все больные получали только базисную терапию: диета, внутривенная инфузионная терапия (5% раствор глюкозы, раствор Рингера).

По результатам исследования установлено, что уровень железа в сыворотке крови практически здоровых лиц колебался в зависимости от суточ-

ных ритмов и регистрировался достоверно выше утром (на $26,0 \pm 0,8\%$), чем вечером, и не зависел от влияния сезонных ритмов.

Выявление повышенной концентрации железа в сыворотке крови (более $43,2$ мкмоль/л) можно использовать как дополнительный информационный критерий в комплексной дифференциальной диагностике вирусных гепатитов от вторичных холестатических.

Уровень железа в сыворотке крови у больных вторичным холестатическим гепатитом в острый период болезни имеет достоверно более низкие показатели (не более чем в $1,4$ раза выше нормы), чем уровень катиона у больных вирусным гепатитом (в $2,5$ раза выше нормы).

Установлена прямая корреляционная связь между уровнем железа в сыворотке крови и активностью аланинаминотрансферазы у больных вирусным ($r=0,9$, $p<0,001$) и вторичным холестатическим ($r=0,8$, $p<0,001$) гепатитами. Корреляционной зависимости между уровнем сывороточного железа и количеством гемоглобина и эритроцитов не выявлено.

У лиц пожилого возраста использование концентрации сывороточного железа в динамике патологического процесса как достоверного дополнительного критерия дифференциальной диагностики гепатитов различного генеза не представляется возможным из-за значительных индивидуальных различий полученных результатов.

Уровень железа в сыворотке крови больных вирусным гепатитом повышается уже в преджелтушный период, что может служить дополнительным информационным критерием ранней диагностики болезни. Повышение уровня железа

в сыворотке крови можно использовать для дифференциальной диагностики вирусных гепатитов в продромальный период и ОРВИ, при которых концентрация железа снижается.

По уровню железа в сыворотке крови можно судить о степени выраженности цитолитического синдрома при гепатитах различного генеза, особенно при алкогольном анамнезе, и о восстановлении нарушенных функций печени в период реконвалесценции вирусных гепатитов.

Длительное сохранение повышенной концентрации железа в сыворотке крови при вирусном гепатите с высокой степенью вероятности предполагает развитие затяжных и хронических форм гепатита, особенно при злоупотреблении алкоголем в анамнезе.

Определение сохраняющейся повышенной концентрации железа в сыворотке крови (более $26,2$ мкмоль/л) через месяц после выписки реконвалесцентов из стационара позволяет выявить «группу риска» хронизации вирусного гепатита.

Диссертация на соискание *ученой степени кандидата медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент **А.С. Чуев**, доктор фармацевтических наук, профессор **Д.А. Новиков**.

Дата защиты: 02.03.2006 на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».