



ЦЫБИКОВ НАМЖИЛ НАНЗАТОВИЧ

Заведующий кафедрой патологической физиологии Читинской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор, академик Нью-Йоркской академии наук.

Лауреат премии Совета Министров СССР.

Руководитель 40 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Опубликовал более 250 научных статей, в том числе 3 монографии.

Автор 17 изобретений.

УДК 616-092

Цыбиков Н.Н.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ В ЗАБАЙКАЛЬЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Первым заведующим кафедрой патофизиологии был доктор медицинских наук, профессор Василий Антонович Козлов. Выпускник военно-медицинской академии, ученик профессора В.С.Галкина, он организовал на кафедре исследования по изучению влияния резко-континентального климата Забайкалья на различные параметры организма человека. Работы продолжались на протяжении ряда лет, было опубликовано большое количество статей, защищено свыше тридцати кандидатских диссертаций, издано 2 монографии. Многие его ученики еще продолжают работать в ЧГМА или других лечебных учреждениях России. Однако, автор этой статьи хотел бы более подробно осветить те научные работы, которые проводились на кафедре с 1984 г., т.е. с момента заведования кафедрой в общей теме - "взаимосвязь иммунитета и гемостаза в норме и патологии". Вместе с тем, как будет показано ниже, довольно часто некоторые исследования выходили за рамки основной темы.

Итак, группа молодых исследователей, сформированная еще на кафедре нормальной физиологии из аспирантов и студентов-кружковцев, начинают работать на кафедре патофизиологии. Нас продолжает интересовать роль аутоантител к факторам свертывания крови в механизмах коагулопатий при некоторых видах патологии. Было показано, что при развитии острого патологического процесса концентрация аутоантител к Па и Ха факторам свертывания крови вначале возрастает, а затем резко снижается. Такая динамика аутоантител, вероятно, способствует развитию патогенеза ДВС-синдрома, а также является диагностическим и прогностическим критерием коагулопатий (Цыбиков Н.Н., Иконникова Е.И.,

1984; Цыбиков Н.Н., Медведев В.Л., 1987; Балагурова Л.И., 1890). Следует отметить, что первые аутоантитела к активным факторам свертывания крови были открыты реакцией пассивной гемагглютинации (Цыбиков Н.Н., 1981), затем верифицированы ELISA-методом (Цыбиков Н.Н. и др. 1985) и подтверждены исследованиями на автоматическом иммунохимическом анализаторе (Цыбиков Н.Н. и др. 1989). В чистом же виде аутоантитела были выделены методом аффинной хроматографии в лаборатории академика Кульберга А.Я.(институт им. Н.Ф. Гамалеи) еще в 1982 г. (Цыбиков Н.Н., 1983)

В последующем, вплоть до настоящего времени, мы неоднократно возвращались к патологии, реализуемой аутоантителами к различным антигенам организма. Объем статьи не позволяет назвать все работы этого направления, поэтому остановлюсь, по моему мнению, на наиболее интересных. В 1989 г. совместно с профессором Н.В.Говориным удалось доказать участие противомозговых антител в патогенезе шизофрении. Причем антитела регистрировались не только в крови, но и ликворе больных. Более того, выявленные аутоантитела реагировали с различными органоидами нейронов головного мозга. Эти исследования вносили элемент новизны в понимание патогенеза шизофрении, и до сих пор цитируются в литературе.

Недавно закончен фрагмент исследований по патогенезу алкогольного делирия (Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А., 2008). Оказалось, что специфический маркер повреждения нейронов головного мозга, белок S-100, при алкогольном психозе возрастает в сыворотке крови на 50-70%, а в ликворе крови в 500(!) раз. Более того, сразу же появ-

ляются аутоантитела к этому белку в крови и, что удивительно, в большей концентрации в ликворе. Последнее требует специального обсуждения. Кажется проблематичным проникновение аутоантител из крови в ликвор через гематоэнцефалический барьер. Вероятно, аутоантитела могут образовываться "за барьером", непосредственно в ткани мозга. Однако, в специальной литературе мы не нашли подобных ссылок и нам представляется интересным в будущем расширить исследования в этом направлении. Патологическое звучание "ликворных" аутоантител неоспоримо. Находясь непосредственно в контакте с нейронами, они обеспечивают деструктивный процесс в мозге в течение постзатойного периода и инициируют развитие энцефалопатического синдрома.

Уточнена роль перекрестно-реагирующих аутоантител в патогенезе органной патологии при сахарном диабете (Исакова Н.В., 2007) и СПИДе (Масло Е.Ю.). Отдельными исследованиями, в том числе диссертационными, выявлена роль аутоантител в патогенезе панкреатита (Цыбиков Н.Н., Медведев В.Л., 1984; Мельничук Л.Н., 2006).

Чрезвычайно актуальным в медицине, а особенно в кардиологии, представляется разработка технологий "точечного" фибринолиза, путем доставки препаратов непосредственно к тромбу. К 80-м годам прошлого века были созданы различные модели для решения этой проблемы. Однако, подавляющее большинство из них не решало поставленной задачи. Нам показалось возможным создать высокий локальный фибринолитический потенциал непосредственно на тромбе, путем использования моноклональных антител к фибрину. В качестве "транспортных" фибринолитических препаратов предполагалось использовать лейкоциты, которые, по нашему мнению, должны были концентрироваться на фибриновом сгустке, за счет взаимодействия Fc- фрагмента антител и Fc- рецепторов лейкоцитов. Однако в то время моноклональные антитела к фибрину в СССР отсутствовали, их производили в США и только в 3-х лабораториях. После переписки сотрудники этих лабораторий представили нам антифибриновые моноклональные антитела в достаточных количествах. В экспериментах на крысах удалось показать высокую эффективность нашей модели. В экспериментах *in vivo* скорость лизиса сгустка возрастала в десятки раз (Цыбиков Н.Н., Краденов А.В., 1990 - 1992). К сожалению, перейти к клиническим исследованиям не представлялось возможным, так как антитела к

фибрину были только мышиноного происхождения. Вместе с тем предложенная нами модель считается перспективной до сих пор.

Особое место в научных изысканиях кафедры занимают работы по исследованию свойств пептидов-цитомединов. Еще в конце 70-х годов прошлого века профессор Б.И.Кузник поставил перед нами задачу - решить вопрос о получении иммунодефицитных животных, необходимых для изучения цитомединов. В течение длительного срока разрабатывались методы оперативного удаления тимуса у крыс, затем собак, кошек, кроликов и т.д. Основную лепту в разработку этих операций внес тогда студент, а ныне профессор Медведев В.Л. Эта экспериментальная модель позже использовалась многими сотрудниками ЧГМА.

Для получения иммунодефицитных цыплят тогда также студент, а сегодня профессор Степанов А.В. разработал оригинальный метод бурсэктомии и тимэктомии у эмбрионов *in ovo*. На всех тимэктомированных животных и бурсаэктомированных птицах исследовались свойства цитомединов. А их перечень достаточно большой: тималин, тимоген, эпителиамин, вазолин, препараты из надкостницы, лимфоузлов и т.д. Серьезный вклад в изучение пептидов из бursы (бурсапептидов) внесли Цепелев В.Л. и Цепелев С.Л. (2003). Ими были выделены в чистом виде 4 бурсапептида, охарактеризованы их свойства. Позже они были синтезированы и на них получены патенты.

В настоящее время имеются первые результаты по изучению свойств пептидов, полученных из различных органов животных, перенесших кровопотерю (Цыбиков Н.Н. и др., 2006).

Сегодня большая группа исследователей изучает свойства гистогематических барьеров в патологии: гематоэнцефалический (Цыбикова Е.А., Слободенюк Т.Ф., Пруткина Е.В.); гематоофтальмический (Шовдра О.Л., Пруткина Е.В.); гематодесневой (Доманова Е.Т., Игнатов М.Ю., Пруткина Е.В.), гематослизистый (Егорова Е.В., Пруткина Е.В.). Продолжаются исследования по изучению патологических свойств гомоцистеина (Фефелова Е.В.). Совместно с д.м.н. Дутовым А.А. разрабатываются новые методы исследований метионинового обмена (Изместьев С.В.) и L-аргинина (Федотова А.А.). Близки к завершению работы по изучению патофизиологии гнойных процессов в хирургической клинике (Дрокова А.В., Гурулев А.И., Цыбиков М.Н.), эндокринологии (Жигжитова Е.Б., Зуева А.В.), пульмонологии детского возраста (Тихоненко О.А.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин Н.В. Клиническое значение содержания ПМА в сыворотке крови у больных параноидной шизофренией / Н.В. Говорин, Н.Н. Цыбиков // Медицинский реферативный журнал. - 1989. - №5. - С. 27 - 29.
2. Кузник Б.И. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Успехи совр. биологии. - 1981. - Т. 2, №5. - С.243 - 260.
3. Кузник Б.И. Влияние полипептидов из вилочковой железы, костного мозга и сумки Фабрициуса на иммуногенез и гемостаз у неонатально тимэктомированных и эмбрионально бурсэктомированных цыплят / Б.И. Кузник, В.Х.Хавинсон, В.Г. Морозов, Н.Н. Цыбиков // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1986. - №4. - С. 449 - 451.
4. Кузник Б.И. Иммуитет, гемостаз и неспецифическая резистентность / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М.: Медицина, 1989. - 312 с.
5. Кузник Б.И. О роли сумки Фабрициуса в регуляции системы гемостаза у кур / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Л.И. Писаревская // Физиологический журнал СССР. - 1984. - №1. - С. 23 - 31.
6. Кузник Б.И. О роли тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции системы гемостаза / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Успехи физиологических наук. - 1989. - №4. - С. 77 - 93.
7. Кузник Б.И. Сосудистая стенка как эфферентный регулятор иммуногенеза, гемостаза, каликреин-кининовой системы и регенераторных процессов / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Физиологический журнал СССР. - 1987. - №4. - С. 498 - 505.
8. Цыбиков Н.Н. Влияние полипептидных факторов сумки Фабрициуса птиц на систему свертывания крови и фибринолиз у крыс с каловым перитонитом / Н.Н. Цыбиков, А.В. Степанов // Патол. физиология и экспериментальная медицина. - 1987. - №5. - С. 44 - 46.
9. Цыбиков Н.Н. Выявление аутоантител к факторам свертывания крови реакцией пассивной гемагглютинации и иммуноферментным (ELISA) методом / Н.Н. Цыбиков, М.П. Рудник, Б.И. Кузник // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1985. - №4. - С. 468 -469.
10. Цыбиков Н.Н. Иммуный механизм регуляции гемостаза / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Гематология и трансфузиология. - 1986. - №2. - С. 23-28.
11. Цыбиков Н.Н. Лейкофибринолиз, ускоренный адгезией лейкоцитов к сгустку антифибриновыми антителами / Н.Н. Цыбиков, А.В. Краденов // Патологическая физиология. - 1991. - №4. - С. 12 - 13.
12. Цыбиков Н.Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте // Автореф. дисс. д.м.н. - Ленинград - 1983. - 32 с.
13. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты - связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук. - 1983. - Т. 14, №4. - С.114 - 123.
14. Цыбиков Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. - 2007. - Т.1. - №5. - С. 471 - 482.
15. Цыбиков Н.Н. Содержание аутоантител к тромбину в плазме здоровых людей, выявляемых иммунохимическим анализатором / Н.Н. Цыбиков, С.Н. Султанов, А.А. Хаджиметов // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1989. - №9. - С. 317 - 318.
16. Цыбиков Н.Н. Создание в области тромба высокого фибринолитического потенциала с помощью Fc-рецепторов лейкоцитов, нагруженных стрептазой / Н.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник, А.Н. Ложкина, А.В. Краденов // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1985. - №2. - С. 581 - 583.
17. Цыбиков Н.Н. Состояние гемостаза и уровень аутоантител к трипсину и Ха фактору у крыс при экспериментальном панкреатите / Н.Н. Цыбиков, В.Л. Медведев // Патол. физиология и экспериментальная медицина. - 1987. - №2. - С. 45 - 47.
18. Цыбиков Н.Н. Состояние иммунитета и гемостаза у пегушков после бурсэктомии, проведенной in vivo / Н.Н. Цыбиков, А.В. Степанов // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1986. - №2. - С. 637.
19. Цыбиков Н.Н. Фактор, активирующий тромбоциты - новое звено сопряжения между иммунитетом и гемостазом // Успехи совр. биологии. - 1985. - №2. - С. 581-589.
20. Kusnik B.I. Cytokines, immunoglobulins and haemostasis / B.I. Kusnik, N.N. Thybikov // Haemotology Rev. - 1996. - Vol. 7, part. 11. - P. 43-70.
21. Kusnik B.I. Immune mechfnism regulation the haemostasis system / B.I. Kusnik, N.N. Thybikov // Haemotology Rev. - 1992. - Vol. 3, part 11/ - P. 3-20.