

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Власова Тимура Дмитриевича на диссертацию Саклаковой Ольги Алексеевны на тему: «Патогенетическая роль нарушений кинуренинового пути обмена триптофана в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).**

Актуальность диссертационного исследования. Актуальность избранной диссертантом темы исследования не вызывает сомнений поскольку диабетическая ретинопатия является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД) и основной причиной приобретенной потери зрения у лиц трудоспособного возраста. Несмотря на многочисленные исследования в области предупреждения и лечения диабетической ретинопатии эта проблема решена недостаточно. Диабетическая ретинопатию рассматривается как нейроваскулярное дегенеративное заболевание, патогенез которого связан с многочисленными факторами, главным из которых является хроническое повышение уровня глюкозы, что приводит к каскаду реакций, включая воспаление, окисидативный стресс и повышение продукции ангиогенных факторов. Поэтому одним из перспективных направлений лечения диабетической ретинопатии является применение антиангиогенных факторов. Однако такое лечение не всегда достаточно эффективно, что предполагает участие многих других механизмов в развитии ретинопатии. Поэтому выявление новых механизмов, влияющих на развитие диабетической ретинопатии и поиск эффективных биомаркеров повреждения остаются важными задачами. В настоящее время одним из таких направлений рассматривается кинурениновый путь обмена триптофана, т.к. установлено влияние отдельных метаболитов этого пути на течение осложнений сахарного диабета 2 типа. Кроме того, на метаболизм кинуренинов оказывает влияние не только сам сахарный

диабет 2 типа, но и лечение препаратами, такими как метформин. Поэтому изучение обмена кинуренинов при сахарном диабете 2 типа и их влияния на осложнения СД2 может позволить улучшить раннюю диагностику, разработать персонализированные методы терапии, а также снизить риск прогрессирующей потери зрения и инвалидизации у пациентов с СД.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в установлении закономерности изменений содержания кинуренинов в крови у лиц с «предиабетом», пациентов с сахарным диабетом 2 типа и больных ретинопатией в зависимости от степени тяжести заболевания. Впервые выявлено, что у лиц с «предиабетом» регистрируются высокие значения кинуренина, 3-гидроксикинуренина, кинуреновой кислоты и L-5-гидрокситриптофана, возрастающие по мере утяжеления основного заболевания и максимально увеличены при таком осложнении, как пролиферативная стадия ретинопатии.

Автором показано, что сахарный диабет 2 типа сопровождается повышением концентрации отдельных факторов, стимулирующих Т-лимфоциты, антиген-презентирующие и другие клетки иммунной системы (B7.2 (CD86), белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 4-1BB). Автором получены данные об изменении концентрации и некоторых других факторов, в том числе ингибирующих иммунный ответ, что дает дополнительные знания о механизмах изменения регуляции иммунного ответа и связанных с ним нарушениях при СД2. Получены новые данные об изменении концентрации показателей активации и повреждения эндотелия (молекулы адгезии ICAM-1, VCAM-1) и некоторых маркеров воспаления (NGAL, MRP8/14, MPO). Также автор обнаружила связь между изменением концентрации матрисных металлопротеиназ (MMP-9, MMP-2) и степенью тяжести ретинопатии.

Впервые установлено повышение концентрации растворимых костимулирующих и коингибирующих молекул, а также их рецепторов в сыворотке крови у лиц с «предиабетом». При прогрессировании

нарушения углеводного обмена до сахарного диабета 2 типа наблюдается дальнейший рост всех изучаемых показателей, что отражает их патогенетическое значение в развитии осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, что свидетельствует о потенциальной роли этих молекул в патогенезе микрососудистых осложнений.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем диссертации

Представленная диссертационная работа вносит вклад в уточнение фундаментальных знаний о механизме развития диабетической ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа. Полученные результаты свидетельствуют, что хроническая неконтролируемая гипергликемия индуцирует нарушения в регуляции метаболических процессов сетчатки, включая дисбаланс в метаболизме триптофана. Данные нарушения ассоциированы с каскадом патологических изменений: провоспалительной активацией, дисрегуляцией иммунных механизмов, эндотелиальной дисфункцией, усиленной экспрессией матриксных металлопротеиназ, что в конечном итоге способствует прогрессирующему нейроваскулярному повреждению сетчатки.

Практическая ценность работы определяется: потенциальной возможностью применения полученных данных для выявления новых биомаркеров доклинических стадий диабетической ретинопатии; перспективами разработки патогенетически обоснованных новых методов профилактики и лечения диабетических микроангиопатий.

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе диабетической ретинопатии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Для достижения поставленной цели выполнено комплексное обследование 209 человек, из которых 31 человек входили в группу

контроля. Для лабораторных исследований использовались сыворотка и плазма крови. Объект основного исследования – лица с «преддиабетом», пациенты с СД 2 типа без осложнений и с СД и ДР различной степени тяжести.

Применение методов исследования, соответствующих цели и задачам работы, а также современные методы математико-статистической обработки полученных результатов, делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность выносимых на защиту научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полученные результаты работы подкреплены достоверными фактическими данными, наглядно проиллюстрированы в приведенных таблицах, рисунках и схемах.

Личный вклад автора.

Автор лично участвовал в разработке идеи и дизайна исследования, подготовке плана работы, выборе методик исследования, последующего обследования военнослужащих, получении научных результатов, их обобщении, анализе, статистической обработке, написании всех глав диссертации и подготовке материалов к публикациям.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Саклаковой О.А. состоит из вводной части, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов, списка условных сокращений списка использованной литературы, включающего 176 источников (60 отечественных, 116 иностранных).

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами, 14 рисунками, в целом производит весьма

хорошее впечатление и стилем описания, и грамотностью, и логичностью изложения.

Во введении адекватно теме сформулированы цели и задачи исследования, три положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации и внедрении результатов исследования.

В литературном обзоре автор полно излагает современные представления об основных аспектах развития диабетической ретинопатии, о роли нарушений обмена триптофана в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. Обзор выполнен с использованием достаточного объема современных источников. Автором выделены нерешенные проблемы, из чего следует актуальность исследования.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно автор предоставляет клиническую характеристику обследуемых лиц, методы получения биологического материала и использованные диссертантом в работе методики исследования, которые адекватны задачам и являются современными и информативными.

В третьей главе, диссертант описывает результаты исследований сдвигов маркеров воспаления костимулирующих и коингибирующих молекул, маркеров дисфункции эндотелия, кинуренинов в крови при «преддиабете», сахарном диабете 2 типа и при диабетической ретинопатии. В четвертой главе предоставляет результаты корреляционного анализа и дает взаимоотношения между значениями метаболитов триптофана и другими лабораторными и клиническими показателями. В заключении делает обобщенный анализ изучаемой проблемы, кратко описывая и анализируя полученные результаты, приводит схему, показывающую взаимосвязь между выявленными нарушениями и развитием диабетической ретинопатии.

Выводы логично вытекают из результатов работы, отвечают на поставленные задачи.

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи – в журналах, находящихся в списке, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus.

Вопросы и замечания.

В диссертации имеются отдельные опечатки и неудачные фразы, но принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Каков механизм и последствия снижения ММП-2 (желатиназы-A) у лиц с преддиабетом?
2. Отдельные показатели прогрессивно растут с самого начала заболевания (преддиабет) (B7.2 (CD86), 4-1BB и некоторые другие), в то время, как молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1) только при диабетической ретинопатии? Означает это патогенетическую значимость именно молекул адгезии в развитии диабетической ретинопатии и можно ли рекомендовать их оценку для дополнительной диагностики диабетической ретинопатии?
3. Нарушение кинуренинового пути является одним из многочисленных нарушений, сопутствующих развитию сахарного диабета или важное патогенетическое звено? И если это звено, то существуют ли в перспективе возможности повлиять на него?

Вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение.

Представленная диссертация Саклаковой Ольги Алексеевны на тему: «Патогенетическая роль нарушений кинуренинового пути обмена триптофана в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.3.3., является полноценным научно-квалификационным исследованием, в рамках которого, опираясь на собственные изыскания автора, удалось решить значимую научную проблему: определить роль нарушений метаболизма кинуренина в развитии воспалительных процессов и повреждения сосудов при диабетической ретинопатии.

Работа соответствует п. 1. «Исследование особенностей этиологических факторов, вызывающих развитие повреждения, и характера их воздействия на уровне клеток, органов и систем организма», п. 2. «изучение механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 6 Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин и механизмов развития неполного выздоровления и формирования хронического течения болезни» паспорта специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Таким образом, диссертационная работа Саклаковой О.А. на тему: «Патогенетическая роль нарушений кинуренинового пути обмена триптофана в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии», по своей форме, методологическому уровню, научному содержанию и актуальности полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным

Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), а автор диссертации Саклакова Ольга Алексеевна заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

02 июня 2025 года

Официальный оппонент: заведующий
кафедрой патофизиологии
с курсом клинической патофизиологии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Власов Гимур Дмитриевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Телефон: 8 (812) 3387061; e-mail: tvlasov@yandex.ru

