

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Власовой Татьяны Ивановны на диссертацию

Саклаковой Ольге Алексеевне по теме: «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 обусловлена существенной медико-социальной важностью диабетической ретинопатии (ДР) как одного из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД) и ведущей причины слепоты и значит инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. Патогенез ДР многокомпонентен, данное осложнение СД формируется под воздействием комплекса взаимосвязанных факторов и несмотря на прогресс в изучении молекулярных аспектов ДР, остается не до конца раскрытым. Поэтому решение ключевых вопросов, касающиеся: выявления новых патогенетических механизмов заболевания; разработки эффективных предиктивных биомаркеров; создания персонализированных подходов к терапии весьма актуально. Решение этих задач имеет принципиальное значение для совершенствования ранней диагностики, профилактики прогрессирования и снижения риска инвалидизации пациентов с СД.

Особый научный интерес представляет изучение роли нарушений метаболизма триптофана по кинурениновому пути в патогенезе ДР. Имеющиеся данные о взаимосвязи кинуренинового каскада с оксидативным стрессом и иммунными нарушениями позволили автору выдвинуть гипотезу о значительном вкладе дисрегуляции этого метаболического пути в развитие и прогрессирование ДР, что определяет необходимость его детального изучения.

Таким образом, проведенное исследование Саклаковой О.А., посвященное изучению особенностей нарушений кинуренинового пути метаболизма триптофана при СД и его вклад в патогенез развития ДР, представляется актуальной задачей патологической физиологии

Научная новизна. Проведенное исследование позволило получить новые данные, заключающиеся в выявлении закономерностей изменения концентрации кинуренинов, растворимых форм костимулирующих и коингибирующих молекул, а также некоторых маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в крови у лиц с «предиабетом», пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и больных диабетической ретинопатией в зависимости от степени тяжести микроангиопатии.

Впервые выявлено увеличение содержания некоторых метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана, а также растворимых форм костимулирующих и коингибирующих молекул в сыворотке крови у лиц с «предиабетом». При прогрессировании нарушений углеводного обмена до манифестного СД2 отмечается дальнейшее нарастание уровня метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана, коингибирующих молекул и их рецепторов. Наиболее выраженное повышение концентрации данных биомаркеров зафиксировано у больных диабетической ретинопатией, что может указывать на их участие в патогенезе микрососудистых осложнений.

Автором впервые продемонстрировано, что повышение концентрации маркеров воспаления (NGAL, MRP8/14, MPO) регистрируется уже на стадии «преддиабет», при этом их максимальные значения наблюдаются у пациентов с диабетической ретинопатией.

Значение результатов исследования для теории и практики. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что настоящая работа вносит существенный вклад в углубление представлений о патогенетических механизмах развития диабетической ретинопатии при СД2. Полученные данные позволяют заключить, что хроническая гипергликемия, выступая ключевым патогенетическим фактором, инициирует каскад метаболических нарушений, в том числе и в тканях сетчатки, включая

значительные изменения в системе метаболизма триптофана по кинурениновому пути.

Установлено, что выявленные метаболические нарушения тесно ассоциированы с комплексом патологических процессов: активацией провоспалительных механизмов; дисрегуляцией иммунного ответа; развитием выраженной эндотелиальной дисфункции; повышением экспрессии матриксных металлопротеиназ. Совокупность этих изменений создает патобиохимическую основу для прогрессирующего нейроваскулярного повреждения структур сетчатки, что вносит важный вклад в понимание молекулярных основ диабетической ретинопатии.

Практическая ценность работы заключается в следующих аспектах:

1. Диагностическое значение: полученные результаты могут быть использованы для разработки новых лабораторных критериев ранней диагностики диабетической ретинопатии; выявленные изменения метаболитов триптофанового обмена представляют перспективу создания панели предиктивных биомаркеров доклинических стадий заболевания

2. Терапевтические перспективы: результаты исследования открывают новые возможности для разработки патогенетически обоснованных методов коррекции метаболических нарушений.

3. Профилактическое применение: результаты могут быть использованы для: совершенствования программ динамического наблюдения пациентов группы риска, оптимизации превентивных мероприятий, разработки алгоритмов раннего терапевтического вмешательства

Полученные автором результаты внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, офтальмологии, химии и биохимии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность подтверждаются корректной и четкой формулировкой цели исследования (задачи последовательно вытекают из поставленной цели), грамотно выстроенным дизайном исследования аргументированностью и логичностью положений выносимых на защиту, выводов работы, проведенным анализом

достаточного количества клинического материала для получения достоверных результатов. Использованные в работе методы исследования адекватны задачам, лабораторные методы являются современными и информативными. Статистическая обработка и корреляционный анализ проведены с применением современных прикладных программ статистического анализа.

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.

Содержание диссертации. Диссертационная работа Саклаковой О.А. включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, две главы с результатами собственных изысканий, раздел обсуждения, выводы, список сокращений и перечень использованной литературы, содержащий 176 источников (60 отечественных и 116 зарубежных). Работа объемом 145 страниц оформлена в соответствии с требованиями и содержит 22 таблицы и 14 рисунков. Исследование написано в научном стиле, простым языком. Изложение отличается четкостью и логичностью, что создает благоприятное впечатление.

Во введении ясно прослеживается наличие проблемы. Далее автор четко формулирует цели и задачи исследования, выделяет три ключевых положения, выносимых на защиту, а также приводит данные об апробации и практическом внедрении результатов работы.

Литературный обзор. В этом разделе подробно рассматриваются современные взгляды на развитие диабетической ретинопатии и роль нарушений метаболизма триптофана в патогенезе сосудистых осложнений СД. Обзор основан на актуальных научных публикациях, а также подчеркивает нерешенные вопросы, подтверждая значимость проведенного исследования.

В главе «материалы и методы» диссертант дает развернутую клиническую характеристику обследуемых групп, описывает методы забора

биологического материала и применяемые методики анализа. Характеристики применённых в исследовании технологий представлены полно. Использованные подходы соответствуют поставленным задачам, являются современными и информативными.

В третьей главе представлены данные об изменениях маркеров воспаления, костимулирующих и коингибирующих молекул, показателей эндотелиальной дисфункции и уровня кинуренинов при преддиабете, СД2 и диабетической ретинопатии. Четвертая глава посвящена корреляционному анализу, раскрывающему взаимосвязи между метаболитами триптофана и другими клинико-лабораторными параметрами.

В заключительной части автор обобщает полученные данные, анализирует их и предлагает схему, демонстрирующую роль выявленных нарушений в развитии диабетической ретинопатии. Сформулированные выводы логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Замечаний по структуре диссертации нет. Диссертация О.А. Саклаковой представляет собой законченное фундаментальное исследование, направленное на решение актуальной научной задачи и обладающее очевидной научной новизной. Автореферат полностью отражает результаты диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. К достоинствам данной работы следует отнести комплексный анализ патологических процессов (нарушения углеводного метаболизма, эндотелиальной дисфункции, воспаления) в аспекте патобиохимических изменений метаболизма триптофана с выявлением новых взаимосвязей конкретных метаболических путей и выраженности диабетической ретинопатии. Также автор, используя новые полученные в данном исследовании знания о вкладе отдельных метаболитов кинуренинового пути в патогенез микрососудистого ремоделирования, предлагает новый подход к прогнозированию развития и прогрессирования диабетической ретинопатии на основе разработки математической модели.

В качестве замечаний следует отметить, что несмотря на достаточный объем обзора литературы, автор относительно мало внимания уделяет обоснованию выбора коингибирующих и костимулирующих молекул обмена триптофана, а также скромно обсуждает отдельный вклад выбранных молекул, что, вероятно, связано с неоднозначностью доступных литературных данных. Текст написан грамотно, но все же в нем встречаются некоторые не вполне удачные формулировки и стилистические неточности. Высказанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

В целом диссертационная работа Саклаковой О.А. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений выносимых на защиту, полученных данных и выводов нет.

В качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Имелись ли у обследованных пациентов разных групп признаки диабетической ангиопатии? Если да, то какие?
2. Чем вы руководствовались в выборе маркеров эндотелиальной дисфункции?

Заключение

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. Патологическая физиология (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по установлению патогенетической роли нарушения обмена кинуренина в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии.

Диссертация Саклаковой Ольги Алексеевны полностью отвечает предъявляемым требованиям по актуальности, научной новизне и практической значимости п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент

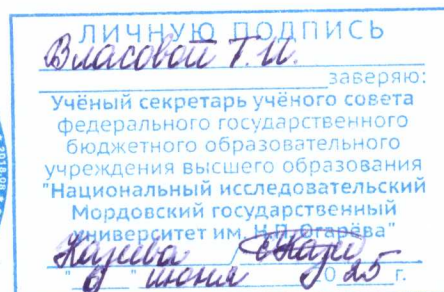
заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»,

доктор медицинских наук, профессор

Власова Т.И.

«6» июня 2025 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 243732, факс: +7 (8342) 472913, e-mail: mrsu@mrsu.ru.