Россия, 690002, Приморский рай, г. Владивосток, пр-т Острякова 2
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Пр-т Острякова 2, г Владивосток, Приморский край, 690002
Тел. 7(423)242-9771, 7(423)242-9778
E-mail: mail@tgmu.ru
ОКПО 01962899 , ОГРН 1022501895877;
ИНН 2538017661, КПП
09.06 2025 г. № 1786
на №_____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Валентин Борисович Шуматов
_____
(подпись)

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России на диссертацию Саклаковой Ольги Алексеевны 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 темы диссертационного исследования. Сахарный диабет 2 типа представляет собой заболевание с многофакторностью развитий нарушений углеводного и других видов обмена, а механизмы этих нарушений раскрыты не полностью. Инсулиновая резистентность считается инициирующим звеном патогенеза СД 2 типа.

В большинстве случаев течение СД сопровождается проявлением осложнений со стороны различных органов и систем, в том числе со стороны органа зрения. Таким осложнением является диабетическая ретинопатия, одна из ведущих причин тяжелых нарушений зрения и слепоты как в целом мире, так и в России.

Патогенетическая роль биохимических изменений в развитии диабетической ретинопатии (ДР) несомненна. Вместе с тем, мало известно о том, для какого этапа патогенеза ДР типа характерны эти изменения и что происходит с эндотелием сосудов на ранних этапах «преддиабета» что и обуславливает важность исследований, раскрывающих нарушения метаболизма как отдельных молекул, так и демонстрирующих взаимосвязи между ними у лиц с разной степенью нарушений углеводного обмена. Исходя из общности процессов обмена моносахаридов и аминокислоты триптофан, представляет интерес изучение взаимосвязи между метаболитами данных путей при ретинопатии. Кроме того, поскольку при СД наблюдается воспаление, а также дисфункция иммунитета, работа по изучению патогенетической роли нарушений кинуренинового пути обмена триптофана в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии, проведенная Саклаковой О.А. является весьма актуальной.

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются новыми и расширяют имеющиеся знания о патогенезе диабетической ретинопатии. Саклаковой О.А. описаны закономерности изменений в крови содержания кинуренинов, маркеров воспаления, молекул, регулирующих иммунитет, показателей эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени нарушения углеводного обмена и при различных стадиях диабетической ретинопатии. Впервые установлено, что у лиц с «преддиабетом» в сыворотке крови повышены уровни кинуренина, 3-гидроксикинуренина, кинуреновой кислоты, сопряженные с ухудшением углеводного обмена, и достигающие максимума при пролиферативной ретинопатии. Впервые выявлено увеличение концентрации маркеров воспаления (NGAL, MRP8/14, MPO) уже на стадии «преддиабета», с наибольшим ростом при диабетической ретинопатии. Обнаружено повышение уровней растворимых костимулирующих и коингибирующих молекул (и их рецепторов) в сыворотке крови у лиц с «преддиабетом», с дальнейшим нарастанием при

СД2 и особенно при ретинопатии. Установлены взаимосвязи между метаболитами кинуренинового пути, маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции и иммунными нарушениями, что указывает на ключевую роль дисрегуляции триптофанового обмена в патогенезе диабетической ретинопатии, способствующей гипергликемии, нарушению иммунной толерантности, эндотелиальной дисфункции и усилению воспаления.

Значимость для науки и практической деятельности, полученных соискателем результатов. Настоящая работа вносит значительный вклад в изучение патогенеза диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. Установлено, что хроническая гипергликемия, являясь ключевым фактором, запускает каскад метаболических нарушений в сетчатке, включая дисрегуляцию кинуренинового пути метаболизма триптофана.

Выявленные изменения ассоциированы с активацией провоспалительных реакций, нарушением иммунного ответа, эндотелиальной дисфункцией и повышением активности матриксных металлопротеиназ. Совокупность этих процессов формирует патобиохимическую основу нейроваскулярного повреждения сетчатки, что углубляет понимание молекулярных механизмов ДР.

Практическая ценность работы состоит в том, что результаты могут быть использованы для разработки новых лабораторных критериев ранней диагностики. Изучение изменений в метаболизме триптофана представляют перспективную основу для создания панели биомаркеров доклинических стадий заболевания. Кроме того, работа имеет перспективы профилактического применения, открывая новые возможности для патогенетически обоснованной коррекции метаболических нарушений, совершенствования превентивных мер.

Структура и содержание работы

Диссертация Саклаковой О.А. выполнена в традиционном стиле, построена по классическому принципу. Работа состоит из следующих структурных элементов: введения, литературного обзора, описания

материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов оригинального исследования, раздела обсуждения полученных данных, выводов, списка сокращений, библиографического списка, включающего 176 литературных источников (60 отечественных и 116 зарубежных публикаций). Общий объем работы составляет 145 страниц, оформленных в соответствии с установленными требованиями. Исследование содержит 22 таблицы и 14 иллюстраций, наглядно представляющих полученные данные. Работа выполнена в соответствии с канонами научного стиля, отличаясь при этом ясностью изложения и логической стройностью.

Вводная часть убедительно обосновывает актуальность исследуемой проблемы. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, выделены три основных положения, выносимых на защиту, а также представлены сведения о практической апробации и внедрении результатов работы.

В главе «Обзор литературы» представлен комплексный анализ современных представлений о патогенезе диабетической ретинопатии, с акцентом на роль нарушений метаболизма триптофана в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. Обзор, основанный на современных актуальных научных источниках, выявляет существующие пробелы в исследованиях, что подтверждает научную новизну представленной работы.

Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения и исключения для групп участников и использованные диссертантом в работе методики исследования. Все применяемые в диссертационном исследовании методы современны, воспроизводимы, соответствуют задачам. Практический материал работы достаточный, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Статистическая обработка, в том числе корреляционный анализ, проведены с применением современных прикладных программ статистического анализа.

Главы собственных исследований изложены четко, грамотно. В третьей главе систематизированы данные о динамике маркеров воспаления, костимулирующих/коингибирующих молекул, показателей эндотелиальной дисфункции и метаболитов кинуренинового пути при различных стадиях нарушений углеводного обмена. Четвертая глава содержит результаты корреляционного анализа, выявляющего взаимосвязи между нарушениями триптофанового обмена и другими клинико-биохимическими параметрами.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» автором подробно и логично проанализированы все данные, полученные при выполнении работы. В конце главы, проведя комплексный анализ полученных результатов, автор представляет патогенетическую схему развития диабетической ретинопатии.

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

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

Положения диссертационного исследования доказаны и обоснованы достаточной выборкой обследуемых, использованием современных лабораторных методов. Полученные данные обработаны современными программами статистического анализа с использованием корреляционного, регрессионного анализов. Выводы имеют научную и практическую значимость.

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. Публикации и автореферат полностью отражают результаты диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Практическая значимость и научная новизна результатов диссертационного исследования Саклаковой О.А. обосновывают их

использование в процессе обучения студентов медицинских вузов и слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, а также внедрение в работу учреждений здравоохранения по профилю эндокринология и офтальмология.

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

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, 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).

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям: выполнены требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13, соблюдены требования, установленные

пунктом 14 указанного Положения. В диссертации на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по выявлению взаимосвязи изменений кинуренинового пути обмена триптофана с формированием воспаления и дисфункции эндотелия при диабетической ретинопатии. Соискатель – Саклакова Ольга Алексеевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертационная работа Саклаковой О.А. «Патогенетическая роль нарушений кинуренинового пути обмена триптофана в воспалении и повреждении сосудистой стенки при диабетической ретинопатии» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 14 от 06 июня 2025г.

Заведующий кафедрой нормальной и
патологической физиологии Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тихоокеанский
государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

_____ Маркелова Елена Владимировна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Маркеловой Елены Владимировны заверяю

Первый проректор
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России
_____ Транковская Л. В.
«6» 06 2025 г.

06 июня 2025 года

Адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова 2, тел. 7(423) 242-9771, 7(423) 242-9778, mail@tgmu.ru