

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации,
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Перельман Ю.М. Перельман
«22» июля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на диссертационную работу Яцкова Игоря Анатольевича на тему: «Патофизиологическое обоснование применения персонифицированных технологий немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация и 3.3.3. – Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) остается одной из наиболее драматических и сложных проблем современного здравоохранения и фундаментальной медицины. Основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смертности этой категории больных выступают кардиоваскулярные осложнения, манифестирующие в форме ускоренного атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и диабетической кардиомиопатии.

Традиционные прогностические модели кардиоваскулярного риска, успешно применяемые в общей популяции, демонстрируют крайне низкую прогностическую эффективность у пациентов с СД1. Длительное время считалось, что ключевыми детерминантами макро- и микрососудистых поражений при диабете являются исключительно хроническая гипергликемия (оцениваемая по уровню гликированного гемоглобина) и классическая

дислипидемия. Однако крупные многоцентровые эпидемиологические исследования убедительно доказали наличие так называемого феномена «метаболической памяти», а также выявили когорты пациентов, у которых даже при строгом многолетнем гликемическом контроле развиваются тяжелые ангиопатии.

Это обуславливает необходимость поиска принципиально новых, «неклассических» патофизиологических механизмов формирования кардиоваскулярного риска. В последние годы в фокусе современной патологической физиологии находится концепция системного низкоинтенсивного воспаления, индуцируемого факторами кишечного происхождения. Хроническая гипергликемия и сопутствующая ей вегетативная нейропатия закономерно приводят к нарушению перфузии кишечной стенки, изменению состава микробиоты и качественному нарушению плотных контактов эпителиоцитов (синдром повышенной эпителиальной проницаемости). Следствием этого становится избыточная транслокация грамотрицательной микрофлоры и ее структурных компонентов – в первую очередь, липополисахарида (ЛПС, эндотоксина) – в системный кровоток с развитием хронической эндотоксиновой агрессии.

В условиях системной эндотоксинемии происходит непрерывная гиперактивация рецепторов врожденного иммунитета (TLR4), экспрессированных на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и макрофагах, что запускает каскад внутриклеточной сигнализации (NF- κ B), гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и формирование выраженной эндотелиальной дисфункции.

Параллельно с этим, терапевтические стратегии, направленные исключительно на медикаментозное подавление отдельных звеньев патогенеза СД1, нередко сталкиваются с проблемой полипрагмазии, увеличением частоты побочных эффектов и низкой приверженностью пациентов к лечению. В данном контексте разработка, патофизиологическое обоснование и внедрение персонифицированных технологий немедикаментозной коррекции, способных комплексно воздействовать на метаболические, иммунологические и барьерные механизмы, представляют собой важнейшую научно-практическую задачу. Применение природных протекторов – полифенольных соединений и бальнеофакторов (минеральных вод) – открывает новые горизонты в превентивной кардиологии и восстановительной медицине, позволяя минимизировать риски сосудистых катастроф у лиц молодого и трудоспособного возраста.

Таким образом, высокая медицинская и социально-экономическая значимость проблемы, необходимость расширения фундаментальных

представлений о механизмах диабетической ангиопатии, а также отсутствие целостной патофизиологически обоснованной системы немедикаментозной реабилитации кардиоваскулярного риска при СД1 определяют безусловную актуальность и своевременность диссертационного исследования И.А. Яцкова.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Научная новизна диссертационной работы И.А. Яцкова заключается в формировании новой концептуальной патофизиологической модели, интегрирующей процессы метаболических нарушений, изменения барьерной функции кишечника, системной эндотоксиновой агрессии и генетической предрасположенности в единый вектор развития кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете 1-го типа. Патофизиологическая модель явилась основой для персонифицированного подхода к немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1.

Впервые в рамках комплексного клинико-экспериментального исследования детально охарактеризован феномен хронической эндотоксинемии кишечного генеза как независимого фундаментального фактора кардиоваскулярного риска при СД1. Автором доказано, что персистенция ЛПС в системном кровотоке ассоциирована со степенью тяжести макроангиопатий и темпами прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Существенным элементом новизны является приоритетное исследование системы молекул-сопровождения эндотоксина и белков врожденного иммунитета. В работе впервые установлен глубокий патофизиологический дисбаланс между факторами, презентирующими эндотоксин (липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ), растворимый рецептор sCD14), и факторами эндогенной нейтрализации (бактерицидный/проницаемость-увеличивающий белок — BPI). Выявлено, что критическое снижение уровня BPI на фоне компенсаторного запредельного роста ЛСБ и sCD14 создает условия для беспрепятственной активации TLR4-рецепторного комплекса сосудистой стенки, запуская каскад низкоинтенсивного воспаления даже при субклинических концентрациях циркулирующего эндотоксина.

Особую научную ценность представляют данные молекулярно-генетического анализа. Автором впервые установлена и патофизиологически обоснована роль полиморфизмов генов, регулирующих воспалительный ответ, фиброгенез и ангиогенез, в формировании индивидуальной

восприимчивости сосудистого русла к метаболическому и эндотоксиновому стрессу при СД1. Выявлены конкретные аллельные варианты и генотипы трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкина-2 (IL-2), детерминирующие предрасположенность к ускоренному ремоделированию миокарда и сосудов, а также к развитию диабетической нефро- и ретинопатии. На основании полученных закономерностей разработаны оригинальные прогностические матрицы и математические модели, позволяющие верифицировать индивидуальный кардиоваскулярный риск на доклиническом этапе.

Впервые получила глубокое патофизиологическое и клиническое обоснование сочетанная схема применения технологий немедикаментозной коррекции, включающая пероральный прием нативного концентрата полифенолов винограда и курсовое использование бальнеофакторов (гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных вод). Экспериментально-клиническим путем доказано, что полифенольные соединения реализуют свой ангиопротективный потенциал через прямое связывание свободных радикалов и супрессию активности NF- κ B.

В то же время, бальнеотерапия минеральными водами впервые рассмотрена как патогенетический метод восстановления структурно-функциональной целостности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при диабете. Автором детально продемонстрировано, что курсовой прием минеральных приводит к значимому уменьшению транслокации ЛПС и, как следствие, к снижению выраженности системного эндотоксинового прессинга.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в существенном расширении фундаментальных представлений о патофизиологии сосудистых осложнений и обосновании подходов немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у больных СД1.

Научно-практическая значимость работы И.А. Яцкова для восстановительной медицины, курортологии и эндокринологии не вызывает сомнений и носит выраженный персонифицированный характер.

Для клинической практики разработан пошаговый алгоритм комплексной оценки и коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1. Алгоритм базируется на интеграции традиционных метаболических параметров и новых биологических маркеров: уровней ЛПС, ЛСБ, sCD14, BPI, а также результатов молекулярно-генетического скрининга. Внедрение

данного подхода в практику амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев позволяет осуществлять раннюю стратификацию пациентов по группам риска и своевременно формировать индивидуальные программы превентивного вмешательства.

Клинически апробированы готовые протоколы применения немедикаментозных технологий реабилитации, включающие дифференцированные схемы, дозировки и временные параметры назначения концентрата полифенолов винограда и гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных вод с учетом, выявленного молекулярно-генетического и эндотоксического профиля пациента.

Показано, что включение разработанного комплекса в стандартные программы санаторно-курортного и превентивного лечения пациентов с СД1 обеспечивает достоверное улучшение показателей липидного профиля, воспаления и системной эндотоксинемии.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Высокая степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования И.А. Яцкова базируется на репрезентативности клинического материала, адекватности методологического аппарата и глубине статистического анализа.

Клинический раздел работы выполнен на базе репрезентативной выборки, включающей 110 пациентов с верифицированным диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа», находившихся под динамическим наблюдением. Для формирования референтных интервалов и проведения сравнительного анализа была сформирована группа контроля, состоящая из 105 практически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по возрастно-половым характеристикам. Столь внушительный объем клинического материала (суммарно более 200 обследованных) полностью удовлетворяет жестким требованиям, предъявляемым к докторским диссертационным работам по медицинским специальностям.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием широкого спектра современных, высокочувствительных и специфичных методов:

Оценка параметров углеводного обмена (HbA1c), развернутый липидный профиль, показатели почечной и печеночной функций. Иммуноферментный анализ (ИФА): количественное определение уровней ЛПС, ЛСБ, sCD14, BPI, TGF- β . а также маркера эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6). Применение

сертифицированных коммерческих тест-систем ведущих мировых производителей гарантирует воспроизводимость и стандартизацию результатов. Молекулярно-генетическое тестирование: выделение ДНК из периферической крови с последующим генотипированием полиморфных вариантов генов TGF- β , TLR4, VEGF, IL-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием аллель-специфичных праймеров.

Математический анализ первичных данных проведен с использованием лицензионного пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.27. Использовались современные методы биостатистики: критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения; параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса) методы; корреляционный анализ по Спирмену и Пирсону. Для оценки относительного риска и прогностической ценности признаков применялся многофакторный регрессионный анализ (логистическая регрессия) и ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности, что подтверждает математическую обоснованность выводов.

Основные положения диссертации прошли многократную публичную апробацию на съездах, конгрессах и научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней, где получили высокую оценку профильного научного сообщества.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы И.А. Яцкова обладают широким потенциалом для внедрения в практическое здравоохранение и образовательный процесс:

Разработанные персонифицированные программы немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска, включающие сочетанное применение концентрата полифенолов винограда и курсового приема гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных вод, рекомендуется активно внедрять в практику работы санаторно-курортных учреждений, реабилитационных центров, отделений восстановительного лечения, а также специализированных эндокринологических и кардиологических стационаров и амбулаторно-поликлинических организаций.

Материалы исследования могут быть использованы профильными комитетами Министерства здравоохранения РФ при модернизации и

дополнении клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи по направлениям «Сахарный диабет 1-го типа», «Медицинская реабилитация» и «Курортология».

Теоретические положения, касающиеся роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного генеза, дисбаланса системы белков врожденного иммунитета и генетических маркеров в патогенезе диабетических ангиопатий, немедикаментозные подходы к коррекции кардиоваскулярного риска при СД1 целесообразно включить в лекционные курсы и программы практических занятий фундаментальных и клинических кафедр медицинских вузов: патологической физиологии, эндокринологии. могут восстановительной медицины, спортивной медицины и реабилитации, курортологии и физиотерапии, внутренних болезней. Материалы работы могут активно использоваться в системе дополнительного профессионального образования и повышения квалификации врачей.

Общая характеристика работы и соответствие автореферату

Диссертация И.А. Яцкова написана в классическом академическом стиле, характеризуется четкостью изложения, строгой логической последовательностью и глубоким научно-теоретическим уровнем.

Работа представлена на 270 страницах машинописного текста. Иллюстративный материал подобран удачно и в полной мере отражает суть проведенного исследования: диссертация содержит 27 сводных таблиц и 23 рисунка (графики, диаграммы, микрофотографии, оригинальные схемы патогенеза), которые существенно облегчают восприятие сложного числового и концептуального материала.

Структура диссертации полностью соответствует общепринятым требованиям ВАК РФ и включает следующие разделы:

Введение содержит четкую формулировку цели, задач, объекта и предмета исследования, положений, выносимых на защиту, обоснование актуальности, новизны и практической значимости. Глава 1 (Обзор литературы) представляет собой глубокий аналитический обзор современных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных механизмам кардиоваскулярного риска при СД1, роли эндотоксинемии и возможностям немедикаментозного воздействия. Автором продемонстрировано отличное владение материалом и умение критически оценивать существующие научные концепции. Глава 2 (Материалы и методы исследования) содержит исчерпывающее описание дизайна исследования, критериев включения/исключения, подробную клиническую характеристику обследованных групп, детальное изложение лабораторных, генетических,

функциональных и статистических методик. Главы 3–7 (Результаты собственных исследований) в данных главах последовательно и детально излагаются результаты собственных клинических, биохимических, иммунологических и генетических исследований. Раскрывается патофизиологическая роль эндотоксинового прессинга, анализируются взаимосвязи между полиморфизмами генов и проявлениями ангиопатий, дается детальная оценка терапевтической эффективности разработанных схем применения полифенолов и минеральных вод. Заключение включает глубокое обсуждение полученных результатов, сопоставление их с данными мировой литературы, подведение итогов исследования. Выводы и практические рекомендации сформулированы конкретно, лаконично, полностью вытекают из текста диссертации и дают исчерпывающие ответы на все поставленные во введении задачи.

Список литературы содержит 483 библиографических источника, из которых 38 опубликованы в отечественных изданиях и 445 – в зарубежной научной периодике. Высокая доля зарубежных источников (более 90%) свидетельствует об интеграции исследования в мировой научный контекст и ориентации автора на передовые достижения фундаментальной медицины.

Автореферат диссертации полностью и адекватно отражает основное содержание работы, структуру, объем проведенных исследований, сформулированные выводы и рекомендации. Публикации автора (включая статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и патенты на изобретения) исчерпывающе и своевременно раскрывают тему диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационное исследование И.А. Яцкова выполнено на высоком методологическом и теоретическом уровне, представляет собой зрелый, завершённый научный труд. Работа практически лишена стилистических и орфографических погрешностей, оформлена в строгом соответствии с требованиями ГОСТ.

В рамках научной дискуссии и для более глубокого раскрытия отдельных положений работы, автору хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В работе продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность нативного концентрата полифенолов винограда. Каковы были критерии стандартизации данного продукта по содержанию активных ингредиентов (ресвератрола, антоцианов, проантоцианидинов) для

обеспечения воспроизводимости терапевтического эффекта в клинической практике?

2. В диссертации сформирован прогностический молекулярно-генетический профиль на основе изучения четырех конкретных генетических полиморфизмов: трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкина-2 (IL-2). Какие именно критерии (литературные данные, результаты собственных пилотных скринингов, частота встречаемости аллелей в популяции крымского региона) являлись для вас определяющими и ведущими при выборе именно этой панели из четырех генов для оценки риска кардиоваскулярной патологии?

Сформулированные вопросы не носят принципиального характера, не снижают общей высокой научно-практической и фундаментальной ценности диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Яцкова Игоря Анатольевича «Патофизиологическое обоснование применения персонифицированных технологий немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» является самостоятельным, глубоким, законченным научно-квалификационным трудом. В ней на основании выполненных автором теоретических, экспериментальных и клинических исследований решена крупная научная проблема – патофизиологическое обоснование и разработка персонифицированной системы немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска при сахарном диабете 1-го типа на основе модуляции хронической эндотоксиновой агрессии кишечного генеза, баланса врожденного иммунитета и индивидуального молекулярно-генетического профиля. Решение данной проблемы имеет важнейшее значение для восстановительной медицины, курортологии, патологической физиологии и практического здравоохранения в целом.

По своей актуальности, уровню научной новизны, объему выполненных исследований, глубине методологического аппарата, достоверности и обоснованности результатов, практической ценности, выводов и рекомендаций диссертационная работа полностью отвечает всем требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями, действующими на момент

защиты), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор диссертационного исследования, Яцков Игорь Анатольевич, безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки) и 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв ведущей организации заслушан, обсужден и утвержден на Ученом совете Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения (Протокол № 4 от 22 июня 2026 г.).

Заведующая лабораторией восстановительного лечения
Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ,
доктор медицинских наук, профессор
14.00.51 - восстановительная медицина,
спортивная медицина, курортология
и физиотерапия



М.В. Антонюк

Директор Владивостокского филиала
ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ,
доктор медицинских наук, профессор РАН
14.00.51 - восстановительная медицина,
спортивная медицина, курортология и физиотерапия
14.00.16 - патологическая физиология



Т.А. Гвозденко

«22 июня» 2026 г.

Подписи д.м.н., профессора М.В. Антонюк и д.м.н., профессора РАН Т.А. Гвозденко заверяю
Специалист отдела кадров

В.В. Круглова

«22 июня» 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ
ФПД) 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 Телефон: (4162) 77-
28-00, Сайт: <https://cfpd.ru/>, E-mail: dncfpd@dncfpd.ru