

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Абрамовича Станислава Григорьевича на диссертационную работу Яцкова Игоря Анатольевича «Патофизиологическое обоснование применения персонифицированных технологий немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа», представленную в Диссертационный совет Д. 24.2.318.11 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» на соискание 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).

Актуальность темы диссертационной работы

Сахарный диабет и его осложнения представляют собой самую распространенную эндокринную патологию в большинстве стран мира. Изучение патогенетических механизмов возникновения и прогрессии этого заболевания, а также поиск новых терапевтических средств и способов терапии остаются актуальными на сегодняшний день. Сахарный диабет 1 типа (СД1), сегодня характеризуется высокой распространенностью в России и играет значительную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Заболеваемость СД1 у детей и подростков в России растёт на 3% ежегодно, а за последние пять лет распространённость диабета этого типа увеличилась почти на 16%.

Основная задача лечения и реабилитации пациентов с СД1 заключается в достижении нормогликемии. Именно неконтролируемая гипергликемия является основной причиной прогрессирующего поражения органов и последующей инвалидизации данных пациентов.

Абсолютный дефицит инсулина в сочетании с хронической гипергликемией запускает каскад метаболических нарушений: низкоинтенсивное воспаление, дислипидемию, хроническую эндотоксиновую агрессию и окислительный стресс. Эти процессы повреждают сосудистую стенку и существенно увеличивают сердечно-сосудистый риск. Данная патология, в силу негативного влияния на морфофункциональное состояние микрососудов, приводит к нейропатии, ретинопатии и нефропатии.

Широкий спектр патогенетических механизмов при СД1 делает поиск дополнительных методов лечения и реабилитации актуальной исследовательской задачей. Особый интерес представляет изучение биологически активных соединений растительного происхождения, в первую очередь полифенолов. Их высокая биодоступность и способность влиять на метаболические процессы позволяют рассматривать полифенолы как перспективное средство воздействия на патогенез различных метаболических заболеваний, включая СД1.

Несмотря на отсутствие в современных клинических рекомендациях указаний на проведение у больных с СД1 технологий медицинской реабилитации, необходимость в ней очевидна при развитии осложнений заболевания. Для решения этой сложной задачи необходимо использовать возможности современной медицины и разрабатывать новые технологии. В этой связи представляет интерес изучение возможности применения у данных пациентов минеральных вод, содержащих гидрокарбонаты и сульфаты, благодаря которым снижается содержание кетоновых тел в крови, нормализуется кислотно-основной баланс, значительно увеличиваются щелочные резервы устраняются недоокисленные продукты метаболизма.

Позитивные результаты практического использования бальнеотерапии в санаторно-курортных условиях у пациентов с СД1 известно давно, однако полноценного научного обоснования применения нефармакологических методов коррекции дислипидемии, окислительного стресса и системного воспаления в профилактике, лечении и реабилитации у данных пациентов до настоящего времени не проводилось. Отсутствуют, также, сведения о механизме воздействия питьевых минеральных вод и полифенолов винограда на патогенез микрососудистых осложнений СД1.

В связи с этим актуальность представленной диссертационной работы Яцкова Игоря Анатольевича не вызывает сомнений. В своей работе автор обосновал персонифицированный подход к немедикаментозной коррекции с применением полифенолов винограда и минеральных вод на основе изучения роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения и генетических предикторов в формировании высокого кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная

медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Диссертационная работа соответствует пунктам 2, 3, 4, 5 и 11 паспорта научной специальности 3.3.3. - Патологическая физиология (медицинские науки).

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в разработке инновационной концепции формирования кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1, выходящей за рамки традиционных представлений о роли гипергликемии и дислипидемии в его формировании.

В работе Яцкова И.А. впервые обосновано значение хронической метаболической эндотоксинемии в качестве фактора риска сосудистых осложнений при СД1. Проведенный анализ основ этого процесса позволил автору сделать вывод о дисбалансе систем врожденного иммунитета у данных пациентов: на фоне повышения провоспалительных маркеров выявлен существенный дефицит протективного бактерицидного белка, который в норме нейтрализует эндотоксин.

Впервые доказано, что вероятность возникновения сосудистых поражений при СД1 обусловлена генетическим профилем пациентов, что подтверждено конкретными ассоциациями полиморфизмов с определенными клиническими фенотипами.

Автором впервые обоснован принцип немедикаментозной модуляции ключевых патогенетических звеньев СД1 и саногенетические механизмы использования концентрата полифенолов винограда для подавления системного низкоинтенсивного воспаления и коррекции дислипидемии, а также курсового применения минеральных вод для укрепления кишечного барьера и стимуляции элиминации эндотоксина, что позволяет устранить основную причину развития сосудистых расстройств – хроническую эндотоксиновую агрессию кишечного происхождения.

Связь диссертационной работы с планами отраслевой науки и народного хозяйства

Диссертационная работа реализована в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" «Иммуногенетические, молекулярные и биохимические аспекты стратификации прогноза течения, осложнений и эффективности лекарственной терапии пульмонологических, сердечно-сосудистых, ревматических и эндокринных заболеваний» (АААА-А-123111900024-7), а также с частью плановой научно-исследовательской работы кафедры общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" «Молекулярные механизмы развития системных и локальных патологических процессов и подходы к их патогенетической коррекции с использованием фармакологических, генетических и клеточных технологий» № госрегистрации 124022300133-1.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация Яцкова Игоря Анатольевича построена на принципах доказательной медицины. Дизайн исследования представлял собой двухэтапную работу. На первом этапе проводилось одномоментное поперечное исследование для комплексной оценки клинико-лабораторных и генетических факторов риска. Второй этап представлял собой проспективное интервенционное исследование, направленное на оценку эффективности немедикаментозных методов коррекции.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами клинической практики в России (Приказ МЗ РФ N 200н от 01.04.2016), Национальным стандартом «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Материалы научно-исследовательской работы одобрены и имеют положительное решение «Комитета по этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 10 от 10.10.2024).

Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в данной работе,

обусловлено высоким уровнем ее методологии (использованы современные информативные клинические и инструментальные методы исследования, соответствующие поставленным задачам); достаточным объемом выборки; адекватными методами математического анализа. Научные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих данную проблематику. На защиту соискателем вынесено 5 положений, которые соответствуют заявленной теме диссертации и совпадают с поставленными целью и задачами.

Выводы и практические рекомендации логично и обоснованно вытекают из результатов исследования, соответствуют сформулированной цели и задачам работы.

В первом и втором выводах Яцкова Игоря Анатольевича доказано, что у большинства пациентов с СД1 установлена дислипидемия, сопряженная с выраженным системным воспалительным процессом.

Третий вывод посвящен формированию концепции формирования кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1, доказано, что одним из ключевых звеньев патогенеза сосудистых осложнений у данных больных является хроническая эндотоксиновая агрессия и глубокий дисбаланс эндотоксин-связывающих систем: на фоне повышения эндотоксин-реализующих маркеров происходит значительное снижение концентрации протективного бактерицидного/повышающего проницаемость белка.

Выявлен дефицит местного антиэндотоксинового иммунитета у пациентов с СД1, проявляющийся в достоверном снижении уровня секреторного IgA в слюне. Это указывает на ослабление защитного барьера слизистых оболочек и способствует увеличению транслокации липополисахаридов в системный кровоток (вывод 4).

В основу пятого и шестого вывода легло изучение у больных СД1 гетерогенности кардиоваскулярного риска, детерминированная генетическими факторами. Установлены особенности полиморфизма гена ТФР- β (Arg25Pro), что определяет различные патогенетические пути: генотип AA ассоциирован с риском эндотелиальной дисфункции на фоне повышенной кишечной проницаемости, а генотип PP — с риском, обусловленным преимущественно атерогенной дислипидемией. Наряду с этим, автор доказал, что риск развития ретинопатии, атеротромбоза и диабетической нефропатии обусловлен генетическим полиморфизмом.

В седьмом выводе приводятся доказательства клинической эффективности применения концентрата полифенолов винограда в качестве нефармакологического метода коррекции. По данным автора 30-дневный курс привел к снижению уровня системного воспаления и улучшению атерогенного липидного профиля.

В основе восьмого вывода результаты позитивного влияния применения крымских минеральных вод для снижения эндотоксинемии, укрепления кишечного барьера и снижения атерогенного риска.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая ценность диссертационного исследования, проведенного Яцковым Игорем Анатольевичем исследования заключается в существенном расширении фундаментальных представлений о патофизиологии сосудистых осложнений при СД1: обоснована патофизиологическая модель прогрессирования кардиоваскулярной патологии при СД1, основанной на ключевой роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения, значении системного воспаления и нарушений липидного обмена. Наряду с этим, не меньшее теоретическое значение имеют впервые полученные данные о роли генетических предикторов кардиоваскулярного риска у пациентов СД1.

Практическая значимость исследования заключается в разработке автором персонифицированного алгоритма лечебно-восстановительных и профилактических мероприятий, основанный на комплексной оценке как классических, так и выявленных факторов риска и влияния на такие ключевые звенья патогенеза СД1, такие как кишечный барьер, системное воспаление и атерогенная дислипидемия. Эффективность применения минеральных вод для снижения уровня эндотоксинемии и концентрата полифенолов винограда для подавления системного воспаления и коррекции дислипидемии позволяет рекомендовать разработанные автором технологии нефармакологических методов коррекции в клинической практике.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу терапевтического отделения ГБУЗ РК «СКБ» и отделения физиотерапии и реабилитации ГБУЗ РК «КРКГВВ» г. Симферополя, в учебный процесс кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

Личный вклад автора

Личный вклад Яцкова Игоря Анатольевича заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: формировании темы, цели и задач, моделировании дизайна исследования. Автором проведён анализ литературы по теме диссертации, а также сформулирована рабочая гипотеза о значении хронической эндотоксической агрессии кишечного происхождения и генетических предикторов в формировании высокого кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и эффективности технологий немедикаментозной коррекции с применением полифенолов винограда и минеральных вод. Автор осуществил отбор больных и рандомизацию групп, сформировал электронные доказательные базы данных, проводил наблюдение и обследование больных, забор биоматериала, провёл статистическую обработку материала с последующим анализом и обсуждением результатов исследования, сформулировал выводы и рекомендации. Автором самостоятельно подготовлены публикации и выступления на конференциях по теме диссертации, оформлены диссертационная работа и автореферат.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования формируют теоретический и практический фундамент для перехода к персонифицированной стратегии управления кардиоваскулярным риском при сахарном диабете 1-го типа. Рекомендуются включение в клиническую практику для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с СД1 оценку неклассических факторов риска для формирования индивидуальных программ лечения, реабилитации и профилактики.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Основные результаты диссертационной работы Яцкова Игоря Анатольевича опубликованы в 41 опубликованной работе, из них 22 статьи в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации на соискание ученой степени, 8 из которых включены в базу данных SCOPUS.

Структура диссертации

Диссертационная работа Яцкова Игоря Анатольевича построена традиционным образом, изложена на 270 страницах компьютерного набора, состоит из введения, семи глав и заключения. Список использованной литературы включает в себя 483 источников, из них 38 - кириллицей, 445 - латиницей. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 27 таблицами.

Оформление диссертации, ее содержание и завершенность

Текст диссертации и автореферата Яцкова Игоря Анатольевича оформлены в соответствии требованиям ГОСТа 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Оглавление соответствует структуре диссертации.

Во введении отражено общее состояние проблемы, которой посвящено проведенное диссертационное исследование, содержит: актуальность, цель и задачи исследования, степень разработанности темы, научную новизну и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту и внедрение результатов работы в лечебную практику.

Обзор литературы содержит ряд разделов, в которых подробно описаны актуальные представления об особенностях влияния сахарного диабета 1 типа на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, понятно излагается патогенетическое обоснование и перспективы применения в лечении и реабилитации минеральных вод и полифенолов винограда.

Во второй главе подробно описаны организационные основы исследования, объект и дизайн исследования, клиническая характеристика исследуемых групп, подробно приведены методы исследования и статистической обработки результатов исследования, а также используемые технологии лечения больных.

В третьей главе автором подробно представлена клиническая характеристика пациентов и оценка факторов кардиоваскулярного риска.

В четвертой главе оценивается состояние эндотоксин-связующих систем, вазоактивных факторов и маркеров системного воспаления у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Автором был сделан вывод, что уровень циркулирующего липополисахарида, маркеров эндотоксинемии и воспаления достоверно повышен у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми лицами. Обнаруженные особенности иммунного статуса подтвердили значимость целостности энтерогематического барьера при сахарном диабете 1-го типа и обосновали необходимость разработки стратегий коррекции мукозального антиэндотоксинового иммунитета и укрепления кишечного барьера. К сожалению, восприятие материала затрудняет отсутствие в главе 4 заключения в виде краткого «резюме».

В пятой главе приведены убедительные доказательства гетерогенности кардиоваскулярного риска, детерминированного генетическими факторами. При этом четко определена их взаимосвязь с риском эндотелиальной дисфункции, атерогенной дислипидемией, осложнениями в виде ретинопатии и нефропатии.

Шестая глава посвящена эффективности применения полифенолов винограда и минеральной воды у пациентов с СД 1 типа.

Седьмая глава логично завершает раздел результатов собственных исследований, где автор обобщает полученные в ходе исследования данные, четко формулирует персонифицированный алгоритм пошаговой стратегии снижения кардиоваскулярного риска у больных с СД 1 типа.

Перспективы дальнейшей разработки темы изложены Яцковым Игорем Анатольевичем в соответствующем заключительном разделе, их перспективы представляются автором в целесообразности проведения крупных многоцентровых исследований, которые позволили бы валидировать и уточнить предложенный персонифицированный алгоритм, подтвердить его эффективность в снижении частоты сосудистых событий на протяжении длительного периода наблюдения. Не менее интересной представляется задача по изучению комбинированного применения бальнеотерапии и полифенолов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат имеет традиционную форму, содержит все необходимые разделы, полностью отражает основные положения диссертационной работы, хорошо иллюстрирован. В нем представлены основные полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Принципиальных замечаний по оформлению нет.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Диссертационная работа написана грамотно, хорошим литературным языком, в соответствии с нормативными требованиями, предъявляемым к написанию научных трудов, на качественном уровне представлены таблицы и иллюстрации. Тем не менее, возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы:

1. Не вызывает сомнения важность разработки новых технологий раннего прогнозирования специфических сосудистых осложнений у пациентов с СД 1 типа для формирования индивидуальных программ наблюдения и превентивной терапии. Существуют ли сегодня возможности у практического здравоохранения для проведения специальных иммунологических и молекулярно-генетических методов обследования?
2. В современных клинических рекомендациях заявлено, что специфической медицинской реабилитации пациентам с СД 1 типа не требуется. Сведения о возможном санаторно-курортном лечении прописаны в них кратко, без детализации. Поэтому выводы автора актуальны и имеют очевидное практическое значение. Учитывая широкую распространенность питьевых гидрокарбонатно-хлоридно-натриевых минеральных вод в здравницах различных регионов нашей страны, представляется важным правильный выбор методики их применения. Поясните, какова была температура минеральной воды, рассчитывалось ли ее количество на вес пациента, учитывалось ли отношение приёма воды к приёму пищи, особенности секреторной функции желудка. Проводились ли предварительные исследования эффективности применения минеральной воды указанного типа после её приёма непосредственно у подземного источника (скважины), а не в бутилированном виде?

3. У 73 пациентов (79,3%) основной группы имело место осложнение в виде нефропатии. Изменялся ли подход к методике применения питьевой минеральной воды у данных больных? Использовалось ли для этого изучение маркеров, отражающих функцию почек: скорости клубочковой фильтрации, креатинина и мочевины в крови, уровень микроальбуминурии?
4. Проведенное автором проспективное исследование подразумевало персонализированный подход к назначению питьевых минеральных вод и концентрата полифенолов винограда, пациенты получали данное лечение в течение 30 дней. Какова была сохранность позитивных сдвигов в отдаленном периоде и когда бы Вы порекомендовали повторный курс лечения?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения
ученых степеней**

Диссертация Яцкова Игоря Анатольевича на тему «Патофизиологическое обоснование применения персонифицированных технологий немедикаментозной коррекции кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема по обоснованию у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа персонифицированного подхода к немедикаментозной коррекции с применением полифенолов винограда и минеральных вод на основе изучения роли хронической эндотоксиновой агрессии кишечного происхождения и генетических предикторов в формировании высокого кардиоваскулярного риска, что имеет важное значение для восстановительной медицины, курортологии, физиотерапии, медико-социальной реабилитации и патологической физиологии.

Диссертационная работа Яцкова Игоря Анатольевича по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Яцков Игорь Анатольевич, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 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).

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Даю согласие на сбор, обработку, хранение
и размещение в сети Интернет персональных данных

д.м.н., профессор

Подпись д.м.н., профессора С.Г. Абрамовича удостоверяю
Начальник отдела кадров ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава РФ

17 августа 2026 г.

Сведения об официальном оппоненте, представившем отзыв на диссертацию:
Абрамович Станислав Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физической и реабилитационной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область,
г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

Телефон: +7 (3952) 46-53-26

E-mail: igmapo@igmapo.ru