

МИНЗДРАВ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454141  
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20  
e-mail: kanc@chelsma.ru, www.susmu.su  
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,  
ИНН 7453042876/КПП 745301001



УТВЕРЖДАЮ

Член ректората, профессор по образовательной  
деятельности

О.С. Абрамовских

Инициалы 2024

16 09 2024 № 4134

## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации  
Борисовой Аллы Ивановны на тему: «Клинико-функциональное значение  
дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными  
фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы», представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

### Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы отмечается неуклонный рост распространенности  
бронхиальной астмы (БА). Так, в России на 2022 г. по данным Департамента  
мониторинга, анализа и стратегического развития Минздрава России и ФГБУ  
«ЦНИИОЗ» Минздрава России с диагнозом БА числилось 1,591 млн.  
больных. Однако, несмотря на значительный прогресс в лечении БА, уровень  
контроля над симптомами заболевания остаётся неудовлетворительным – от  
23 до 47%. Пациенты с тяжёлым течением БА представляют значительную  
нагрузку на систему здравоохранения. Все вышеперечисленное  
свидетельствует о том, что исследования, направленные на  
совершенствование методов прогнозирования, диагностики, поиск  
потенциально новых терапевтических стратегий БА, являются актуальными

и имеют высокую научно-практическую ценность. Таким образом, цель диссертационной работы Борисовой А.И. соответствует современным направлениям в области медицины, а поставленные задачи и пути их решения отвечают необходимым требованиям для её достижения.

Современные данные о патогенезе БА свидетельствуют о том, что в формировании хронического воспалительного процесса при БА принимают участие различные факторы, в том числе «нейрогенные». Изучаемые в работе Борисовой А.И. нейромедиаторы (субстанция Р и вазоинтестинальный пептид) реализуют и поддерживают нейрогенное воспаление, а также играют важную роль в регуляции бронхиальной гиперреактивности. Ранее другими авторами уже проводились исследования дисфункции автономной нервной системы и уровня нейромедиаторов у пациентов с БА. Однако в настоящей научной работе представлен комплексный анализ дисбаланса вегетативной нервной системы, включающий функциональные, лабораторные и генетические методы исследования у пациентов с различными фенотипами тяжёлой БА. В представленном исследовании Борисова А.И. решила научную задачу – определила роль нейровегетативных механизмов в формировании различных фенотипов тяжёлой БА. Были выявлены молекулярно-генетические ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих субстанцию Р и вазоинтестинальный пептид, которые являются прогностическими маркерами риска развития тяжёлой БА, а также формирования фенотипа БА с ожирением и БА с фиксированной бронхиальной обструкцией.

Таким образом, диссертационная работа Борисовой А.И. «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы» является актуальной и соответствует современным научным направлениям в области респираторной медицины. Разработанные прогностические модели могут быть положены в основу персонализированных программ, включающих эффективные и безопасные терапевтические мероприятия.

## **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Работа Борисовой А.И. выполнена по плану научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы соответствуют приоритетным направлениям Указа Президента Российской Федерации от 28.02.2024 №145 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», раздел 21: «... переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине...», что согласуется с основными направлениями стратегии развития медицинской отрасли Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертации Борисовой А.И. очевидна и заключается в комплексном анализе дисбаланса вегетативной нервной системы, уровней нейромедиаторов, таких как вазоинтестинальный пептид и субстанции P, в плазме крови пациентов с БА с учетом тяжести течения и фенотипов заболевания. Впервые изучена взаимосвязь между полиморфизмами генов субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) с тяжестью БА и уровнями нейропептидов, что является важным вкладом в генетические исследования при данной патологии. Особый интерес представляет выдвинутая автором гипотеза о формировании фенотипа БА с ожирением, согласно которой важную роль в патогенезе данного фенотипа играет наследственный фактор. В частности, для полиморфного варианта СС rs3771829 гена рецептора субстанции P была установлена ассоциация с повышенным уровнем

субстанции Р и вазоинтестинального пептида в плазме крови, которые в свою очередь обладают следующими биологическими эффектами: с одной стороны – бронхоконстриция, бронхоспазм, отёк слизистой бронхов и увеличение вязкости мокроты; с другой – разрастание адипоцитов.

Диссертант также разработал новые прогностические модели, включая логистическую регрессию и «Дерево решений», которые опираются на данные о полиморфизме генов, вариабельности сердечного ритма и уровнях нейропептидов. Эти модели могут иметь важное значение для практического применения в оценке риска тяжёлых форм БА. Таким образом, работа Борисовой А.И. позволяет расширить понимание патогенетических механизмов БА и создаёт новые возможности для более эффективной диагностики и терапии данного заболевания, что может существенно улучшить качество жизни пациентов с БА.

#### **Значимость исследования для науки и практики результатов работы**

Представленные автором результаты диссертационного исследования имеют как теоретическую, так и практическую значимость, способствуя более глубокому пониманию нейровегетативных механизмов, участвующих в патогенезе различных фенотипов тяжёлой БА. Выявленные генетические ассоциации рекомендуется использовать в клинической практике врачей при оценке риска развития тяжёлой формы заболевания и таких фенотипов, как БА с фиксированной обструкцией и БА, ассоциированная с ожирением. Применение прогностических моделей оценки риска развития тяжёлой БА позволит улучшить качество медицинской помощи индивидуально для каждого пациента.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Рекомендуется использование полученных результатов в практике врачей терапевтов, пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики с

целью улучшения диагностики, а именно прогнозирования риска развития тяжёлого течения БА.

Пациентам с тяжёлой БА целесообразно проведение холтеровского мониторирования электрокардиограммы с целью анализа показателей variability сердечного ритма. При выявлении низких показателей средневзвешенной вариации ритмограммы больных с тяжёлой БА целесообразно направлять к кардиологам для дальнейшего обследования и назначения соответствующей терапии.

Предложенная гипотеза формирования фенотипа БА в сочетании с ожирением открывает дополнительные возможности для исследования применения блокаторов нейрокининовых рецепторов у данной группы пациентов, что, в свою очередь, может способствовать разработке новых терапевтических стратегий для данной категории больных.

Результаты диссертационного исследования (раздел «Изучение variability сердечного ритма у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и клинические особенности течения заболевания в зависимости от типа вегетативной дисфункции») рекомендуется внедрять в учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля при изучении дисциплины «Внутренние болезни», читаемых студентам и врачам.

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

Достоверность полученных Борисовой А.И. результатов достигнута благодаря чёткому планированию исследования, достаточному объёму клинического материала (проанализировано 174 пациента с тяжёлой и среднетяжёлой БА). В своей работе автор использовал современные клинико-лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования. В ходе статистического анализа данных применялись актуальные аналитические инструменты с использованием программ IBM SPSS Statistics и библиотеки Scikit-learn в Jupyter notebook на языке Python

3.9. Все вышесказанное позволило достигнуть поставленной цели исследования.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Борисовой А.И. написана в соответствии с принятыми требованиями и представлена на 157 страницах печатного текста. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который состоит из 208 отечественных и зарубежных источников. Текст диссертационной работы иллюстрирован 46 таблицами и 25 рисунками.

В разделе **«Введение»** автором обоснован выбор темы исследования, отражена актуальность, показана научная новизна, сформулированы задачи и цель исследования, описана методология исследования, степень разработанности темы, практическая и теоретическая значимость.

Глава **«Обзор литературы»** содержит современные данные о характеристике тяжёлой бронхиальной астмы, включая сведения об эпидемиологии, фенотипах, о роли влияния вегетативной нервной системы и нейропептидов на течение бронхиальной астмы, а также о молекулярно-генетических маркерах, участвующих в её развитии.

Глава **«Материалы и методы исследования»** освещает описание всех этапов проделанной работы, продемонстрирован дизайн, материалы и методы исследования, обозначены критерии включения и невключения.

Во 2-й главе диссертант описал спектр проведенных клинических, лабораторных и функциональных методов обследования. Автор представил анкеты, используемые для оценки признаков вегетативных изменений и нарушений, качества жизни пациентов и контроля над бронхиальной астмой.

Глава **«Результаты исследования»** посвящена анализу и описанию полученных данных. Автором представлена комплексная характеристика больных, включающая клинико-фенотипические и демографические

показатели, также в этой главе подробно рассмотрены результаты анализа проведённого анкетирования, функциональных, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования.

На основании полученных данных соискателем были разработаны две прогностические модели риска развития тяжёлой бронхиальной астмы.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант подводит итоги проведенного исследования и сопоставляет полученные данные с результатами отечественных и зарубежных авторов. Основные результаты диссертации обобщены в выводах, которые в полной мере отражают поставленную цель и задачи. Опираясь на полученные данные диссертантом предложены практические рекомендации и обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

#### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи – в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертации, 1 статья – в издании, индексируемом международной базой данных Scopus, 1 статья – в издании, индексируемом международной базой данных Web of Science. Получен 1 патент на изобретение РФ.

Основные результаты исследования были доложены на научно-практических конференциях всероссийского уровня с международным участием.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и последовательность изложения материала.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Борисовой А.И. нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Борисовой Аллы Ивановны на тему: «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Галимовой Елены Станиславовны и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача – уточнен нейровегетативный механизм формирования различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы и выявлены молекулярно-генетические ассоциации, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, научной и практической значимости, методическому уровню, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа Борисовой А.И. «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы», полностью соответствует всем требованиям, включая п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв на диссертационную работу Борисовой А.И. «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы»

обсуждён и утверждён на заседании сотрудников кафедры терапии  
Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО  
ЮУГМУ Минздрава России, протокол №2 от «12» сентября 2024 г.

Заведующий кафедрой терапии  
Института дополнительного профессионального  
образования  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Игнатова Галина Львовна

Место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

Почтовый адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, дом 64.

Телефон: +7 (351) 232-73-71, Электронная почта: kanc@chelsma.ru.

Подпись д.м.н., профессора Игнатовой Г.Л. заверю:

Учёный секретарь

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Доктор исторических наук, доцент



Егорова М.В.

«16» сентября 2024 г.

**В диссертационный совет 21.2.016.01**

при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего образования «Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

**СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Абрамовских Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология, 14.01.01 - Акушерство и гинекология, доцент, и.о. ректора, проректор по образовательной деятельности
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации.	Нуриева Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, медицинские науки, 14.01.14 - Стоматология, доцент
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Игнатова Галина Львовна, доктор медицинских наук, профессор Заведующий кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Фомина Д.С., Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования Best в условиях реальной клинической практики в России/ Д.С. Фомина, Г.Л. Игнатова, Т.Г. Кабанова [и др.]//Пульмонология. - 2023. - № 3 (33). - С. 374-385. 2. Авдеев С.Н., Избыточное использование бета 2-агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется/ С.Н. Авдеев, Н.А. Вознесенский, М.В. Болдина, Е.И. Ванькова, И.В. Зайкова-Хелимская, Г.Л. Игнатова [и др.]// Пульмонология. - 2022. - № 5 (32). - С. 661-669. 3. Игнатова Г.Л., Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы/ Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.А. Макарова, С.А.

Кочеткова//Терапевтический архив. - 2020. - № 8 (92). - С. 95-99.

4.Жорина Ю.В., Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов IL4 (c-589t), IL10 (g-1082a; c-592a), IL13 (arg130gln) у взрослых больных атопической бронхиальной астмой/ Ю.В. Жорина, О.С. Абрамовских, Г.Л. Игнатова// Южно-уральский медицинский журнал. - 2020. - № 1. - С. 19-31.

5. Ignatova G.L., Clinical effectiveness analysis of target therapy of severe bronchial asthma/ G.L. Ignatova, V.N. Antonov, E.V. Blinova, I.V. Grebneva// American journal of respiratory and critical care medicine. - 2020. - № s (201). - С. A3041.

6. Ignatova G.L , Comparison of targeted therapy effectiveness for the treatment of severe eosinophilic bronchial asthma / G.L. Ignatova, V.N. Antonov, I.V. Grebneva, E.V. Blinova, O.V. Rodionova// Allergy. - 2020. - № S109 (75). - С. 384.

7. Игнатова Г.Л., Небулайзерная терапия при заболеваниях лёгких/ Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов //Медицинский совет. - 2020. - № 11. - С. 102-106.

8. Игнатова Г.Л., Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы// Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, Е.В. Блинова [и др.]// Медицинский совет. - 2019. - № 21. - С. 111-116.

9.Игнатова Г.Л., Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с сахарным диабетом/ Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов, И.В. Гребнева //Терапевтический архив. - 2019. - № 11 (91). - С. 49-54.

10. Blinova E., Effect of 2-year therapy with roflumilast in severe systemic inflammation in COPD with metabolic syndrome/ G. Ignatova, I. Grebneva, O. Rodionova// European Respiratory Journal, Supplement. - 2019. - № S63 (54). - С. PA2041.

Адрес ведущей организации

Индекс	454092
Объект	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
город	г. Челябинск
Улица	ул. Воровского

Дом	64
Телефон	+7 (351) 232-73-71
e-mail	kanc@chelsma.ru
Web-сайт	www.chelsma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Борисова А.И. не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

И.о. ректора,  
проректор по образовательной  
деятельности  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент



14.06.2024г

Абрамовских О.С.