

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Белевского Андрея Станиславовича на диссертационную работу Борисовой Аллы Ивановны «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

### Актуальность темы

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных хронических заболеваний органов дыхания, которым страдает около 348 млн. человек в мире, 7-15% населения.

Особую проблему для практического здравоохранения представляет ведение пациентов с тяжёлой БА и рефрактерных к традиционной терапии фенотипов БА, в частности БА при ожирении, БА с поздним дебютом и БА с фиксированной бронхиальной обструкцией. Несмотря на значительные успехи в терапии БА, уровень достижения контроля БА составляет 23-47%, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязей между клиническими проявлениями, тяжестью, фенотипами и ключевыми факторами звеньев патогенеза БА для поиска потенциально новых методов терапии.

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие и «нейрогенные» факторы. Нейромедиаторы, такие как субстанция Р и вазоинтестинальный пептид, играют важную роль в регуляции воспалительных процессов и бронхиальной реактивности, поэтому одним из ключевых аспектов является изучение их роли в развитии тяжёлого течения, а также в формировании рефрактерных к традиционной терапии фенотипов БА.

В диссертационной работе Борисовой А.И. на основании выполненных исследований решена научная задача - обоснована роль дисбаланса вегетативной нервной системы, нейромедиаторов (субстанции Р и вазоинтестинального пептида) в формировании различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы, выявлены молекулярно-генетические ассоциации, что имеет важное значение для индивидуального подхода в ведении пациентов с БА.

Таким образом, исследование клинико-функционального значения дисбаланса вегетативной нервной системы и нейромедиаторов у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы является актуальной научной задачей. Полученные результаты могут способствовать разработке новых персонализированных подходов к лечению БА, что в конечном итоге повысит эффективность и безопасность терапии, улучшит качество жизни пациентов и снизит социально-экономическое бремя заболевания.

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

Диссертационное исследование Борисовой А.И. имеет убедительную доказательную базу обоснованности выдвинутых научных положений, выводов, что обусловлено комплексным характером работы.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством клинического материала – 174 пациента с тяжёлой и среднетяжёлой бронхиальной астмой, адекватным объёмом полученных клинико-лабораторных, функциональных исследований и их статистическим анализом. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования, которые полностью соответствуют цели и задачам. Необходимо отметить статистическое сопровождение диссертационной работы - использованы современные статистические методы обработки полученных результатов: применением программы IBM SPSS Statistics и библиотеки Scikit-learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. Выводы аргументированы и полностью вытекают из проведенных исследований.

### **Новизна научных данных**

Научная новизна диссертационной работы Борисовой А.И. не вызывает сомнения, т.к. автором впервые проанализированы уровни нейромедиаторов (вазоинтестинального пептида и субстанции P) в плазме крови в зависимости от тяжести бронхиальной астмы, типа дисфункции вегетативной нервной системы и фенотипа бронхиальной астмы. Впервые изучены ассоциации полиморфизма гена субстанции P (rs2072100), его рецептора (rs3771829), гена вазоинтестинального пептида (rs3823082) и его рецептора (rs896) с тяжестью бронхиальной астмы, тонусом вегетативной нервной системы и уровнем нейропептидов (вазоинтестинального пептида и субстанции P).

Разработаны прогностические модели расчёта риска развития тяжёлой бронхиальной астмы: логистическая регрессия, включающая генотипирование полиморфных локусов rs896 гена рецептора вазоинтестинального пептида, rs2072100 гена субстанции P, rs3771829 гена рецептора субстанции P и rs3823082 гена вазоинтестинального пептида) и «Дерево решений», учитывающее показатели вариабельности ритма сердца, уровень нейропептидов и молекулярно-генетические полиморфизмы субстанции P и VIP для прогноза тяжёлой бронхиальной астмы.

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

Результаты диссертационного исследования Борисовой А.И. имеют научную и практическую значимость, так как полученные данные позволили дополнить концепцию участия нейровегетативных механизмов в патогенезе различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы. Установленные генетические ассоциации могут быть использованы для выявления повышенного риска развития тяжёлой бронхиальной астмы, а также для

прогнозирования развития фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией и фенотипа бронхиальная астма с ожирением.

Определены клинико-функциональные особенности бронхиальной астмы в зависимости от уровня нейромедиаторов в сыворотке крови, данный факт может быть положен в основу изучения влияния нейрогенного воспаления на течение БА.

Разработанные прогностические формулы для расчета риска развития тяжёлой бронхиальной астмы позволяют принимать обоснованные персонализированные решения для каждого пациента.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация изложена на 157 машинописных страницах и состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы (208 источников литературы: 74 отечественных и 134 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 46 таблицами и 25 рисунками.

Во **введении** автором обоснована актуальность проведенного исследования, степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задача, положения, выносимые на защиту. Изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов исследования, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

В **первой главе** представлен анализ основных научных публикаций, связанных со всеми направлениями работы диссертанта. В литературном обзоре приводятся данные об эпидемиологии и характеристике тяжёлой бронхиальной астмы, фенотипах бронхиальной астмы, представлены данные о роли вегетативной нервной системы и нейромедиаторов в патогенезе бронхиальной астмы, молекулярно-генетических маркёрах развития бронхиальной астмы и качестве жизни пациентов с БА. В 1-й главе также говорится о возможностях применения модели «дерево решений» для анализа медицинских данных.

Во **второй главе** автор подробно излагает все этапы проделанной работы, описан дизайн, материалы и методы исследования, указаны критерии включения/невключения.

Автором было проведено проспективное клиническое исследование, в рамках которого выполнен комплекс клинических, лабораторных и функциональных методов обследования. Осуществлён подробный сбор анамнеза, оценён контроль симптомов бронхиальной астмы с помощью ACQ теста, проанализировано качество жизни. В ходе исследования получены данные Холтеровского мониторирования ЭКГ, определён уровень нейромедиаторов и проведено молекулярно-генетическое обследование.

В **третьей главе** диссертант представляет результаты собственных исследований. Автором дана общая клинико-фенотипическая и демографическая характеристика больных, включённых в исследование, представлены результаты анализа качества жизни у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой в исследуемых группах. В этой же главе детально представлены данные анализа variability сердечного ритма у пациентов тяжёлой бронхиальной астмой. Автор подробно описал изменение уровня вазоинтестинального пептида и субстанции Р в зависимости от тяжести и фенотипа бронхиальной астмы, продемонстрирована корреляция между уровнем нейропептидов, функцией внешнего дыхания и показателями variability ритма сердца.

Подробно рассмотрены результаты молекулярно-генетических исследований. Проанализированы распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов субстанции Р и его рецептора, гена вазоинтестинального пептида и его рецептора у больных бронхиальной астмой. В 3-й главе представлены две прогностические модели риска развития тяжёлого течения бронхиальной астмы.

Материал в данной главе изложен последовательно и логично, содержит элементы обсуждения, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков.

В **заключении** изложены основные результаты диссертации, которые кратко обобщены в выводах. Выводы полностью отражают решения

поставленных цели и задач. Также в заключении представлена гипотеза формирования фенотипа БА с ожирением.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации и оформлен согласно принятым требованиям.

### **Замечания к диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако следует отметить, что подглавы 3.1 и 3.2, а также выводы о качестве жизни не вносят значительных новых данных и имеют скорее описательный характер. Следует добавить, что в списке литературы не в полной мере представлены ключевые отечественные работы по изучению качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, следует остановиться на следующем вопросе, который нуждается в дополнительных комментариях:

Изменение уровня нейромедиаторов – это «причина» или «следствие», как и изменение вегетативного фона?

Наличие замечаний не уменьшает значимость и научную ценность работы и не влияет на ее позитивную оценку.

### **Заключение**

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 - обоснована роль дисбаланса вегетативной нервной системы, нейромедиаторов (субстанции Р и вазоинтестинального пептида) в развитии различных фенотипов тяжёлой

бронхиальной астмы и выявлены молекулярно-генетические ассоциации, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической значимости, 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 Постановления Правительства от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой пульмонологии  
факультета дополнительного профессионального  
образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

«17» сентября 2024 г.

Белевский А.С.

Подпись заверяю:

Учёный секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

кандидат медицинских наук, доцент

«17» сентября 2024 г.



Дёмина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Почтовый адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6.

Телефон: +7 (495) 434-0329, Электронная почта: rsmu@rsmu.ru.

**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**

Об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Борисовой Аллы Ивановны соискателя ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы» по специальности 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки).

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонированной диссертации)
Белевский Андрей Станиславович	Доктор медицинских наук Специальность 14.01.25 – Пульмонология, профессор	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6.	Заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования	1. Передельская М.Ю., Клиническая ремиссия при бронхиальной астме/ М.Ю. Передельская, Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, <b>А.С. Белевский</b> // Практическая пульмонология. - 2023.- № 1. - С. 3-10. 2.Кравченко Н.Ю., Особенности развития обострений тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с различными фенотипами заболевания/ Н.Ю.Кравченко, Т.Н. Молостова, <b>А.С. Белевский</b> [и др.]/Рмж. Медицинское обозрение. - 2023.- № 2 (7). - С. 96-102. 3. <b>Белевский А.С.</b> , Данные общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой/ <b>А.С. Белевский</b> , Н.М. Ненашева, Н.Ю.

				<p>Кравченко [и др.]// Терапевтический архив. - 2022.- № 7 (94). - С. 865-871.</p> <p>4. Княжеская Н.П., Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы/ Н.П. Княжеская, Э.Х. Анаев, <b>А.С. Белевский</b> [и др.]// Медицинский совет. - 2021. - № 16. - С. 17- 25.</p> <p>5. Айсанов З.Р., Особенности легкой бронхиальной астмы в России: результаты исследования Sigma2/ З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, <b>А.С. Белевский</b>, Н.А. Вознесенский//Терапевтический архив. - 2021. - № 4 (93). - С. 449-455.</p> <p>6. Авдеев С.Н., Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена/ С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, <b>А.С. Белевский</b> [и др.]// Пульмонология. - 2019. - № 4 (29). - С. 457- 467.</p>
--	--	--	--	--

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку персональных данных

Заведующий кафедрой пульмонологии факультета  
дополнительного профессионального образования  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

«14» ноября 2024 г.

Подпись заверяю:  
Учёный секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России



*[Handwritten signature]*  
Белевский Андрей Станиславович

*[Handwritten signature]* *[Handwritten signature]*