

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Демко Ирины Владимировны на диссертационную работу Борисовой Аллы Ивановны на тему: «Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни (Медицинские науки).

Актуальность темы

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%.

Диссертационная работа Борисовой А.И. посвящена изучению одной из актуальной проблемы современной медицины – тяжёлой БА. Заболевание характеризуется хроническим воспалительным процессом бронхиального дерева, в котором принимают участие и нейровегетативные механизмы. Одной из непростых задач для практического здравоохранения представляют собой пациенты с тяжелыми течением БА с трудно поддающимися к стандартной терапии фенотипами: БА с ожирением, БА с поздним дебютом и БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, что создает предпосылки для исследования этой категории больных БА.

Субстанция Р и вазоинтестинальный пептид являются нейромедиаторами неадренергической/нехолинергической части вегетативной нервной системы. Эти нейропептиды имеют существенное значение в поддержании нейрогенного воспаления и регуляции

гиперреактивности бронхов, что делает их изучение актуальным и практически значимым для понимания формирования различных фенотипов тяжёлой БА.

В своей диссертационной работе Борисова А.И., на основе проведенных исследований, подтвердила влияние дисбаланса вегетативной нервной системы и указанных нейромедиаторов в формировании различных фенотипов тяжелой бронхиальной астмы, а также выявила молекулярно-генетические ассоциации, что имеет важное значение для персонафицированного подхода в ведении пациентов с БА.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Борисовой А.И. на тему "Клинико-функциональное значение дисбаланса вегетативной нервной системы у пациентов с различными фенотипами тяжёлой бронхиальной астмы" представляется актуальной и соответствует современным тенденциям в медицине. Результаты работы могут быть фундаментом для создания индивидуального подхода ведения больных БА.

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

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в ходе выполнения научного исследования Борисовой А.И., обусловлена подробным анализом клинических и лабораторно-инструментальных данных 174 пациентов с тяжёлой и среднетяжёлой бронхиальной астмой.

В рамках выполнения научной работы автором были применены современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также генетические методы исследования, которые полностью подходят для реализации поставленной цели.

Статистический анализ, а также разработка прогностических моделей проведены на высоком уровне с использованием программ IBM SPSS

Statistics и библиотеки Scikit-learn в программе Jupyter notebook на языке Python 3.9.

Научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и цели, аргументированы и логично вытекают из представленных в работе результатов.

Новизна научных данных

Диссертационная работа Борисовой А.И. имеет высокий уровень научной новизны. Автор впервые провела анализ уровней нейромедиаторов (вазоинтестинального пептида и субстанции P) в плазме крови учитывая тяжесть бронхиальной астмы, типы дисфункции вегетативной нервной системы, фенотипические особенности заболевания, а также дополнила исследование поиском взаимосвязей с полиморфизмами генов, кодирующих изучаемые нейропептиды, которые у пациентов с БА изучены впервые (полиморфизм гена субстанции P (rs2072100), гена рецептора субстанции P (rs3771829), гена вазоинтестинального пептида (rs3823082), гена рецептора вазоинтестинального пептида (rs896)).

Разработаны прогностические модели расчёта риска развития тяжёлой бронхиальной астмы: логистическая регрессия, включающая генотипирование полиморфизмов генов, кодирующие изучаемые нейромедиаторы и «Дерево решений», учитывающее показатели variability ритма сердца, уровень нейропептидов и молекулярно-генетические полиморфизмы субстанции P и VIP для прогноза тяжёлой бронхиальной астмы. На одну из прогностических моделей получен патент на изобретение (Способ прогнозирования риска развития тяжелой бронхиальной астмы: патент РФ № 2 803 263 от 11.09.2023г. / **Борисова А. И.** и др. – Заявка 2023103417 от 14.02.2023, опубл.11.09.2023; Бюл. № 26.), что также подтверждает новизну исследования.

Значимость исследования для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационной работы Борисовой А.И. вносят вклад в понимание роли неадренергической/нехолинергической части вегетативной нервной системы в патогенезе различных фенотипов тяжёлой БА, что имеет научную и практическую ценность.

Генетические ассоциации и разработанные математические модели, которые способствуют более точным прогнозам риска развития тяжёлой БА, а также формирования фенотипов БА с фиксированной бронхиальной обструкцией и БА с ожирением, целесообразно использовать при составлении индивидуальных программ ведения пациентов, чтобы добиться лучших терапевтических результатов и улучшения качества жизни.

Предложенная гипотеза формирования фенотипа БА с ожирением может способствовать дальнейшему изучению данной категории больных, что позволит оптимизировать подход к ведению этой группы пациентов и улучшению контроля заболевания.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, написана хорошим литературным языком и изложена на 157 машинописных страницах, 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** диссертантом представлена актуальность изучаемой темы, подробно описаны степень разработанности исследования, сформулированы цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту.

Аргументирована научная новизна и практическая значимость полученных результатов, раскрыты теоретическая и практическая важность работы.

Первая глава диссертации - обзор литературы - охватывает данные об эпидемиологии и характеристике тяжёлой бронхиальной астмы, её фенотипах и качестве жизни пациентов. Продемонстрированы данные участия вегетативной нервной системы и нейромедиаторов в патогенезе заболевания, проведён анализ публикаций, посвященных молекулярно-генетическим маркерам развития бронхиальной астмы.

В отдельной подглаве дан обзор использования модели «Дерево решений» в анализе медицинских данных.

В **главе 2** «Материалы и методы исследования» диссертант подробно представил дизайн и методологию исследования, указал критерии отбора пациентов. Подробно описан ход работы, что включало в себя выкопировку данных текущей медицинской документации (истории болезни), анкетирование пациентов, исследование variability сердечного ритма, функции внешнего дыхания, определение уровня нейромедиаторов и молекулярно-генетический анализ.

Третья глава – «Результаты исследования» посвящена представлению и анализу собственных исследований автора. Диссертант описал клинико-фенотипическую характеристику больных, результаты анкетирования, сравнительный анализ показателей variability сердечного ритма в зависимости от тяжести и фенотипа заболевания. Автором подробно изложены результаты, полученные при сопоставлении уровней нейромедиаторов (субстанции P и вазоинтестинального пептида) в зависимости от тяжести и фенотипа БА и в сравнении с контрольной группой. Представлены данные корреляционного анализа, по результатам которого выявлены связи между уровнем субстанции P, частотой обострения БА и функцией внешнего дыхания, уровнем вазоинтестинального пептида и показателем средневзвешенной вариации ритмограммы.

Особенно интересными представляются подробно описанные молекулярно-генетические ассоциации в зависимости от тяжести и фенотипа БА, описаны две прогностические модели для оценки риска развития тяжёлой бронхиальной астмы.

Материал в третьей главе систематизирован, логично изложен и иллюстрирован адекватным количеством таблиц и графических материалов.

В **заключении** описана гипотеза формирования фенотипа БА с ожирением. Отражены основные результаты и выводы диссертационной работы. Выводы логически вытекают из поставленной цели и задач.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и оформлен согласно принятым требованиям.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации Борисовой А.И. нет. Работа написана хорошим литературным языком, наличие небольшого числа стилистических погрешностей не снижает ее качества.

В ходе знакомства с диссертационной работой возникли некоторые вопросы, на которые хотелось бы получить ответ в порядке дискуссии:

1. В практических рекомендациях Вы декларируете: «Для своевременного прогноза риска развития фенотипа бронхиальная астма в сочетании с ожирением рекомендовано проводить молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфного варианта rs3771829 гена рецептора субстанции Р и для фенотипа бронхиальная астма с фиксированной обструкцией - полиморфного варианта rs2072100 гена субстанции Р». Где, в каких медицинских организациях (лабораториях) это возможно? За чей счет?

2. Насколько необходимо использовать предлагаемую Вами модель для решения вопроса об инициации генно-инженерной биологической терапии?

В национальных клинических рекомендациях изложены показания для назначения этих препаратов.

3. Как Вы дифференцировали пациентов с трудной для контроля астмой и тяжёлой? Практически у всех были сопутствующие заболевания, 30% получали СГКС

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 нейровегетативных механизмов в развитии различных фенотипов тяжёлой бронхиальной астмы, выявлены молекулярно-генетические ассоциации, что имеет важное значение для внутренних болезней.

По своей актуальности, методическому подходу, объёму выполненных исследований, научной и практической значимости, глубине анализа полученных данных, ценности 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 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 госпитальной терапии
и иммунологии с курсом постдипломного
образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Демко И.В.

«24» сентября 2024 г.

Подпись заверяю:

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО «КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России



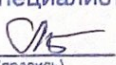
Медведева Н.Н.

«24» сентября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России).

Почтовый адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Телефон: +7 (391) 220 13 95, Электронная почта: rector@krasgmu.ru

Подпись <u>Демко И.В.</u>	
<u>Медведевой Н.Н.</u>	
УДОСТОВЕРЯЮ:	
специалист отдела кадров:	
	<u>М.В. Оксарева</u>
(подпись)	(расшифровка подписи)
«24»	09 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

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)
Демко Ирина Владимировна	Доктор медицинских наук Специальности: 14.01.25 – Пульмонология 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1	Заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования	1. Демко И.В., Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае/ И.В. Демко., Е.А. Собко, А.Ю. Крапошина [и др.]/Пульмонология. - 2023. - № 1. (33). - С. 119-127. 2. Авдеев С.Н., Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов/ С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов, З.Р. Айсанов, А.И. Синопальников, Д.С. Фомина, Н.М. Ненашева, И.В. Лещенко, И.В. Зайкова-Хелимская, А.А. Визель, И.В. Демко, Н.Л. Шапорова, Л.В. Шульженко, Е.А. Шабанов //Терапевтический архив. - 2022.- № 4 (94). - С. 524-529

				<p>3. Крапошина А.Ю., Современное представление о тяжелой бронхиальной астме/ А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко [и др.]//Архив внутренней медицины. - 2022.- № 2 (64). - С. 113-122.</p> <p>4. Крапошина А.Ю., Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией/А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко [и др.]//Терапевтический архив. - 2021.- №3 (96). - № 3. С. 337-342.</p> <p>5. Соловьева И.А., Особенности апоптоза и блеббинга цитоплазматической мембраны лимфоцитов при бронхиальной астме/ И.А. Соловьева, И.В. Демко, Е.А. Собко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2021.- № 2 (20). - С. 176-183.</p> <p>6. Соловьева И.А., Толщина эпикардальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой/ И.А. Соловьева, И.В. Демко, Е.А. Собко [и др.]//Пульмонология. - 2020.- № 1 (30). - С. 7-16.</p>
--	--	--	--	---

Выше представленные данные подтверждаю и согласен на обработку персональных данных

Заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии
с курсом постдипломного образования
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

« 9 » июля 2024 г.

Подпись заверяю:
Учёный секретарь
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор







Демко Ирина Владимировна

Медведева Надежда Николаевна