

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Овсянникова Евгения Сергеевича на диссертационную работу Фалетровой Светланы Васильевны «Оценка маркеров окислительного стресса и системного воспаления у больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием при нормальной и избыточной массе тела», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.1.18. Внутренние болезни

#### Актуальность диссертационной работы

Тема диссертационного исследования Фалетровой С.В. посвящена комплексной оценке уровней маркеров окислительного стресса (окислительно-модифицированные белки (ОМБ), резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков (РАП ОМБ)) и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) при бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), сочетании БА и ХОБЛ при нормальной и избыточной массе тела.

Проблема коморбидности респираторной патологии с избыточной массой тела в настоящее время приобретает особую значимость в связи с гетерогенностью клинических проявлений, усилением тяжести течения основных заболеваний и повышением риска неблагоприятных исходов.

Распространённость БА и ХОБЛ растет с каждым годом, а фенотипы их сочетанного течения с избыточным весом требуют углубленного изучения новых аспектов патогенеза, дополнительных научных обоснований для совершенствования диагностики и тактики ведения данной категории пациентов.

Схожесть отдельных звеньев патогенеза, отсутствие специфических маркеров, позволяющих оценить уровень системного воспаления, трудности достижения контроля над заболеваниями при сочетании БА и ХОБЛ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением обуславливают актуальность изучения особенностей данной синтропии, предполагает поиск новых методов

диагностики, прогнозирования, оценки степени тяжести с целью совершенствования персонализированной терапии.

Все вышеперечисленное определяет актуальность диссертационного исследования Фалетровой С.В.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Не вызывает сомнений научная новизна исследования. Автором убедительно показано, что у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ повышенные уровни окислительно-модифицированных белков (ОМБ) служат одним из ключевых факторов, свидетельствующих об усилении системного воспаления, особенно выраженного при наличии избыточной массы тела.

Параллельно проведенный анализ уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) показывает, что данные маркеры воспаления тесно связаны со степенью окислительного повреждения и отражают тяжесть обострения БА, ХОБЛ.

Получены данные, позволяющие рекомендовать оценку уровня окислительно-модифицированных белков в качестве маркера неинфекционного обострения БА, ХОБЛ, сочетания БА и ХОБЛ.

В проведенном исследовании удалось объединить традиционные методы функционального обследования (спирометрия) с современными биохимическими и иммунологическими исследованиями, благодаря чему стал возможным целостный взгляд на патогенез и прогнозирование обострений ХОБЛ.

Впервые на основании комплексного анализа показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), уровней IL-8, РАП ОМБ у пациентов с ХОБЛ предложен способ прогнозирования частых обострений ХОБЛ. Создана программа для ЭВМ, позволяющая автоматически осуществлять прогнозирование частых обострений у пациентов с ХОБЛ.

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

Достоверность результатов данной работы обусловлена соблюдением основных требований, предъявляемых к диссертационным исследованиям. Контингент и количество обследованных больных, дизайн и методы исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Методы, использованные при обследовании пациентов, характеризуются высокой информативностью и надежностью. Объем выборок достаточен для получения статистически значимых результатов.



Статистический анализ выполнен корректно, выявленные взаимосвязи проанализированы и сопоставлены с данными литературы. Все вышеперечисленное позволяет считать результаты исследования достоверными, а сформулированные на их основе выводы и практические рекомендации – обоснованными.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования Фалетровой С.В. используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автором и соавторами получен патент на изобретение «Способ прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», регистрационный номер № 2808485 28.11.2023 (соавторы: Урясьев О.М., Бельских Э.С.). Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа прогнозирования частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких», регистрационный номер № 2024613193 от 08.02.2024 (соавторы: Урясьев О.М., Бельских Э. С., Шаханов А. В.).

Результаты исследования внедрены в практику отделения пульмонологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», терапевтического отделения ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», терапевтического отделения ГБУ РО «Городская поликлиника № 6».

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная значимость диссертационной работы связана, в первую очередь, с тем, что результаты убедительно указывают на актуальность изучения особенностей патогенетических механизмов сочетанного течения БА, ХОБЛ, при избыточной и нормальной массе тела.

Данные проведенного исследования дополняют существующие представления об особенностях окислительного повреждения белков, о влиянии избыточной массы тела на интенсивность системного воспаления и окислительного стресса у пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ. Полученные результаты могут послужить теоретической основой для дальнейшего изучения патогенетических особенностей сочетания БА, ХОБЛ и ожирения.

Несомненным достоинством работы являются обоснованные выводы о возможности использования значения спонтанно окислительно – модифицированных белков в качестве дополнительного критерия оценки уровня системного воспаления с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, а также патентованные методические подходы, позволяющие спрогнозировать риск частых обострений у пациентов с ХОБЛ, исходя из совокупной характеристики объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), уровней IL-8 и резервно-адаптационного потенциала окислительной модификации белков (РАП ОМБ). Такая модель имеет существенное клиническое значение, расширяет представления о стратификации риска неблагоприятных событий у больных с ХОБЛ и формирует предпосылки к более индивидуализированному подбору терапии.

Результаты исследования представляют практический интерес для врачей многих специальностей – терапевтов, врачей общей практики, пульмонологов.

### **Содержание, завершенность и оформление работы**

Диссертация Фалетровой С.В. изложена на 143 страницах машинописного текста. Она имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации.

Список использованной литературы включает 275 источников, в том числе – 103 отечественных и 172 – иностранных. Работа проиллюстрирована 17 рисунками, 27 таблицами.

Во **введении** автором полно освещена актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, дана характеристика методологии исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В **литературном обзоре** в полной мере раскрыта актуальность изучаемой в диссертации проблемы. Вместе с тем, демонстрируется необходимость продолжения исследований в данном направлении.

В главе **материалы и методы исследования** представлена характеристика пациентов, включенных во все этапы исследования, подробно описаны лабораторные, инструментальные методы. Методы статистической обработки материала, используемые в диссертации, являются современными и соответствуют цели и задачам исследования.

Собственные результаты диссертационной работы представлены в **третьей** главе. Проведена оценка уровней маркеров системного воспаления и



окислительного стресса в группах пациентов с БА, ХОБЛ, сочетанием БА и ХОБЛ, в подгруппах с ИМТ более и менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Представлен сравнительный анализ уровней провоспалительных цитокинов и карбонильных производных белков между исследуемыми группами. Подробно проанализирована взаимосвязь между уровнями маркеров системного воспаления и окислительного стресса в изучаемых группах пациентов. Показана ассоциация избыточной массы тела с усилением окислительного повреждения и повышением интенсивности системного воспаления при БА, ХОБЛ. В отдельном разделе **третьей** главы представлены результаты регрессионного анализа, позволяющие оценить полученные значения маркеров окислительного стресса, системного воспаления, клинико-функциональные показатели и выявить наиболее статистически значимые факторы, определяющие частые обострения ХОБЛ.

Далее представлено **обсуждение результатов** диссертационной работы, где автор провел сравнительный анализ полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы.

В **заключении** дано краткое описание выполненного исследования и полученных в нем результатов.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Диссертационная работа Фалетровой С.В. является законченным научным трудом, в котором достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Выводы и практические рекомендации структурированы, логично следуют из поставленных цели и задач, основываются на статистически значимых результатах исследования.

### **Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в том числе 2 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science. Получен 1 патент РФ на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня.

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

Автореферат полно отражает основное содержание диссертационного исследования. В нем содержится описание материалов и методов исследования, представлены цель, задачи, выводы, практические рекомендации, что позволяет в полной мере оценить научную новизну и практическую значимость работы. Автореферат написан в научном стиле изложения, включает таблицы с данными результатов исследования. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

### **Замечания и вопросы**

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет, имеются единичные опечатки, которые в целом не влияют на общую положительную оценку данной работы.

При прочтении диссертации к автору возникли следующие вопросы:

1. В Вашей работе показано, что РАП ОМБ (резервно-адаптационный потенциал окислительной модификации белков) иногда коррелирует с IL-6, но при этом по IL-8 чёткой связи не обнаружено (особенно в группах с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>). Чем, на Ваш взгляд, объясняется такая «избирательность» и почему именно IL-6 сильнее связан с РАП ОМБ, чем IL-8?

2. Вы показали, что у пациентов с избыточным весом (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) практически по всем группам (БА, ХОБЛ и сочетание БА и ХОБЛ) уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) заметно выше. Какова возможная патогенетическая роль жировой ткани в усилении воспаления именно при обструктивных заболеваниях лёгких?

### **Заключение**

Диссертационная работа Фалетровой Светланы Васильевны на тему «Оценка маркеров окислительного стресса и системного воспаления у больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и их сочетанием при нормальной и избыточной массе тела», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи медицинской науки и практики – определение прогностического влияния системного воспаления и окислительного стресса на течение бронхиальной астмы и ХОБЛ у больных с нормальной и избыточной массой тела, имеющей существенное значение для внутренних болезней.



По своей актуальности, методам и объему проведенных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Фалетровой Светланы Васильевны соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

Овсянников Евгений Сергеевич

« 16 » 04 2025 г.

Подпись профессора кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, д.м.н., доцента Овсянникова Е.С. заверяю.

Начальник управления кадров  
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко  
Минздрава России



Скорынин Сергей Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Почтовый адрес: 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10.

Телефон: 8 (473) 253-00-05. Электронный адрес: [mail@vrngmu.ru](mailto:mail@vrngmu.ru)

Официальный сайт: <https://vrngmu.ru/>