

О Т З Ы В

На автореферат диссертационной работы О.Ю.Агаповой «Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология

Бета-адренорецепторы интенсивно изучаются уже более 50 лет и за эти годы в мире опубликованы десятки тысяч работ по этой тематике, причем только за последние 10 лет опубликовано более 7 тысяч работ. Значительная часть исследований адренорецепторов проводится с помощью радиолигандного анализа. Была получена важная информация о природе и типах адренорецепторов, о характере взаимодействия с различными лигандами – антагонистами и агонистами, а также о содержании различных типов адренорецепторов в органах и тканях. Все эти работы носили исследовательский фундаментальный или прикладной характер, и хотя в каждой работе декларировалась ее значимость для медицины, в практическом здравоохранении радиолигандные методы анализа не использовались.

Среди многочисленных причин такого положения следует выделить две основные: во-первых, при работе с реальными пациентами для радиолигандного анализа доступна только кровь, а количество адренорецепторов на поверхности клеток крови весьма ограничено. Несмотря на высокую чувствительность радиолигандного метода для определения классических параметров – константы связывания лиганда и количества рецепторов – необходимо весьма значительное количество крови. Во-вторых, бета-адренорецепторная система весьма динамична, идет постоянный обмен информацией между клетками. В результате - количество адренорецепторов на поверхности клеток и константы связывания с лигандами меняются под действием множества факторов. Поэтому простое определение константы связывания или количества рецепторов в клетках крови не позволяет однозначно трактовать результаты с точки зрения медицины.

Диссертационная работа О.Ю. Агаповой «Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией» является научным исследованием врача-клинициста, который пытается использовать модифицированный радиолигандный метод анализа для практического здравоохранения. В целом, такую работу следует оценивать врачам-ученым профильных специальностей. Тем не менее, в этой работе есть весьма существенная часть, связанная с новой модификацией радиолигандного анализа, и настоящая рецензия касается в первую очередь этой «радиолигандной части» работы и не затрагивает медицинские аспекты данного исследования.

Основная новация представленной работы заключается в предложении автора описывать адренорецепторную систему лимфоцитов понятием «активность адренорецепторов» вместо классических молекулярных представлений: константа связывания лиганда и количество рецепторов на поверхности клетки. Автор вводит понятие «активность адренорецепторов» - некий интегральный параметр, определяющийся количеством, сродством и доступностью рецепторов для связывания специфическим лигандом, т.е. способность рецептора связывать определяемое количество меченого лиганда в строго определенных условиях. Такая новая концепция радиолигандного анализа позволяет проводить сравнение различных образцов без определения констант связывания или количества (плотности) рецепторов. В работе автору удалось проанализировать около 300 образцов и получить очень интересные результаты.

Модификация радиолигандного анализа, предложенная автором, хорошо отработана методически и фактически доведена до стадии лабораторной методики.

Определены оптимальные параметры реакционной смеси: количество клеток в образце, концентрации лигандов и радиоактивного изотопа, оптимизированы условия отмывки и измерения образцов. Показано, что специфичность связывания зависит от доли живых клеток на момент проведения анализа, при этом выбран критерий достоверности результатов, позволяющий отсеивать образцы с высоким содержанием мертвых клеток и следовательно высоким неспецифическим связыванием.

В работе убедительно показано, что активность β_2 -адренорецепторов лимфоцитов человека колеблется в очень широком диапазоне и зависит от внешних факторов. Это хорошо согласуется с литературными источниками, т.к. у различных авторов данные по характеристикам β_2 -адренорецепторов человека различаются иногда в 10 и более раз. Исследование влияния сальбутамола на активность β_2 -адренорецепторов показало возможность прямой детекции изменений адренорецепторной активности клеток после ингаляции β_2 -агонистом.

Следует отметить, что предложенная автором методика анализа не измеряет количество адренорецепторов на поверхности клетки, а фактически позволяет количественно оценить функцию β_2 -адренорецепторов. Учитывая динамичность адренорецепторной системы человека, ее изменчивость под действием различных внешних факторов, а также труднодоступность и ограниченность материала для исследований, предложенная автором новация выглядит логичным и весьма удачным решением проблемы применения радиолигандного анализа в медицине.

Радиолигандная часть диссертационной работы О.Ю.Агаповой выполнена грамотно, квалифицировано и выводы, сделанные на основе этой части работы, не вызывают сомнений.

Считаю, что работа О.Ю.Агаповой заслуживает высокой положительной оценки.

Заведующий лабораторией лиганд-рецепторных взаимодействий
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук,
доктор химических наук
Кашеверов Игорь Евгеньевич



117997, РФ, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
Тел.: +7 (495) 335-01-00
iekash@mx.ibch.ru

02.12.2016г

Подпись доктора химических наук И.Е. Кашеверова
Заверяю
Ученый секретарь ИБХ РАН, д.ф.-м.н. Олейников В.А.



Гербовая печать