

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Агаповой Ольги Юрьевна на тему «Характеристика активности  $\beta$ -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология

**Актуальность** темы диссертационного исследования. В настоящее время отмечается высокая распространенность кардиореспираторной патологии. Хорошо известны применяемые группы препаратов при бронхобструктивных и сердечно-сосудистых заболеваниях.  $\beta_2$ -адреномиметики различной продолжительности действия являются основными симптоматическими препаратами, использующимися при такой бронхобструктивной патологии, как бронхиальная астма. В тоже время не вызывает сомнений эффективность применения  $\beta_1$ -адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако препараты данных фармакологических групп оказывают противоположное действие на одни и те же рецепторы, поэтому их одновременное применение у пациентов с кардиореспираторной патологией может привести к развитию нежелательных эффектов со стороны как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной систем. Оценить влияние препаратов в настоящее время возможно практически на всех уровнях воздействия, в том числе и на receptorном. Применение же в клинической практике большинства методов оценки receptorной передачи в клетке невозможно. При этом такая оценка необходима для своевременного выявления развития нежелательных реакций на применение лекарственных препаратов, для повышения эффективности и безопасности применяемой терапии. Таким образом, изучение характеристики активности  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с бронхиальной

---

астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией под влиянием специфических агонистов и антагонистов является актуальной задачей.

**Целью работы** явилось изучить активность  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией под действием препаратов, взаимодействующих с  $\beta$ -адренорецепторами.

**Научная новизна** заключается в том, что разработан новый модифицированный радиолигандный метод, который можно применять у пациентов в реальной клинической практике. Метод позволяет оценить суммарную характеристику состояния  $\beta$ -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов периферической крови - характеристику возможности рецептора связаться с селективным лигандом в стандартных условиях (активность связывания  $\beta$ -адренорецепторов). Используя данный метод имеется возможность оценить динамику изменения активности связывания  $\beta$ -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов периферической крови на фоне применения специфических агонистов и антагонистов  $\beta$ -адренорецепторов, что ранее было невозможно в клинике. Показано, что основным является профиль динамики активности связывания  $\beta$ -адренорецепторов, а не абсолютные значения определяемого параметра. Установлены изменения данного параметра у здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией под действием селективных  $\beta_2$ -агонистов и  $\beta_1$ -адреноблокаторов. Показано, что у здоровых добровольцев и пациентов с кардиореспираторной патологией под влиянием  $\beta_2$ -агониста отмечается различный профиль изменения активности  $\beta$ -адренорецепторов. Установлено, что изменение активности связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов также зависит от наличия в терапии селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора и его дозы. Определена корреляционная связь параметров компьютерной спирометрии, эозинофильного воспаления и активности

---

связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов со стабильным течением бронхиальной астмы с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

**Достоверность результатов и основных выводов** подтверждается достаточным объемом исследования. Метод отрабатывался и у здоровых добровольцев, и на лимфоцитах пациентов с кардиореспираторной патологией. Апробация модифицированного метода проводилась у 18 здоровых добровольцев и 36 пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией. Все исследования проводились в триплетах. Пациенты обследовались современными клинико-диагностическими методами. Использовались современные методы статистической обработки материала.

**Практическая значимость работы.** Показана возможность оценки воздействия на рецепторные структуры специфических агонистов и блокаторов в клинической практике. Определение профиля изменения активности связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов под влиянием  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -специфических лигандов в перспективе позволит выявить больных с сочетанной бронхобструктивной и сердечно-сосудистой патологией с более высоким риском развития нежелательных явлений как на фоне применения  $\beta_1$ -адреноблокаторов, так и  $\beta_2$ -агонистов.

**Содержание работы** соответствует поставленным задачам. Диссертационное исследование выполнено по традиционному плану. Диссертация написана на 188 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, собственных результатов, главы обсуждения, заключения, выводов и практической значимости работы. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 40

---

рисунками. Библиографический указатель содержит 45 отечественных и 234 – зарубежных авторов.

*Обзор литературы* достаточно полно отражает состояние изучаемой проблемы и содержит анализ отечественных и зарубежных источников. Показана высокая распространенность бронхобструктивных заболеваний, артериальной гипертонии и сочетанной патологии. Определена роль адренорецепторного звена в патогенезе данных заболеваний и изменения данного звена при наличии патологии легких и сердечно-сосудистой систем. Представлены литературные данные проведенных ранее исследований по оценки изменения параметров  $\beta$ -адренорецепторов под влиянием различных групп препаратов, применяющихся при кардиореспираторной патологии за достаточно большой промежуток времени. Описаны возможные методы оценки  $\beta$ -адренорецепторного звена на различных этапах рецепторной передачи. Значительный объем литературных источников, представленных в обзоре, свидетельствует о достаточно полной аналитической оценке автором изучаемой тематики.

Глава *Материалы и методы* достаточно полно отражает проведенные этапы исследования. Описана структура каждого этапа, в том числе и экспериментальных исследований, проводимых в работе. При описании третьего этапа дана подробная клиническая характеристика включенных здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой. Дано подробное описание всех проведенных инструментальных и лабораторных исследований. Примененные автором методы исследования достаточно современны, информативны и соответствуют поставленным задачам.

Глава *Результаты исследования* представлена разделами, включающими разработку метода, возможности модифицированного метода в экспериментальных условиях, апробация метода у здоровых добровольцев и у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией. Первый подраздел подробно описывает этапы проведения отработки метода, определение условий реакции, выбор лигандов и их определение их

---

концентрации. Использование трансфицированных клеток показало возможность определение активности связывания не только  $\beta_2$ , но и  $\beta_1$ -адренорецепторов и показана специфичность разработанной модифицированной методики. Клиническая апробация модифицированного метода проводилась на фоне применения как  $\beta_2$ -агониста короткого действия, так и на фоне однократно назначаемого селективного  $\beta_1$ -блокатора. Использование модифицированного метода у здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией показала разнонаправленную динамику на фоне применения  $\beta_2$ -агониста у данных обследованных групп. Показано, что профиль динамики связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов зависит наличия в терапии и от дозы однократно назначаемого селективного  $\beta_1$ -блокатора у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией. Последующий подраздел представляет данные оценки параметров воспалительного процесса. Проведено определение уровня NO в выдыхаемом воздухе, а также показателей системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, эозинофильный катионный белок, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) у пациентов и здоровых добровольцев. Показано различие между здоровыми добровольцами и пациентами только по параметру NO в выдыхаемом воздухе. Также проведена оценка взаимосвязи между оцененными параметрами в исследовании (данные спирометрии, лабораторных исследований) и активностью связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов. Определена взаимосвязь между параметрами спирометрии и активностью связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов, определяемой модифицированным методом, что показывает взаимосвязь между исследованием легких и оценкой  $\beta_2$ -адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови. Также отмечается взаимосвязь между параметрами эозинофильного воспаления, данными спирометрии и активностью связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Глава *Обсуждения результатов* представляет сопоставление имеющихся знаний в области рецепторных изменений и взаимодействий у

здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой или артериальной гипертонией и полученными результатами проведенного исследования.

В Заключении нашли отражение все разделы научного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и согласуются с задачами исследования.

**Автореферат** содержит основные положения диссертации и дает полное представление о работе. Основные результаты диссертации опубликованы в 25 работах, в том числе в 7 журналах, рецензируемых ВАК:

1. Зыков, К.А. Ингаляционные бета-агонисты и М-холинолитики при бронхиальной астме с позиций рецепторных взаимодействий / К.А. Зыков, О.Ю. Аганова // Трудный пациент. - 2011. - № 11. - С.16-20.
2. Артериальная гипертония и бронхобструктивная патология – особенности клинической картины / Л.Г. Ратова, К.А. Зыков, Ю.А. Долгунцева, О.Ю. Аганова и др. // Системные гипертензии. – 2012. - т.9. - №1. - С.54-58.
3. Немедикаментозные методы лечения пациентов с артериальной гипертензией и бронхобструктивной патологией / К.А. Зыков, Л.Г. Ратова, О.Ю. Аганова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. - 2012. – т. 13. – №3. - С.54-58.
4. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? / Б.М. Назаров, К.А. Зыков, Л.Г. Ратова, О.Ю. Аганова и др. // Системные гипертензии. - 2013. - № 2. - С.69-74.
5. Эффективность и безопасность применения селективного бета-блокатора (бисопролола) у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхобструктивными заболеваниями / Б.М. Назаров, О.Ю. Аганова, Ю.А. Долгунцева и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. - №4. – С.30-34.

6. Радиолигандный метод оценки рецепторной активности бета-адренорецепторов Т-лимфоцитов человека / О.Ю. Аганова, Ю.С. Скоблов, К.А. Зыков и др. // Биоорганическая химия. – 2015. – Т.41. - №5. – С.592-598.
7. Безопасность применения  $\beta$ -адреномиметиков разной длительности действия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с бронхобструктивными заболеваниями / Ю.А. Долгунцева, О.Ю. Аганова, К.А. Зыков и др. // Системные гипертензии. – 2015. - № 1. – С.65-69.

Получено положительное решение Евразийской патентной организации о выдаче евразийского патента «Радиолигандный способ количественной оценки рецепторной активности  $\beta$ -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов человека» от 04.07.2016г. по заявке № 201500560/28 от 22.06.2015г. Материалы диссертации представлены на международных конференциях и конгрессах, в том числе 7 устных докладов.

#### **Замечания по диссертационной работе.**

Некоторые сомнения вызывает название диссертационной работы. Слишком общая формулировка кардиологической составляющей диагноза пациентов – «...пациенты с сочетанной сердечно-сосудистой патологией». При этом основная патология включенных пациентов – это наличие артериальной гипертонии.

При описании полученных результатов модифицированного радиолигандного метода автор использует формулировку «изменение профиля динамики», что является достаточно сложным для понимания словосочетанием и, в дальнейшем, необходимо переформулировать исследуемый параметр.

В главе Результаты желательно сделать промежуточный вывод в отношении разнонаправленного характера изменений активности связывания  $\beta_2$ -адренорецепторов у пациентов с кардиореспираторной патологией на фоне применения селективного  $\beta_1$ -адреноблокатора.

В таблице 1 автореферата не указана форма ИБС: стенокардия.

Для лучшего текста диссертационной работы необходимо упростить некоторые формулировки, а также стилистические формулировки, такие как «не просто», «в целом».

Замечания по диссертационному исследованию О.Ю. Агаповой не являются принципиальными.

## **Заключение**

Диссертация Агаповой Ольги Юрьевны «Характеристика активности  $\beta$ -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией» выполнена на современном методическом уровне, является актуальной, имеет научную новизну и практическую ценность, заслуживает положительной оценки и является научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача определения характеристики активности  $\beta$ -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Полученные автором результаты свидетельствуют о возможности применения разработанного модифицированного радиолигандного метода в клинической практике у пациентов с кардиореспираторной патологией.

Таким образом, диссертационная работа О.Ю. Агаповой «Характеристика активности  $\beta$ -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией» по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней,

утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а сам автор, Агапова Ольга Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения профпатологии и  
врачебно-трудовой экспертизы

Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимиরского»

доктор медицинских наук

Тернигорев Станислав Анатольевич

Почтовый адрес: 129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: smith42@yandex.ru

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

*18.11.16.*

Подпись д.м.н. Тернигорева С.А. удостоверяю

Ученый секретарь

Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский

клинический институт им. М.Ф. Владимирического»

кандидат медицинских наук

Куликов Дмитрий Александрович

