



федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Самарский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России)

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099
тел.: (846) 332-16-34, факс: (846) 333-29-76
E-mail: info@samsmu.ru
ОГРН 1026301426348
ИНН 6317002858

16.11.2016г. № 1230/01-37-3202

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Г.П. Котельников

«16» 11 2016 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Агаповой Ольги Юрьевны на тему «Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Агаповой О.Ю. выполнено на актуальную тему, так как посвящено изучению влияния лекарственных препаратов на характеристики рецепторного аппарата у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые и респираторные заболевания имеют общие факторы риска, схожие патогенетические особенности развития и наличие у пациента кардиореспираторной патологии является не просто сочетанием двух самостоятельных патологических процессов, а приводит к суммированию

клинических проявлений, отягощающих течение друг друга. Кроме того, препараты, используемые в терапии одного из заболеваний, могут вызывать появление нежелательных воздействий со стороны сочетанной патологии, как сердечно-сосудистой, так и бронхо-легочной систем.

Основной трудностью в подборе безопасной терапии у данной группы пациентов является назначений β -адреномиметиков и β -агонистов, которые оказывают противоположное воздействие на одни и те же β -адренорецепторы. К настоящему времени исследования β -адренорецепторов проводились в основном у пациентов с отдельными нозологиями, такими как бронхиальная астма или артериальная гипертензия. Имеются ограниченные данные по применению β -агонистов и β -блокаторов у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхо-обструктивной патологией, объясненной на основании взаимодействия на уровне рецепторов.

Имеющимися в настоящее время методами оценки рецепторов установить изменения адренорецепторов в реальной клинической практике невозможно. Поэтому разработка метода, позволяющего оценить функциональную активность адренорецепторов, которая зависит от их экспрессии и аффинности, позволит более глубоко понять патогенез кардиореспираторной патологии и разработать на этой основе оптимизированные подходы к лечению пациентов.

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

Дизайн диссертационного исследования Агаповой Ольги Юрьевны отличается последовательностью. Четко определена цель, в соответствии с которой сформулированы 5 задач. В качестве цели исследования автор определила изучение активности β -адренорецепторов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией под воздействием препаратов, взаимодействующих с β -адренорецепторами. Для

решения поставленных задач автором разработан модифицированный радиолигандный метод, применимый в клинической практике, позволяющий определить активность связывания β -адренорецепторов на клетках периферической крови. В процессе работы было проведено экспериментальное исследование – применение модифицированного радиолигандного метода на культуре трансфицированных клеток с синтезированным β -адренорецепторами на поверхности - что позволило подтвердить специфичность разработанного метода.

Оценена активность связывания β -адренорецепторов у здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Проведена сравнительная оценка профилей динамики у указанных групп. Определен уровень маркеров воспаления у больных с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Выявлена взаимосвязь параметров воспалительного процесса, функциональных показателей и данных модифицированного радионуклидного исследования.

Проведенные исследования позволили автору сформулировать 6 выводов, полностью соответствующих поставленным задачам и отражающих суть научной работы. Большой объем изученного материала, современный уровень статистической обработки полученных данных и их корректная оценка, проведенная автором, позволяют говорить о высоком методическом уровне работы и сделать заключение об обоснованности научных выводов, положений и рекомендаций. Личное участие автора на всех этапах исследования не вызывает сомнения.

Достоверность и научная новизна

Результаты диссертационного исследования имеют высокую степень достоверности, что подтверждает полнотой и объемом проведенных исследований. Разработан модифицированный радиолигандный метод,

который отработывался на 30 включенных здоровых добровольцах и пациентах с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией. Методические параметры и возможность определения специфично и селективно определять активность связывания β -адренорецепторов показана при проведении экспериментальной части работы с использованием трансфицированных клеток, экспрессирующих β_1 и β_2 -адренорецепторы.

Клиническое применение модифицированного радиолигандного метода проводилось у 18 здоровых добровольцев и 36 пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Объем проведенного исследования достаточен для кандидатской диссертации.

Диссертационное исследование Агаповой О.Ю. обладает научной новизной. Автором разработан модифицированный радиолигандный метод, применимый в клинической практике, определения активности связывания β -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов периферической крови.

Введен новый параметр – активность связывания β -адренорецепторов, являющаяся характеристикой возможности рецептора связаться с селективным лигандом в стандартных условиях. Впервые оценен профиль динамики активности связывания β -адренорецепторов у здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией под влиянием препаратов, воздействующих на β -адренорецепторы и отмечена противоположная направленность этих изменений.

Определено влияние применяемой терапии, факторов риска на профиль изменений введенного параметра. Также отмечена взаимосвязь между активностью β -адренорецепторов с показателями компьютерной спирометрии и маркерами воспаления, причем, отмечено изменение активности рецепторного звена на фоне изменения активности эозинофильного и нейтрофильного воспаления у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Агаповой О.Ю. построена по традиционному плану: изложена на 188 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных результатов, обсуждения результатов, заключения, выводов, практического применения и списка литературы.

Во введении автором четко сформулирована цель научного исследования. Поставленные задачи логичны, соответствуют цели, а их решение отражено в полученных результатах. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость, которые логичны, взаимосвязаны между собой и решают поставленную цель и задачи исследования.

В обзоре литературы проведен анализ 279 публикаций отечественных и зарубежных авторов и отражено состояние проблемы эффективной и безопасной терапии пациентов с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией. Также широко представлены изменения, происходящие на рецепторном уровне у пациентов с наличием бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, в том числе и влияние групп лекарственных препаратов на изменение рецепторного ответа.

Проведен анализ и сравнение методов оценки β -адренорецепторного звена в экспериментальных и клинических исследованиях. Показана необходимость создания нового метода оценки β -рецепторных изменений в клинической практике, в том числе и под действием препаратов, влияющих на β -адренорецепторы.

В главе материалы и методы достаточно полно описаны этапы исследования. Четко сформулированы критерии включения и исключения пациентов и здоровых добровольцев в исследование. Приведены понятный дизайн и схема исследования. Подробно представлены инструментально-лабораторные методы исследования, применяющиеся в проведенной работе.

Поэтапно расписан модифицированный метод радиолигандного анализа. Дана характеристика включенных здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией.

Результаты исследования представлены 7-ю подразделами. Первый описывает процесс отработки модифицированного метода. Подробно описана отработка параметров метода, условия реакции, возможности хранения клеток. Определен новый параметр – активность связывания β -адренорецепторов - характеристика возможности рецептора связаться с селективным лигандом при определенных условиях.

Второй подраздел посвящен верификации специфичности методики – второй этап исследования. Проводилась отработка модифицированного метода на культуре клеток. Использовались клеточные линии, экспрессирующие β_1 - (ARG6) и β_2 -адренорецепторы (A2R9), что позволило определить концентрацию β_1 -селективного лиганда и оценить специфичность модифицированного метода. В третьем подразделе представлены данные обследования группы здоровых добровольцев, в том числе и результаты динамики активности связывания β -адренорецепторов.

Отмечено влияние курения на изменение профиля динамики активности связывания. Четвертый раздел посвящён результатам исследования пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией на фоне применения β_2 -агониста короткого действия. Представлено клиническое обследование пациентов, в том числе и дана характеристика распределенных групп на основании полученных результатов изменения динамики активности связывания β -адренорецепторов.

Определено влияние β_1 -адреноблокаторов на изменение динамики активности связывания β_2 -адренорецепторов. Пятый подраздел описывает результаты исследования у пациентов на фоне однократного применения селективного β_1 -адреноблокатора. Демонстрируется отсутствие спирометрических изменений на фоне однократной дозы селективно β_1 -адреноблокатора в целом по группе, а также оценивается динамика активности

связывания β -адренорецепторов как на фоне низких, так и средних доз бисопролола.

Шестой подраздел посвящен оценке параметров воспалительного процесса у здоровых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией. Проведено сравнение уровня NO в выдыхаемом воздухе, а также показателей системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, эозинофильный катионный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) у пациентов и здоровых добровольцев. В седьмом разделе излагаются результаты корреляционного анализа между активностью связывания β_2 -адренорецепторов, показателями функции внешнего дыхания и параметрами воспалительного процесса.

Показано наличие достоверных связей между показателями спирометрии и активностью связывания β_2 -адренорецепторов, определяемой модифицированным радиолигандным методом, что показывает взаимосвязь между исследованием легких и оценкой β_2 -адренорецепторов Т-лимфоцитов периферической крови. Также отмечается взаимосвязь между параметрами эозинофильного воспаления и данными спирометрии, направленность которой зависит от наличия в терапии у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией селективного β_1 -адреноблокатора (прямая у пациентов с бронхиальной астмой и артериальной гипертонией, имеющих в терапии селективный β_1 -адреноблокатор и обратная – у пациентов без терапии селективным β_1 -адреноблокатором).

В главе обсуждения результатов представлены сопоставление полученных результатов исследования в сравнении с литературными источниками, посвященных данной проблеме. Представлены перспективы возможного использования данного метода. В заключении изложена суть проведенного научного исследования с основными результатами работы.

Сформулированные автором выводы вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам, что привело к достижению цели исследования.

Практические рекомендации основаны на результатах выполненной научной работы. Важную научно-практическую ценность имеет разработанный и внедренный в практику лаборатории пульмонологии отдела клинической медицины НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова модифицированный метод оценки активности связывания β -адренорецепторов.

Диссертация хорошо иллюстрирована и включает 43 таблицы, 40 рисунков и клинический пример. Библиографический указатель содержит 279 источников, из них 45 отечественных и 234 зарубежных.

Материалы диссертации представлены в открытой печати, докладывались на конференциях международного и всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 7 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено положительное решение ЕАПО о выдаче евразийского патента «Радиолигандный способ количественной оценки рецепторной активности β -адренорецепторов на поверхности Т-лимфоцитов человека» от 04.07.2016г. по заявке № 201500560/28 от 22.06.2015 г.

Значимость полученных автором диссертации результатов для пульмонологии

Результаты, полученные автором в диссертационной работе «Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией», имеют важное значение для пульмонологии. Особый интерес представляет оценка динамики введенного нового параметра – активности связывания β -адренорецепторов у пациентов с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией.

Применение разработанного радиолигандного метода оценки динамики рецепторной активности клеток позволит более полно оценить патогенез

кардиореспираторной патологии, механизмы действия препаратов, воздействующих на β -адренорецепторы (β -агонисты и β -адреноблокаторы), особенности их взаимодействия при одновременном назначении, и использовать эти данные для выявления пациентов с высоким риском развития побочных эффектов от назначаемой терапии и, возможно, осуществлять персонализацию лекарственной терапии у пациентов данного профиля.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенные автором рекомендации по оценке воздействию лекарственных препаратов на рецепторные структуры целесообразно применять в крупных специализированных учреждениях пульмонологического профиля. При этом использование данного метода в клинической практике возможно после его валидации в широкомасштабных исследованиях. Определение профиля изменения активности связывания β_2 -адренорецепторов под влиянием препаратов, воздействующих на β -адренорецепторы в перспективе возможно для выявления больных с сочетанной бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологией с более высоким риском развития нежелательных явлений как на фоне применения β_1 -адреноблокаторов, так и β_2 -агонистов.

Итоговые материалы диссертационного исследования могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятиях в учреждениях высшего профессионального медицинского образования, а также учитываться при проведении дальнейших клинических исследованиях у пациентов с сочетанной патологией.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию О.Ю. Агаповой нет.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и оформлен в соответствии с существующими требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Агаповой Ольги Юрьевны на тему: «Характеристика активности β -адренорецепторов при применении специфических агонистов и антагонистов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – Пульмонология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической задачи – изучение активности β -адренорецепторов у пациентов с бронхиальной астмой с сочетанной сердечно-сосудистой патологией под действием препаратов, взаимодействующих с β -адренорецепторами, имеющая существенное значение для пульмонологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Агаповой О.Ю. соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Согласны на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки № 662 от 01.06.2015 года), необходимых для работы

