федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«Астраханский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России)
ОГРН 1023000857285
ИНН 3015010536
ул. Бакинская, 121, г. Астрахань, 414000
тел. (8512) 66-94-80
сайт: astgmu.ru
e-mail: post@astgmu.ru

от 10072026 № 01-04/3119
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора д. м. н., доцент
Поройский Сергей Викторович
_____
«10» июля 2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Акопова Константина Олеговича на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Акопова Константина Олеговича посвящена актуальной проблеме современного акушерства – оптимизации токолитической терапии у беременных с угрозой преждевременных родов. Преждевременные роды остаются одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире, а существующие подходы к токолитической терапии характеризуются вариабельностью эффективности и безопасности. Нифедипин, являясь препаратом первой линии, демонстрирует значительную межиндивидуальную вариабельность ответа, что может быть связано с генетическими особенностями метаболизма (гены *CYP3A5*) и транспорта (гена *ABCB1*). В этой связи исследование, направленное на

выявление фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности нифедипина, представляется крайне своевременным и значимым для развития персонализированного подхода в акушерстве и клинической фармакологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование выполнено в рамках основных направлений научно-исследовательской работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и соответствует приоритетным направлениям развития здравоохранения Российской Федерации, включая внедрение персонализированных подходов к фармакотерапии, снижение материнской и младенческой смертности, а также повышение эффективности и безопасности лекарственных средств в клинической

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что впервые в российской популяции проведено комплексное клинико-фармакогенетическое исследование, оценивающее роль полиморфизмов генов *CYP3A5* (rs776746) и *ABCB1* (rs1128503, rs2032582, rs1045642) в эффективности и безопасности токолитической терапии нифедипином у беременных с угрозой преждевременных родов.

В работе впервые для российской популяции определены частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у беременных с угрозой прерывания. Установлено, что подобранная терапевтическая доза нифедипина ассоциирована с полиморфизмом G2677T гена *ABCB1*: у носителей генотипов *2677 GT/TT* средняя доза препарата была достоверно ниже, чем у носителей генотипа 2677 GG. Важным результатом является выявление ассоциации генотипов 1236 CC и 2677 GG гена *ABCB1* у матери со сниженными показателями состояния новорожденных по шкале Апгар, что указывает на

возможное влияние фармакогенетических факторов на перинатальные исходы.

Практическая ценность работы заключается в обосновании персонализированного подхода к дозированию нифедипина с учётом генотипа пациента по генам *ABCB1*. Полученные данные открывают перспективы для разработки алгоритмов индивидуализации токолитической терапии, что может способствовать повышению её эффективности и безопасности, улучшению перинатальных исходов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость заключается в углублении знаний о молекулярно-генетических механизмах, определяющих индивидуальный ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов, и в понимании роли полиморфизмов генов ABCB1 и CYP3A5 в патогенезе угрозы преждевременных родов. Практическая ценность работы состоит в обосновании целесообразности определения полиморфизмов G2677T и C1236T гена ABCB1 перед назначением нифедипина с целью прогнозирования эффективной и безопасной дозы. Автором предложены конкретные практические рекомендации: на этапе планирования беременности у женщин группы высокого риска целесообразно проводить генотипирование по локусам 2677 G>T/A и 1236 C>T гена ABCB1, а при проведении поддерживающего токолиза выбирать режим дозирования с учётом результатов генетического тестирования.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал на всех этапах выполнения работы: провёл обзор научной литературы, определил цель и задачи, сформировал дизайн исследования. Самостоятельно осуществлял набор клинического материала, мониторинг и медицинское сопровождение пациенток в амбулаторных

условиях и во время родов. Автор активно участвовал в проведении фармакогенетического тестирования, включая забор материала и выделение ДНК из венозной крови. Самостоятельно выполнил статистическую обработку клинических и генетических данных, сформулировал выводы и разработал практические рекомендации. Основные научные результаты опубликованы автором и представлены в виде докладов на научно-практических конференциях.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования целесообразно внедрить в практику акушерских стационаров и перинатальных центров (в частности, Клиники акушерства и гинекологии Сеченовского центра материнства и детства) для персонализированного подбора дозы нифедипина при поддерживающем токолизе. Полученные данные могут быть использованы при актуализации клинических рекомендаций по ведению беременных с угрозой преждевременных родов. Научным коллективам кафедр клинической фармакологии и акушерства рекомендуется продолжить исследования в направлении валидации разработанных фармакогенетических маркеров на более крупных выборках и изучения дополнительных генов-кандидатов.

Количество печатных работ

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus; 5 иных публикаций по результатам исследования; 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции. Количество и качество публикаций полностью отражают содержание диссертации и соответствуют критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 156 страницах, построена по традиционному плану, содержит введение, 3 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы из 275 источников (43 отечественных и 232 зарубежных), 20 таблиц и 10 рисунков. Обзор литературы исчерпывающе отражает современное состояние проблемы. Глава «Материалы и методы» содержит детальное описание дизайна проспективного исследования «случай-контроль», критериев включения/исключения, методов клинического, лабораторного и молекулярно-генетического анализа, а также методов статистической обработки. Результаты представлены наглядно и систематизированы. Раздел «Обсуждение» содержит взвешенную интерпретацию полученных результатов в контексте современных научных представлений. Выводы и практические рекомендации конкретны, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Работа имеет завершённый характер, все поставленные цели и задачи решены в полном объёме.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является чёткий дизайн исследования, репрезентативная выборка (96 пациенток основной группы и 87 – контрольной), корректное применение современных молекулярно-генетических и статистических методов. Важным достоинством является комплексный подход, сочетающий анализ клинико-анамнестических данных, фармакогенетического тестирования и перинатальных исходов. Принципиальных недостатков не выявлено. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям.

В целях наиболее полного раскрытия содержания диссертационной работы и научной позиции соискателя полагаем целесообразным, чтобы автор в ходе защиты представил ответы на следующий вопрос:

1. Учитывая, что генотипирование требует дополнительных затрат, считаете ли Вы, что рутинное определение полиморфизмов G2677T и C1236T гена *ABCB1* у всех беременных с угрозой преждевременных родов экономически оправдано? Или, возможно, есть категории пациенток (например, с ожирением или сопутствующей патологией), для которых такое тестирование наиболее целесообразно?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Акопова Константина Олеговича на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке персонализированных подходов к токолитической терапии на основе анализа генетических полиморфизмов, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии и клинической фармакологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Акопов Константин Олегович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и принят на совместном заседании проблемных комиссии ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России: « Акушерство, гинекология и перинатология» и «Фармакогенетические аспекты персонализированной медицины» (протокол № 6 от 03.07.2026г.)

Отзыв составлен:

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
_____ Синчихин Сергей Петрович

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
_____ Кантемирова Бэла Исмаиловна

«10» июля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
Телефон: +7 (8512) 66-94-80
email: post@astgmu.ru, web-сайт: https://astgmu.ru

Подписи заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Минздрава России