

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/087-2023

решение диссертационного совета от 30 июня 2023 года, протокол № 20

О присуждении Прокловой Гузель Фаритовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами» в виде рукописи по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 24 апреля 2023 (протокол № 9/2) диссертационным советом ДСУ 208.001.28, созданным при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 1199/Р от 05.10.2022).

Проклова Гузель Фаритовна 1 августа 1983 года рождения, в 2007г закончила ГОУ ВПО «Московскую медицинскую академию имени И. М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, лечебный факультет, была присуждена квалификация Врач по специальности «Лечебное дело».

Соискатель работает в должности старшего лаборанта на кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2016 года по настоящее время.

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Чилова Раиса Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сокова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

Тетрашвили Нана Картлосовна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий 2-м отделением акушерским патологией беременности

Савельева Марина Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт непрерывного профессионального образования, кафедра терапии, доцент.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором **Подзолковой Натальей Михайловной**, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и доктором медицинских наук, профессором, профессором РАН, академиком РАН **Сычевым Дмитрием Алексеевичем**, заведующим кафедрой фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России указали, что диссертационная работа Прокловой Гузель Фаритовны «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи – персонализированный подход для улучшения результатов токолитической терапии гексопреналином у беременных с угрожающими преждевременными родами в зависимости от полиморфизма гена ADRB2.

Диссертационная работа полностью 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 от 06.06.2022г.

№ 0692/P, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Проклова Г.Ф. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 8; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1. Авторский вклад – 50%. Объем научных изданий – 1,75 печ.л.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1) **Проклова Г.Ф.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Жукова Э.В., Акопов К.О. Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена ADRB2. // **Врач.** –2021. – Т. 32. № 9. – с. 42-44. [ВАК]
- 2) **Проклова Г.Ф.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Жукова Э.В., Акопов К.О., Побединская О.С. Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена ADRB2. // **Врач.** – 2021. –32(8). – с. 54-57. [ВАК]
- 3) **Проклова Г.Ф.**, Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Чилова Р.А., Жукова Э.В., Акопов К.О. Полиморфизм гена ADRB2 как предиктор преждевременных родов. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20. № 2. – с. 5-12. [Scopus].

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Бахтиярова Камиля Рафаэльевича, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института

клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) г.Москва;

Кузнецовой Ирины Всеволодовны, доктора медицинских наук, профессора, заместителя генерального директора по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+» г.Москва;

Зырянова Сергея Кенсариновича, доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» г.Москва;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации, сотрудники имеют публикации по тематике рассматриваемой диссертации в рецензируемых научных журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан персонализированный подход к токолитической терапии на основании носительства различных аллелей полиморфизма гена ADRB2 у женщин с угрожающими преждевременными родами.

предложен персонализированный подход к токолитической терапии, который учитывает не только возраст, этническую принадлежность, клинико-анамнестические данные, но и варианты молекулярных путей метаболизма лекарственных средств;

доказано, что носительство аллеля 16Gly, а также генотип 16Gly/Gly ассоциированы с повышенной угрозой преждевременных родов,

тогда как носительство аллеля 16Arg, выступает протективным фактором, связанным со сниженной угрозой преждевременных родов;

введено понятие, что тестирование на полиморфизм гена ADRB2 может стать инструментом профилактики угрозы преждевременных родов, частоты госпитализации и временем пребывания в стационаре.

Теоретическая значимость диссертационного исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о токолитической терапии гексопреналина у носительниц аллеля 16Arg

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс методов исследования фармакогенетическое тестирование и сбор клинико-анамнестических данных.

изложена идея для персонализированный подход к ведению беременных и выбору токолитической терапии на основе полиморфизма гена ADRB2;

раскрыто влияние носительства аллелей 16 Arg и 16 Gly гена ADRB2 на увеличение вероятности преждевременных родов;

изучено частота встречаемости аллелей 16 Arg и 16 Gly гена ADRB2 в группе женщин с нормально протекающей беременностью и в группе женщин с преждевременными родами;

проведена модернизация подхода к токолитической терапии гексопреналином в зависимости от полиморфизма гена ADRB2;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны рекомендации по ведению пациенток с угрожающими преждевременными родами и *внедрены* в практическую деятельность акушерского отделения Клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф.Снегирева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет; материалы исследования используются в

учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

определены перспективы практического использования персонализированного подхода к токолитической терапии бета2-адреномиметиком у женщин с преждевременными родами в медицинских организациях акушерского профиля;

создана модель на оценке клинико-anamnestических данных в сочетании с фармакогенетическим тестированием гена *ADRB2*, позволяет не только выявлять женщин с большей или меньшей предрасположенностью к преждевременным родам, но и женщин, у которых гексопреналин может оказаться более эффективным токолитиком.

представлены практические рекомендации по ведению пациенток с угрожающими преждевременными родами в зависимости от носительства аллеля полиморфизма гена *ADRB2*;

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на основании современных методов обследования: ультразвукового скрининга с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba-38A» (Япония), доплерометрии при помощи ультразвукового сканера «Aloka SSD-2000» кардиотокографии на аппаратах 8030A фирмы «Hewlett Packard» (США), МТ-801 фирмы «Тоити» (Япония) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000» (Россия), генотипирование методом ПЦР проводили на амплификаторе «Mastercycler» производства фирмы Эппендорф (Германия).

теория построена на основании результатов детального анализа литературных источников и согласуется с опубликованными данными по диагностике и лечению угрожающих преждевременных родов (Троханов О.В. 2017; Баев О.Р. 2017; Радзинский В.Е. 2014; Телепнева Г.П. 2020);

идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта по диагностике и лечению угрожающих преждевременных родов и изучению фармакогенетики β 2-адренорецепторов при токолитической терапии (Троханов О.В. 2017; Баев О.Р. 2017; Радзинский В.Е. 2014; Телепнева Г.П. 2020);

использовано сравнение авторских данных и общепринятых в мировом сообществе методов диагностики, лечения и профилактики угрожающих преждевременных родов гексопреналина (Landau R. et al., 2005) с последующей оценкой эффективности и безопасности в практике;

установлена качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в источниках по данной тематике, а именно варианты полиморфизма гена ADRB2, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различным риском спонтанных преждевременных родов и, возможно, с различной восприимчивостью организма к терапии препаратами β 2-адреномиметиков (Landau R. et al., 2002, 2005; Ozkur M. et al., 2002; Doh K. et al., 2004; Crider K. S. et al., 2005; Kunihiko D. et al., 2004; Ríos J. C. et al., 2008; Russell S. et al., 2011; Park J. Y. et al., 2014)

использованы специально разработанная тематическая карта и электронные таблицы MS Excel для внесения результатов наблюдения и обследования, а так же пакета программ SPSS Statistics 22 и онлайн-калькулятора Social Science Statistics для статистической обработки информации.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии автора на всех этапах диссертационного исследования, подготовке опубликованных научных работ и внедрении новых положений в практику. Автором выполнен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по исследуемой тематике. Автор самостоятельно проводил отбор пациентов для основной и контрольной группы, сбор анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных, осмотр пациенток, забор

материала для генетического исследования, токолитическую терапию женщин основной группы. Автор принял участие в интерпретации генетических результатов исследования 120 женщин основной и контрольной группы. Обсуждение результатов исследований проведено при участии научных руководителей и соавторов публикаций.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Проклова Гузель Фаритовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Проклова Гузель Фаритовна дала исчерпывающие ответы.

По результатам защиты диссертации на заседании 30 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за персонализированный подход к токолитической терапии бета2-адреномиметиком у женщин с преждевременными родами на основании фармакогенетического исследования полиморфизма гена ADRB2, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, присудить Прокловой Гузель Фаритовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (8 докторов медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3 доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека проголосовали: за присуждение ученой степени 17, против присуждения ученой степени – нет.

Председатель диссертационного совета

Академик РАН,

Доктор медицинских наук, профессор

А.Д. Макацария

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

В.И. Семиков

«01» июля 2023 года

