ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии им. Е.Н. Дормидонтова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Савельевой Марины Ивановны на диссертационную работу Акопова Константина Олеговича на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование Акопова К.О. посвящено одной из наиболее значимых и сложных проблем современного акушерства – преждевременным родам. Несмотря на достижения перинатальной медицины, частота преждевременных родов остается стабильно высокой, занимая лидирующие позиции в структуре неонатальной заболеваемости и смертности. Токолитическая терапия является ключевым компонентом в комплексе мер по пролонгированию беременности. Нифедипин, как блокатор «медленных» кальциевых каналов, широко применяется для этих целей, однако его эффективность и безопасность демонстрируют высокую межиндивидуальную вариабельность. Это обусловлено генетическими особенностями метаболизма препарата, в первую очередь, полиморфизмом генов ферментов системы цитохрома Р-450 (CYP3A5) и транспортных белков (ABCB1). В российской популяции беременных женщин подобные исследования до настоящего времени были единичными. Таким образом, работа, направленная на разработку персонализированных подходов к токолитической терапии нифедипином на основе фармакогенетического тестирования, является безусловно актуальной и имеет существенное значение для практического здравоохранения.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, являются вполне обоснованными. Они базируются

на достаточном объеме клинического материала (96 пациенток основной группы и 87 в контрольной), корректно поставленных задачах и использовании современных, высокоинформативных методов исследования. Автором применены адекватные методы статистической обработки данных (критерии χ^2, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, расчет отношения шансов и относительного риска), что подтверждает достоверность сформулированных закономерностей. Выводы логически вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным целям и задачам, а практические рекомендации являются следствием проведенного анализа и клинически обоснованы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов работы не вызывает сомнений. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, с применением валидированных методов молекулярно-генетического анализа (ПЦР в реальном времени), четкими критериями включения/невключения пациенток и корректной статистической обработкой. Основные положения работы прошли апробацию на научно-практических конференциях различного уровня и опубликованы в рецензируемых журналах.

Научная новизна заключается в том, что работа является первым комплексным исследованием в российской популяции беременных, в котором:

- впервые определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов CYP3A5 (6986A>G) и ABCB1 (3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T) у женщин с угрозой преждевременных родов;
- впервые установлены ассоциации между носительством определенных генотипов (ABCB1 1236CC и 2677GG) и состоянием новорожденных по шкале Апгар;
- впервые показана связь полиморфизма ABCB1 G2677T с подобранной дозой нифедипина, что является ключевым для персонализации терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы определяется тем, что она расширяет и углубляет существующие представления о патогенезе преждевременных родов, внося вклад в понимание роли генетических факторов, определяющих индивидуальный ответ на токолитическую терапию. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности полиморфизмов генов транспортеров в процессы, связанные с угрозой прерывания беременности.

Практическая значимость работы крайне высока. Автором предложен персонализированный подход к назначению нифедипина, который может быть реализован на этапе прегравидарной подготовки и в период гестации. Практические рекомендации по проведению генотипирования для

прогнозирования дозировочного режима и оценки риска неблагоприятных перинатальных исходов могут быть внедрены в работу перинатальных центров и женских консультаций.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема, цель и задачи диссертационной работы полностью соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология (п. 2 – изучение этиологии, патогенеза и разработка методов профилактики и терапии осложнений беременности; п. 4 – перинатология, оценка состояния плода и новорожденного) и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п. 10 – персонализированная фармакотерапия с учетом генетических особенностей).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России / Сеченовского Университета, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus. Основные положения работы доложены на международных и всероссийских научно-практических конференциях. Публикации в полной мере отражают содержание диссертационного исследования и соответствуют требованиям Положения о присуждении ученых степеней.

Краткая характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа имеет классическую структуру, изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 275 источников (43 отечественных и 232 зарубежных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками.

В автореферате представлены все ключевые разделы исследования. Глава «Материалы и методы» подробно описывает дизайн исследования, критерии включения/невключения и методики. Глава «Результаты» содержит последовательный анализ клинико-анамнестических данных, эффективности терапии и фармакогенетических ассоциаций. В «Заключении» проведен глубокий анализ полученных данных в контексте литературы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации структурирован и оформлен в соответствии с существующими требованиями. В нем полностью и адекватно отражены основные положения, научная новизна, практическая значимость, результаты исследования и выводы, представленные в диссертационной работе.

Принципиальных расхождений между содержанием автореферата и основными положениями диссертации не выявлено.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами работы являются:

- четкая методологическая база и корректный дизайн исследования;
- использование современных молекулярно-генетических и статистических методов;
- несомненная клиническая и практическая направленность полученных результатов;
- значительный объем клинического материала (183 пациентки).

Замечания и вопросы:

Принципиальных недостатков в работе не отмечено. В порядке дискуссии, основываясь на содержании автореферата, хотелось бы задать автору следующий вопрос:

Влияет ли выявленная ассоциация генотипов G2677T с подобранной дозой нифедипина на частоту нежелательных реакций или, наоборот, на недостаточную эффективность токолиза?

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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработка персонализированных подходов к токолитической терапии у беременных на основе анализа генетических полиморфизмов, имеющей существенное значение как для акушерства и гинекологии, так и для фармакологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов 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 № 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

профессор кафедры терапии им. Е.Н. Дормидонтова

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

_____ Марина Ивановна Савельева

Дата подписания отзыва: «10» сентября 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Савельевой М.И. заверяю

Секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

_____Мельникова Ирина Михайловна

«10» сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
mail: rector@ysmu.ru, ysmupriem@mail.ru. Телефон: + 7 (4852) 33-04-45

Подпись Савельевой М.И.
заверяю. Специалист по кадрам
10.09.2026г.