

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» Паниной Ольги Борисовны на диссертационную работу Пикуза Татьяны Владимировны на тему: «Значение полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин P, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире рождается около 8 млн детей с серьезными врожденными нарушениями. Врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из частых причин самопроизвольных абортов, мертворождений, и занимают значительную долю в структуре смертности и заболеваемости среди младенцев и детей в возрасте до 5 лет.

Не менее 2–3% всех ВПР связано с приемом ЛС, около 20% всех ВПР обусловлены генетическими факторами, однако в значительной части случаев (65–70%) природа ВПР остается все еще неизвестной.

Известно, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, их взаимодействия с факторами окружающей среды, среди которых ключевая роль отводится фолатному статусу матери в предгравидарном периоде и на ранних сроках беременности. В ряде исследований показано, что дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с риском формирования определенных ВПР, включая дефекты нервной трубки. Применение фолиевой

кислоты в предгравидарный период и во время беременности является методом выбора повышения фолатного статуса у женщин, планирующих беременность, с целью профилактики фолат-зависимых ВПР и других акушерских осложнений.

На протяжении последних десятилетий в литературе активно обсуждается роль транспортера лекарственных средств гликопротеина Р и его полиморфизмов не только в эффективности и безопасности субстратной фармакотерапии, но и в ассоциации носительства аллельных вариантов гена *ABCB1* и тератогенного риска для плода.

Это предопределяет актуальность предпринятого автором исследования по изучению полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, который активно участвует в репродуктивных процессах, в регуляции внутриклеточного уровня фолатов и поддержании нейропротективной функции гематоэнцефалического барьера, обладая доказанной фетопротективной функцией.

Экспериментальные данные показали, что функция гликопротеина Р в эндотелиоцитах ГЭБ в значительной степени зависит от дефицита фолатов. Значительное снижение экспрессии гликопротеина Р отмечено у мышей, нокаутных по гену протон-связанного фолатного транспортера, что свидетельствует о его участии в регуляции внутриклеточного уровня фолатов. Генетический полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, вносит определенный вклад в межиндивидуальную вариабельность концентрации его субстратов. Полагают, что тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия лекарственных средств на плод. Подобная генетическая предрасположенность, в первую очередь, стала предметом обсуждения в отношении противозипелитических препаратов, которые потенциально могут вызывать ВПР, но и других лекарственных средств.

Таким образом, проблема диагностики и профилактики ВПР остается актуальным вопросом в репродуктологии. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные, подтверждающие фетопротективную роль гликопротеина Р, его участие в репродуктивных процессах определяют актуальность данного исследования в российской популяции беременных женщин для прогнозирования риска развития врожденных фолат-зависимых пороков развития, возможно индуцированных приемом лекарственных препаратов, и их профилактики.

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

Автором проведен анализ значительного объема материала, что подтверждает надежность полученных данных и выводов. Примененные методы исследования полностью соответствуют современным стандартам диагностики в акушерстве и клинической фармакологии, и отвечают требованиям, предъявляемым к исследованиям данного уровня.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена достаточностью первичного материала (всего 250 беременных женщин, из которых в основную группу исследования вошли 87 беременных во II триместре беременности, соответствующие критериям включения/невключения проспективной части исследования; дополнительно были исследованы 80 беременных ретроспективно, как группа сравнения; группу контроля составили 83 практически здоровых русских женщин в те же сроки беременности).

Автор диссертации четко сформулировал цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, базируются на результатах, полученных в ходе корректно проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логично следуют из результатов работы, четко отражают поставленные задачи и подтверждены научными аргументами. Они имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Таким образом, автор убедительно доказал, что проведенное исследование соответствует современным требованиям медицинской науки.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В работе проведен достаточный объём клинического материала с применением современных методов диагностики у беременной плода/новорожденного, включая молекулярно-генетические, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В диссертационной работе Пикузы Т.В. впервые в российской популяции беременных проведено комплексное изучение клинико-анамнестических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития ВПР. Результаты генетических исследований позволили установить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у родильниц и новорожденных с фолат-зависимыми ВПР, как значимого маркера в формате генетического паспортирования беременных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выполненное Пикузой Т.В. диссертационное исследование обладает несомненной практической ценностью и научным потенциалом. В нем поставлена и решена научная проблема по оптимизации диагностики риска фолат-зависимых ВПР на основе генетического тестирования с целью дальнейшего изучения и подтверждения роли полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* в их развитии. Для снижения распространенности в популяции фолат-

зависимых ВПР автором обоснована необходимость повышения приверженности к применению фолиевой кислоты как до беременности, так и в перигравидарный период. Ввиду актуальности изучаемой проблемы, сформулированные автором выводы и практические рекомендации позволяют оптимизировать подходы к проведению рациональной фармакотерапии во время беременности и в предгравидарном периоде с учетом принадлежности назначаемых лекарственных средств к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина Р, принимая во внимание особенности функционирования данного транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 1 и 4 направлений исследований, и паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам 10 и 18 направлений исследований.

Диссертационная работа Пикуза Татьяны Владимировны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК

при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Пикуза Т.В. написаны по традиционному плану, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 214 публикаций отечественных (36) и зарубежных авторов (178). Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулирована цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности результатов, приведены сведения об апробации.

Первая глава содержит подробный анализ отечественной и зарубежной литературы, в ней освещены современные данные о роли гликопротеина Р и фолиевой кислоты в репродуктивных процессах. Литературный обзор четко структурирован, из тщательно проведенного анализа литературных источников (в основном они представлены публикациями зарубежных авторов) логично вытекает краткое резюме, в котором сформулированы неизученные вопросы проблемы и возможные пути их решения.

Во второй главе диссертации подробно и четко отражены материалы и методы: описан график проведения исследования; критерии включения/невключения и исключения; представлено содержание индивидуальной регистрационной карты, в которой подробно описана процедура сбора фармакологического анамнеза («респонденты»

лекарственных средств и фолиевой кислоты); описаны методы диагностики врожденных пороков развития и методы обследования новорожденных с диагнозом «Врожденный порок развития».

Диссертационное исследование представлено большим клиническим материалом (87 беременных и новорожденных основной группы; 83 здоровые беременные женщины, родившие детей без ВПР, в срок >37 недель, в качестве группы контроля и архивным материалом (80 амбулаторных карт и историй родов). Особо следует отметить, что фармакогенетическое тестирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* проведено в паре мать-ребёнок (всего 340 анализов), что подчеркивает особую практическую ценность полученных результатов.

В работе использован достаточный объем клинических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования беременной, плода/новорожденного. Для обработки полученных данных применены современные статистические методы. План обследования беременных, плода/новорожденного соответствует целям и задачам исследования. Первичная документация достоверна и корректна, что подтверждено актом проверки.

Третья глава «Результаты исследования и их обсуждение» включает результаты проспективного клинического исследования «случай – контроль» по изучению формирования фолат-зависимых ВПР на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств, а также результаты ретроспективного исследования (архивный материал Клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства) 80-ти пациенток, родивших детей с ВПР за период 2017–2021 гг.

Следует отметить четкий и логичный подход к представлению и анализу полученных данных.

Проведенный анализ позволил автору выявить клинико-анамнестические характеристики матерей, ассоциированные с риском рождения детей с ВПР – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

($p=0,04$) и паритет родов ($p=0,038$), множественные роды (третьи и более роды) ($p=0,0093$), тенденцию к большей частоте преждевременных родов среди женщин, родивших в настоящую беременность ребенка с ВПР, более частое родоразрешения путем кесарева сечения, самопроизвольные и искусственные аборт в анамнезе ($p<0,00001$). В исследовании была подтверждена роль сопутствующих заболеваний матери как фактора риска ВПР.

Автором подробно проанализированы структура и частота встречаемости фолат-зависимых и фолат-независимых ВПР у новорожденных в основной и в ретроспективной группах. На основании результатов ретроспективного исследования 80 пациенток, родивших детей с ВПР за 5-й период, автор работы приходит к важному выводу, что встречаемость ВПР составляет в среднем 1,58 % в год, что соответствует общестатистическим данным мировой литературы. Причем фолат-зависимые врожденные пороки развития встречаются в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые врожденные пороки развития (69% vs 31%). При этом установлено, что матери основной группы по сравнению с контрольной группой в периконцепционный период достоверно чаще принимали медикаментозное лечение, а также достоверно реже принимали фолиевую кислоту и мультивитамины в периконцепционный период. Эти результаты работы, несомненно, имеет практическое значение для акушеров-гинекологов, поскольку подтверждает обязательность применения фолатных добавок в предгравидарный период для женщин, планирующих беременность, и во время беременности для повышения фолатного статуса с целью профилактики фолат-зависимых ВПР и других акушерских осложнений согласно актуальным клиническим рекомендациям.

Проанализированы результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* у беременных, родивших детей с ВПР, и в контрольной группы. Заслуживает внимание результаты автора о том, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми врожденными пороками развития, наблюдалось значимое различие частот

генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*. Различия заключались в большей частоте гетерозигот *3435CT* и в меньшей частоте гомозигот *3435CC* и *3435TT* у матерей, родивших детей с фолат-независимыми врожденными пороками развития. При этом у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частоты генотипов полиморфизма rs1045642 значимо не различались.

Полученный результат predeterminedил предложенную автором рекомендацию по проведению генотипирования изученного полиморфизма гена *ABCB1* у беременных, как значимого маркера в формате генетического паспортирования.

Далее были проанализированы ассоциации носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием медикаментозного лечения в целом и отдельно приемом препаратов фолиевой кислоты. По результатам проведенных исследований выявлено, что ни медикаментозное лечение в целом, ни прием фолиевой кислоты в периконцепционный период не ассоциированы с полиморфизмом гена *ABCB1*.

По мнению автора, отсутствие ассоциации носительства полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием ЛС объясняется небольшой мощностью основной группы беременных, родивших детей с ВПР, в которой не представлялось возможным выделить группу, принимавших ЛС, являющихся субстратами гликопротеина Р.

В заключении подводятся итоги проведенного исследования. Выводы и практические рекомендации основаны на результатах исследования и направлены на улучшение диагностики и профилактики ВПР.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и соответствует требованиям ГОСТ. Автореферат написан по традиционному плану и в полной мере отражает основные результаты,

научные положения, выводы и практические результаты, хорошо иллюстрирован.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний и вопросов к содержательной, смысловой и иллюстративной составляющей текста автореферата и диссертационной работы Пикузы Татьяны Владимировны на тему: «Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств» нет.

Автору указаны технически устранимые недочеты.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пикузы Татьяны Владимировны на тему «Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по оптимизации диагностики и профилактики развития врожденных пороков развития у плода и новорожденных на основе генетического тестирования беременных по полиморфному маркер С3435Т гена *ABCB1*, имеющей существенное значение для репродуктивной медицины 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Пикуза Татьяна Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова

Панина Ольга Борисовна

« 27 » ноября 2025 г.

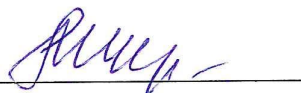


Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Паниной Ольги Борисовны «заверяю»

Ученый секретарь факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, доктор медицинских наук

Щербакова Лия Ниязовна

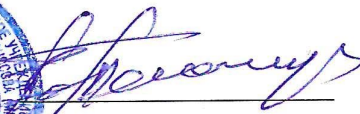
« 27 » ноября 2025 г.



Декан факультета фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова, академик РАН

Ткачук Всеволод Арсеньевич

« 27 » ноября 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», факультет фундаментальной медицины Адрес: Ломоносовский проспект, д.27, корп.1, Москва, 119991 Тел.: (495) 932-88-14, E-mail: info@fbm.msu.ru