УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ В.В. Тарасов

«19» января 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения совместного заседания учебно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Диссертация «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Акопов Константин Олегович, 1990 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил государственное образовательное учреждение

высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2013 году по специальности 31.05.01. Лечебное дело.

С 2019 г. прикреплен для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, без освоения программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, к кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1024/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

С 2018 г. работает в должности врача ультразвуковой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научные руководители:

Чилова Раиса Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

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

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства. Диссертационная работа направлена на решение актуальной задачи – поиск эффективных и безопасных консервативных терапевтических стратегий, а также расширение диагностических возможностей доступных диагностических методов, так как преждевременные роды остаются одной из главных проблем современного акушерства. Работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

На сегодняшний день преждевременные роды (ПР) остаются одной из главных проблем современного акушерства во всем мире, что обусловлено нерешенностью вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и рациональной фармакотерапии [Talati A.N., 2017; De Renzo G.C., 2017; Coler B.S., 2021; Gondane, P., 2024]. Частота преждевременных родов в разных странах варьирует от 4 до 16 %, их уровень практически не снижается [Leonard S.A., 2015; De Renzo G C, 2017; WHO, Preterm birth, 2023]. По данным ВОЗ, один миллион детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР, при этом выжившие дети подвергаются риску серьезных неонатальных осложнений и длительной инвалидности [Liu L., 2016; Perin J., 2022; WHO, Preterm birth, 2023; Ohuma E.O., 2023].

Для профилактики и лечения ПР одним из наиболее распространенных методов является применение токолитических лекарственных препаратов

(ТЛП) [The American College of Obstetricians and Gynecologists Management, 2016; WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022.].

Однако, токолитическая терапия не всегда успешна, как в приостановке угрозы и спонтанных ПР для пролонгирования беременности, так и в отношении перинатальных и неонатальных исходов [Серов В.Н., 2014; Преждевременные роды 2014; Sentilhes L., 2017; RCOG Green-top Guideline No. 1b., 2018; van Winden T., 2024]. Отсутствие абсолютного успеха от применения любого из доступных токолитических лекарственных препаратов подчеркивает отсутствие специфической, патогенетической доступной терапии [van Winden T., 2024].

Анализ современных международных рекомендаций по выбору токолитика демонстрирует, что блокатор «медленных» кальциевых каналов нифедипин, наряду с атозибаном, является токолитиком первой линии, учитывая удобный путь введения, благоприятный профиль переносимости и безопасности для матери и плода [WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022; КР ПР, 2024].

Однако, результаты мета-анализов, систематических обзоров, РКИ демонстрируют значительную вариабельность в профиле эффективности и безопасности нифедипина как токолитика [De Heus R. et al., 2009; Lamont C.D., et. al., 2016; van Winden T, 2024].

В литературе продолжаются дискуссии по оценке соблюдения акушерами рекомендаций национальных руководств в отношении показаний, сроков и мониторинга токолиза, выбора токолитиков и их дозы, целесообразности проведения поддерживающего токолиза. Следует отметить, что лишь небольшой процент рекомендаций в руководствах основан на доказательствах высокого уровня, что объясняется недостаточным количеством данных рандомизированных контролируемых исследований [Enengl S. et al., 2024].

В настоящее время установлено, что индивидуальный фармакологический ответ матери и плода зависит от особенностей функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛС в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые определяются многими факторами, и в том числе, фармакогеномным профилем пациента [Haas D.M., D'Alton M. et al., 2012; Леонова М.В., 2024].

Согласно данным литературы, активность *CYP3A* во время беременности повышена и может увеличивать клиренс нифедипина на 35-38% [Pinheiro E.A., 2020]. Нифедипин метаболизируется изоферментом *CYP3A4*/5 в печени. Ген *CYP3A5*, кодирующий изофермент *CYP3A5*, является высокополиморфным, описано 25 аллельных вариантов. Наиболее распространенным нефункциональным вариантом является *CYP3A5**3 (6986A>G), и у лиц с генотипом *CYP3A5**3/*3 ген не экспрессируется [Kuehl P., 2001]. Носители генотипа *CYP3A5**3/*3 метаболизируют субстрат медленнее, чем носители генотипов *CYP3A5**1/*1 (дикий тип) и *CYP3A5**1/*3.

Частота аллельного варианта *CYP3A5**3 широко варьирует в различных популяциях. По данным исследования Серединой Т.А. с соавт., По данным исследования Серединой Т.А. с соавт., частота аллеля *CYP3A5*3* в российской популяции соответствует средним значениям, характерным для европеоидных популяций, и составляет 0,94 [Jakovski K, 2012; Seredina T.A., 2012].

Согласно результатам исследований, существует значительная межиндивидуальная вариабельность концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от генотипа *CYP3A5*, которая составляет 30-70% при одинаковом режиме дозирования [Haas D.M., 2012]. У лиц с высокой экспрессией *CYP3A5* («быстрые» метаболизаторы) был отмечен более низкий уровень нифедипина в сыворотке крови, что коррелировало с менее выраженным снижением сокращений матки после нагрузочной дозы препарата, при равновесном состоянии и в течение первого часа после назначения исследуемой дозы

нифедипина. Однако результаты корреляции с фармакодинамическим эффектом по приостановке сокращений матки и/или предотвращению родоразрешения достаточно противоречивы [Haas D.M., 2012, 2013].

С другой стороны, нифедипин является одновременно субстратом и ингибитором транспортера ЛС гликопротеина Р, кодируемого геном *ABCB1*. Различные генотипы по полиморфным маркерам гена *ABCB1* ассоциируются с различной активностью гликопротеина Р, что может оказывать влияние на фармакокинетические параметры нифедипина, его режим дозирования и перинатальные исходы [Hebert M.F. et al., 2008].

Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о межиндивидуальной вариабельности концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипов по полиморфным маркерам *A6986G* гена *CYP3A5* и полиморфизмам rs1045642 (3435C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1128503 (1236C>T) гена *ABCB1*, что позволяет предположить различный профиль эффективности и безопасности препарата у этих пациенток.

Для подтверждения данной гипотезы, а в дальнейшем и внедрения подобных подходов в российскую практику, необходимо проведение фармакогенетических исследований в российской популяции беременных женщин с УПР, с целью разработки индивидуализированных подходов к применению блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина.

Изложенные положения обусловили цель и задачи настоящего исследования.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором лично осуществлена полная организация и координация клинического исследования, включая разработку и согласование стандартных операционных процедур, ведение документации и обеспечение соблюдения протокола. В ходе работы проводился мониторинг безопасности терапии и сбор данных о побочных реакциях. Диссертантом лично осуществлялся отбор

пациенток в соответствии с критериями включения/невключения, их клиническое наблюдение и ведение в период беременности и родов. Автор принимал непосредственное участие в лабораторном этапе работы, включая выделение геномной ДНК для последующего генотипирования полиморфных маркеров генов *CYP3A5* и *ABCB1*.

Автором проведена комплексная статистическая обработка собранных клинических и генетических данных, а также сформулированы практические рекомендации по персонализированному подходу к токолитической терапии.

Полученные фармакогенетические данные были интегрированы с клиническими исходами, что позволило количественно оценить значимость генетических вариантов для индивидуализации дозирования нифедипина и прогнозирования перинатального благополучия.

На основании полученных результатов были впервые для российской популяции установлены значимые ассоциации: выявлена связь между генотипом G2677T гена *ABCB1* и требуемой поддерживающей дозой нифедипина, а также обнаружено влияние генотипов 1236 CC и 2677 GG этого же гена на функциональное состояние новорожденных по шкале Апгар. Эти выводы легли в основу сформулированных практических рекомендаций по внедрению персонализированного подхода к токолитической терапии.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Исследование выполняли с применением современных молекулярно-генетических методов, включая методы ПЦР–ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с проверкой результатов путем выборочного секвенирования. В работе использовались только проверенные контрольные образцы ДНК. Лабораторные и медицинские методы проводились на клинической базе в соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи. На всех этапах исследования проводился контроль качества. Сомнительные образцы исключались из исследования, а забор биоматериала и молекулярно-генетическое исследование проводилось повторно. Основные выводы работы обоснованы и полностью

соответствуют полученным результатам. Достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой данных.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено комплексное клинико-фармакогенетическое исследование по оценке роли клиническо-анамнестических и генетичесикх факторов здоровья беременной женщины, ассоциированных с угрозой преждевременных родов, и значимых в оценке эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии нифедипином у беременных с УПР.

Впервые в популяции определены частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфных маркеров 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* полиморфных маркеров у беременных с УПР.

Впервые в российской популяции беременных с УПР оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии нифедипином с учетом различных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

Впервые в российской популяции беременных с УПР оценены перинатальные исходы при проведении поддерживающего токолиза нифедипином с учетом различных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G гена *CYP3A5* и полиморфным маркерам 3435C>T, 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1*.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные результаты позволили выявить у беременных клинико-анамнестические, а также фармакогенетические факторы, ассоциированным с ПР. Полученные результаты позволили подтвердить эффективность проведения поддерживающего токолиза у беременных с угрозой преждевременных родов. Основные результаты данного исследования могут быть основой для создания патогенетически обоснованных рекомендаций индивидуализации фармакотерапии токолитическим препаратом нифедипином — субстрата

изофермента *CYP3A5* и гликопротеина Р с учетом носительства аллельных вариантов гена *ABCB1* у беременных с УПР.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В работе представлены и решены теоретические и практические задачи, касающиеся совершенствования тактики лечения пациенток с угрожающими преждевременными родами. На основании комплексной оценки анамнестических, клинических и лабораторных данных обоснована целесообразность назначения комплексной схемы терапии, включающей проведение поддерживающего токолиза в виде моно-или комбинированной терапии нифедипином.

Исследование вносит вклад в развитие практического применения генотипирования по полиморфным маркерам 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* на этапе планирования беременности у женщин с высоким риском развития преждевременных родов, а также генетическая информация по носительству гаплотипов полиморфизмов 2677G>T/A, 1236C>T гена *ABCB1* может быть использована врачом для оценки вероятности благоприятных перинатальных исходов токолитической терапии нифедипином на этапе планирования и ведения беременности в группе высокого риска развития преждевременных родов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Акопова Константина Олеговича на тему «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой студентам по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (акт № 648 от 28.04.2025), а также внедрены в

лечебный процесс отделения патологии беременности Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (акт № 667 от 27.05.2025).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» (исполнитель – Акопов Константин Олегович). Выписка из протокола № 05-21 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 10.03.2021.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 2 и 4 направлений исследований: пункт 2 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», пункт 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», а также Паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пункту 10 направлений исследований «Проведение фармакогенетических исследований».

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе 3 научных 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; 5 иных публикаций

по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Токолитическая терапия гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена *ADRB2* / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Г. Ф. Проклова, Р. Е. Казаков, Э. В. Жукова // Врач. – 2021. – № 9. – С. 42-44.

2) Эффективность и безопасность гексопреналина у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена *ADRB2*/ К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Г. Ф. Проклова, Р. Е. Казаков, Э. В. Жукова, О. С. Побединская // Врач. – 2021. – № 8. – С. 54-57.

3) Влияние полиморфизмов гена *ABCB1* на развитие угрозы преждевременных родов у беременных русской популяции / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков, Э. В. Жукова, М. В. Позняк, М. Н. Жолобова, Г. Е. Севастьянов // Врач. – 2025. – Т. 36. – № 4. – С. 67-70.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) Полиморфизм гена *ADRB2* как предиктор преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков, Г. Ф. Проклова, Э. В. Жукова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 5–12.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, О. А. Демидова // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9. – № 3. – С. 162-166.

2) Врожденные пороки развития: роль гликопротеина Р / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Т. В. Пикуза, Р. Е. Казаков, О. Р. Асцатурова // Врач. – 2020. – Т. 31. – № 7. – С. 27-33.

3) Анализ эффективности и безопасности применения блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина в качестве токолитического препарата у беременных с преждевременными родами / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Э. В. Жукова // Врач. – 2021. – № 1. – С. 9-13.

4) Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии β2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами / Г. Ф. Проклова, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков, Э. В. Жукова, К. О. Акопов, Н. С. Трифонова // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 194-197.

5) Полиморфизм гена *ADRB2* и состояние угрозы преждевременных родов / К. О. Акопов, Р. А Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 1. – С. 9-17.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на предрасположенность к угрозе преждевременных родов и токолитическую фармакотерапию бета2-адреностимуляторов гексопреналином / К. О. Акопов, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков, Н. С. Трифонова, Э. В. Жукова / Рациональная фармакотерапия «Золотая осень». - сборник материалов XVI Международного научного конгресса / Издательство Санкт-Петербургского государственного экономического университета, под общей редакций Главного клинического фармакологи Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга А.К. Хаджидиса – СПб. : Изд-во СПбГЭУ. – 2020. – С. 68-71.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Особенности фармакокинетики и дозирования лекарств у беременных / К.О. Акопов, Р.А. Чилова., Е.А. Сокова., Э.В. Жукова // IV Межрегиональная научная конференция и школа с международным участием «Безопасность

лекарственных средств - острые фундаментальные и прикладные вопросы», г. Санкт-Петербург, 2021 г.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Акопова Константина Олеговича «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании учебно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 33 человека.

Результаты голосования: «за» – 33 человека, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, протокол № 7 от 10.12.2025.

Председательствующий на заседании
Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет) _____ Джибладзе Теа Амирановна