

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии им. проф. Е.Н. Дормидонтова института НПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России Савельевой Марины Ивановны на диссертационную работу Пикуза Татьяны Владимировны на тему: «Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прегравидарного 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

Как известно из научной литературы, 80-85% эмбриональных и плодовых потерь (80-85%) обусловлены врожденными пороками развития (ВПР), входящими в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности, что определяет их важное медицинское и социальное значение. В значительной части случаев природа ВПР остается неизвестной, но причинами их развития могут выступать как генетические/хромосомные, так и тератогенные факторы. Чувствительность к тератогену зависит от генотипа матери и плода, а также их взаимодействием 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. Поэтому применение фолиевой кислоты, в качестве пищевой добавки в предгравидарный период и во время беременности является методом выбора повышения фолатного статуса у женщин, планирующих беременность. Кроме того, тератогенная дифференциация основывается, в том

числе и на генетической чувствительности, поэтому может быть результатом полигенного или моногенного наследования, что при одних и тех же воздействиях на беременных демонстрирует, что не у всех новорожденных наступают ВПР. Несмотря на то, что ни одно лекарственное средство (ЛС) не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 3% всех врожденных пороков развития связано с приемом ЛС. Исследования последних лет продемонстрировали важную патофизиологическую роль семейства ABC-транспортёров, в том числе и гликопротеина Р, как участника гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в регуляции клеточного фолатного гомеостаза в центральной нервной системе. В ряде исследований было обнаружено, что транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном *ABCB1*, осуществляет фетопротективную роль. Гликопротеин Р обладает широким фармакологическим и физиологическим субстратным спектром, участвуя в процессах имплантации, плацентации, развития плода и др. Существуют данные об участии гликопротеина Р в плацентарном транспорте фолиевой кислоты. Полагают, что тип транспортёров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может иметь значение для модуляции эффективности и токсичности воздействия ЛС на плод. Впервые подобная генетическая предрасположенность была описана в отношении противоэпилептических препаратов, которые потенциально могут вызывать ВПР. Генетический полиморфизм гена *ABCB1* и других транспортных белков может изменять степень воздействия противоэпилептических ЛС и, тем самым определять риск тератогенности.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные, подтверждающие фетопротективную роль гликопротеина Р (включая гены, его кодирующие, например, ген *ABCB1*), его участие в репродуктивных процессах определяют актуальность данного исследования в российской популяции беременных женщин для прогнозирования риска развития врожденных фолат-зависимых пороков

развития, включая возможность их индуцирования приемом лекарственных препаратов, и определения мишени для их профилактики.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Пикуза Татьяны Владимировны, обусловлена адекватной программой исследования, обеспечивающей статистически значимые положения, заключение, выводы.

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), тщательностью его качественного и количественного анализа.

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

Полученные результаты позволили установить структуру фолат-зависимых ВПР и частоту их встречаемости по сравнению с фолат-независимыми ВПР, а также выявить у беременных клинико-анамнестические, а также фармакологические факторы в периконцепционном периоде, ассоциированным с риском рождения детей с ВПР.

Основные результаты данного исследования могут быть основой для создания патогенетически обоснованных рекомендаций индивидуализации

фармакотерапии ЛС — субстратами гликопротеина Р у беременных с учетом функционирования транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логичны, обоснованы и четко сформулированы, имеют научно-практическое значения. Автор непосредственно участвовал во всех исследованиях на каждом этапе работы.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

В работе проведен достаточный объем клинического материала, полученного в результате применения современных методов диагностики, включая генетические, и лечения, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В диссертационной работе Пикуза Т.В. впервые в российской популяции беременных проведено комплексное изучение клинико-anamnestических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития ВПР. Результаты генетических исследований позволили установить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у рожениц и новорожденных с фолат-зависимыми ВПР, как значимого маркера генетического паспортирования беременных. При этом, учитывая необходимость применения фармакотерапии различных типов соматической патологии в период беременности согласно клиническим рекомендациям, проведенный анализ ассоциации носительства генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у матерей и новорожденных с периконцепционным воздействием лекарственных средств и риском развития ВПР показал необходимость учета принадлежности назначаемых лекарственных препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам

гликопротеина Р, а также особенности функционирования транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость результатов, полученных в работе Пикуза Т.В., не вызывает сомнений. Полученные данные позволяют по-новому подойти к улучшению диагностики фолат-зависимых ВПР, включая проведение генетического тестирования с целью дальнейшего изучения и подтверждения роли полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1* в их развитии, а также необходимости повышения приверженности к применению фолиевой кислоты как до беременности, так и в перигравидарный период, для снижения распространенности в популяции фолат-зависимых ВПР. Кроме того, полученные результаты генетического тестирования позволяют оптимизировать клинические рекомендации по рациональной фармакотерапии различных патологий во время беременности, так как в предгравидарном периоде необходимо учитывать принадлежность назначаемых лекарственных средств к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина Р, учитывая особенности функционирования данного транспортера в зависимости от полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

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 3 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; 1 иная публикация.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Пикуза Т.В. представлена в традиционной для научных трудов структуре и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа изложена на 120 страницах печатного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 8 рисунками. Список литературы, содержит 214 наименований, в том числе 36 отечественных и 178 зарубежных источника.

Во **введении** автором убедительно показано актуальность темы избранного исследования, четко сформулирована цель и задачи, подчеркнута новизна работы.

Положения, выносимые на защиту, являются достоверными, имеют научную новизну и демонстрируют ценность проведенного исследования.

**Первая глава**, представленная обзором литературы, соответствует теме диссертации, основан на подробном анализе отечественных и зарубежных источников. При чтении первой главы можно сделать вывод, что автор хорошо владеет изучаемой научной проблемой, демонстрируя превосходную

эрудицию, умение анализировать материал, выбрать главное направление. А в заключении дано краткое резюме, в которых сформулированы нераскрытые стороны изучаемой проблемы.

**Вторая глава** «Материалы и методы» представлен дизайн и методы исследования, которые современны и соответствуют характеру исследования. Исследование выполнено на достаточном количестве пациентов – всего 250 беременных женщин, 167 из которых имели риски врожденных пороков развития плода и новорожденных (87 чел. – основная группа, оцененная проспективно, и 80 чел. – группа сравнения, оцененная ретроспективно), а также 83 здоровые беременные женщины, родившие детей без ВПР, в срок >37 недель, в качестве группы контроля. План обследования соответствует целям и задачам исследования. Первичная документация достоверна и корректна, что подтверждено актом проверки. Кроме того, в ходе работы были использованы общеклинические (клинико-anamnestические, лабораторные) и специальные методы обследования беременных (родильниц) и плода (новорожденного), включая оценку физического состояния новорожденного в виде антропометрического индекса массы тела Пондерала и балльной оценки состояния новорожденного по шкале Апгар. Генетическое тестирование осуществляли с помощью набора реагентов «SNP-Скрин» для определения генотипа ДНК человека по однонуклеотидному полиморфизму rs1045642 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. А для обобщения собранных данных и определения достоверности наблюдающихся закономерностей применялись методы описательной статистики, критерий согласия Пирсона  $\chi^2$ , двусторонний U-критерий Манна-Уитни, односторонний критерий Краскела-Уоллиса, отношения шансов.

**Третья глава** «Результаты исследования» включает данные клинико-лабораторных исследований, инструментальные методы обследования беременных женщин с ВПР плода и новорожденных. При этом ретроспективная и проспективная группы матерей, родивших детей с ВПР, и контрольная группа достоверно отличались по частоте встречаемости целого

ряда заболеваний, а также акушерского анамнеза (паритет родов), включающего предыдущие беременности, особенности их течения, осложнения, способы родоразрешения. Подробно проанализированы структура и частота встречаемости как общих, так и фолат-зависимых ВПР у новорожденных в основной и в ретроспективной группах, фолат-зависимые ВПР встречались в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые (69% vs 31%). Сохранение за 5-летний период наблюдения тенденции преобладания фолат-зависимых ВПР предполагает необходимость эффективной дотации фолиевой кислоты в профилактике ВПР в предгравидарный период и на протяжении беременности. При этом установлено, что матери основной группы по сравнению с контрольной группой в периконцепционный период достоверно чаще принимали медикаментозное лечение ( $p=0,013$ ), а также достоверно реже принимали фолиевую кислоту в периконцепционный период ( $p=0,0002$ ) и реже принимали мультивитамины ( $p=0,0039$ ), подтверждая известный факт, что недостаток фолатов в организме беременной сопряжен с повышенным риском развития у плода дефектов нервной трубки.

Проанализированы результаты генетического тестирования по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* у беременных с ВПР плода и новорожденных и контрольной группы. На основе полученных результатов автором отмечена тенденция к меньшей частоте встречаемости генотипа 3435ТТ (20% против 29%) и большей частоте генотипа 3435СС (23% против 16%) у женщин, родивших детей с ВПР ( $p=0,153$  для генотипа 3435ТТ;  $p=0,227$  для генотипа 3435СС), несмотря на отсутствие достоверных различий при анализе генотипов в основной и контрольной группах. При разделении ВПР на фолат-зависимые и фолат-независимые оказалось, что у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, наблюдается достоверное различие частот генотипов полиморфизма rs1045642 ( $p=0,036$ ). Тем не менее, у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частоты генотипов полиморфизма rs1045642 достоверно не различались ( $p=0,745$ ). Полученные данные требуют подтверждений, тем самым открывая

перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Также оценены перинатальные исходы у детей основной и контрольной групп в зависимости от генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1*, которые также не обнаружили достоверных различий.

Далее были проанализированы ассоциации носительства генетического полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* с периконцепционным воздействием медикаментозного лечения в целом и отдельно приемом препаратов фолиевой кислоты. Однако более подробное рассмотрение фармакотерапии не показало достоверных различий в приеме отдельных ЛС, возможно из малочисленности выборки наблюдений.

**В заключении** кратко обобщаются данные, полученные в ходе диссертационного исследования, причем как клинические, так и генетические. Причем указывается, что в процессе анализа не удалось получить достоверных различий в сравниваемых подгруппах основной группы матерей, родивших детей с ВПР, по носительству полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* без ассоциации с периконцепционным воздействием фармакотерапии, а также с приемом препаратов фолиевой кислоты, что согласуется с литературными данными. Тем не менее, отсутствие достоверных ассоциативных связей на немногочисленной выборке данного исследования не должно сказаться на прекращении научного поиска по данному направлению. Тем более, что полученные достоверные ассоциативные связи большей частоты встречаемости гетерозигот 3435СТ гена *ABCB1* у матерей детей с фолат-независимыми ВПР требуют подтверждения на значительно большей по численности выборке беременных.

Объем исследования достаточен. Поставленные цели и задачи исследования соответствуют полученным результатам диссертационного исследования. Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической

медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в практическую деятельность Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие 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 к содержательной, смысловой и иллюстративной составляющей текста автореферата и диссертационной работы Пикуза 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. Однако по ходу рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему был выбран для исследования только один полиморфизм rs1045642 гена *ABCB1*, который, как известно из литературы, имеет широкий спектр полиморфизмов?

2. Чем можно объяснить достоверно более частое применение пациентками основной группы, имеющими риск врожденных пороков развития, лекарственных препаратов: эноксапарин натрия и лоперамид? Если

по поводу достигнутых различий по применению прогестерона в тексте диссертации объяснение есть, то по поводу указанных в вопросе препаратов объяснений нет.

Указанные вопросы носят дискуссионный характер, поэтому не снижают ценности и значимости данной работы, и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Пикуза Т.В. В целом диссертация производит положительное впечатление. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Интерес исследователя к этой проблеме позволяет надеяться, что автором будет продолжено изучение фармакогенетических биомаркеров у беременных, созданию полноценных алгоритмов прогнозирования врожденных пороков развития, что будет способствовать снижению эмбриональных и плодовых потерь, а также младенческой смертности.

### **Заключение**

Диссертационная работа Пикуза 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 по специальностям 3.1.4. Акушерство, гинекология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является завершенной научно квалифицированной работой, в которой обоснован способ оптимизации профилактики фолат-зависимых врожденных пороков развития у плода и новорожденных на основе генетического паспортирования беременных по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 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 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Пикуза Татьяна Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство, гинекология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры терапии им. проф. Е.Н. Дормидонтова  
института НПО ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России

Савельева Марина Ивановна

« 26 » ноября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента,  
профессора кафедры терапии Савельевой М.И. заверяю  
Ученый секретарь

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор,

Мельникова Ирина Михайловна

« 26 » ноября 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5  
Телефон: +7 (485) 230-5641 , +7 (485) 272-9142  
Электронная почта: rector@ysmu.ru