

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Пикуза Татьяны Владимировны «Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне прегонцепционного воздействия лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям – 3.1.4. Акушерство, гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире рождаются около 8 млн детей с серьезными врожденными нарушениями. Врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из частых причин самопроизвольных аборт, 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. Проблема диагностики и профилактики ВПР остается актуальным вопросом в репродуктологии.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в молекулярной генетике по поиску ассоциаций между генетическими особенностями матери и/или ребенка и врожденными пороками развития.

Выбор автора исследования в качестве гена-кандидата гликопротеина Р не случаен. Немногочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об увеличении воздействия на плод потенциально вредных ксенобиотиков в случае генетически детерминированного снижения экспрессии и активности гликопротеина Р в плацентарном трофобласте. В небольшом количестве исследований была продемонстрирована ассоциация носительства полиморфизмов гена *ABCB1* и тератогенного риска определенных ЛС, и, что функция гликопротеина Р в

эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера в значительной степени зависит от дефицита фолатов.

В работе представлены результаты проведенного автором Пикуза Т.В. сравнительного клинико-фармакогенетического исследования 87 беременных, родившие детей с ВПР и 83 практически здоровых беременных женщин, использованы современные методы обследования беременных (родильниц) и плода (новорожденного).

Автором впервые в российской популяции беременных проведено комплексное изучение клинико-анамнестических и генетических факторов, ассоциированных с риском развития ВПР, что отражает научную новизну рецензируемой работы.

Проведенный анализ позволил автору выявить клинико-анамнестические характеристики матерей, ассоциированные с риском рождения детей с ВПР – тенденцию к большей частоте преждевременных родов среди женщин, родивших детей с ВПР, более частое родоразрешения путем кесарева сечения, самопроизвольные и искусственные аборт в анамнезе.

Безусловно заслуживает внимание вывод автора о значимом различие частот генотипов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* у женщин, родивших детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР, которые заключались в большей частоте носительства гетерозигот *3435CT* и в меньшей — гомозигот *3435CC* и *3435TT* у матерей, родивших детей с фолат-независимыми ВПР. В то время как у самих детей с фолат-зависимыми и фолат-независимыми ВПР частоты генотипов полиморфизма rs1045642 достоверно не различались.

Не вызывает сомнения, что эти результаты отражают теоретическую и практическую значимость рецензируемой работы.

На основании результатов ретроспективного исследования 80 пациенток, родивших детей с ВПР за 5-летний период в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, автор работы приходит к важному

выводу, что встречаемость ВПР составляет в среднем 1,58 % в год, и сохраняется ежегодно на этом уровне, причем фолат-зависимые врожденные пороки развития встречаются в 2,2 раза чаще, чем фолат-независимые врожденные пороки развития (69% vs 31%). Автор также показал, что прием фолиевой кислоты и мультивитаминов в группе женщин, родивших детей с ВПР, оказался значимо более редким явлением, чем в контрольной группе.

Эти результаты работы 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.

Автореферат Пикуза Т.В. имеет все необходимые разделы, изложен на 25 страницах, имеет 5 рисунков и 11 таблиц, и соответствует требованиям ГОСТ. Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению, объёму материала, достоверности полученных данных не имею.

По результатам исследования автором 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. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Автореферат Пикуза Т.В., так же как и диссертационная работа на тему «Значение полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств», соответствует полностью 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, гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство, гинекология)
Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Бахтияров Камиль Рафаэлевич

Подпись д.м.н., профессора Бахтиярова К.Р. «заверяю»
Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Доктор медицинских наук, профессор



ПИСЬМО ЗАЯВЛЕНИЕ
Воскр
сентябрь 25

Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет) Адрес: 119991, г.
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (495) 609-14-00
Электронная почта: rektorat@sechenov.ru, expedition@sechenov.ru
Официальный сайт: <https://www.sechenov.ru>