

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии института НПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России Савельева Марина Ивановна на диссертационную работу Прокловой Гузель Фаритовны на тему: «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами», 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

Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века современного акушерства. Частота преждевременных родов в мире составляет около 11% с колебаниями от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей, а в РФ каждый год на свет появляется около 100 тысяч преждевременно рожденных. Преждевременные роды являются серьезной медико-социальной проблемой в связи с тем, что среди недоношенных новорожденных очень высока перинатальная смертность, в 156 раз выше, чем при доношенной беременности. У детей, родившихся недоношенными, повышен риск развития детского церебрального паралича, бронхолегочной дисплазии, нарушения зрения и слуха, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, инсулин резистентности и других патологических состояний. В настоящее время сделано очень много для снижения частоты преждевременных родов: выделены факторы риска, установлены диагностические критерии, определены препараты, рекомендованные для проведения токолиза и профилактики респираторного дистресса синдрома плода. Кроме того,

большинство препаратов, рекомендованных для проведения токолиза, действуют уже на конечное звено патогенеза - на маточные сокращения и к сожалению, не всегда оказываются эффективными.

Важное значение при лечении угрозы преждевременных родов имеет  $\beta$ 2-адреномиметик. Гексаприналин применяется парентерально, главным образом при угрозе самопроизвольного аборта и при преждевременной родовой деятельности, а также при гипертонусе матки. К сожалению оценка эффективности  $\beta$ 2-адреномиметиков вызывает определенные затруднения в силу субъективности постановки диагноза угрожающие преждевременные роды, на основании которого принимается решение о проведение токолитической терапии и снижении дозировок с постепенной отменой препарата. Гексоприналина часто сопряжено с развитием нежелательных реакций, а сама токолитическая терапия не всегда достаточна для приостановки преждевременных родов и пролонгации.

Полиморфизм ген  $\beta$ 2-адренорецептора ADRB2 и его генетические варианты нуклеотидов, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различным риском спонтанных преждевременных родов и, возможно, с различной восприимчивостью организма к терапии препаратами  $\beta$ 2-адреномиметиков. В частности, носительство гомозиготного варианта 16 Arg/Arg гена ADRB2, в значительной мере ассоциируется с предотвращением спонтанных преждевременных родов.

Ассоциация между генотипом ADRB2 и преждевременными родами может предполагать различную реактивность женщин на циркулирующие в организме эндогенные катехоламины или фармакологические стимуляторы  $\beta$ 2-адренорецепторов.

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

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Прокловой Гузель Фаритовны, обусловлена адекватной программой исследования, обеспечивающей статистически значимые положения, заключение, выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена достаточностью первичного материала (120 беременных женщин с угрозой преждевременных родов и без данной патологии), 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.

Сформулированные практические рекомендации на основе данных, полученных в ходе исследования, об эффективности токолитической терапии у беременных с угрозой ПР и без в зависимости от полиморфизма гена *ADRB2*.

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

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

В работе приведен достаточный объём клинического материала, полученного в результате применения современных методов диагностики и лечения, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В диссертационной работе Прокловой Г.Ф. впервые проведено исследование роли дополнительных клинических факторов здоровья беременной женщины и жизнеспособности плода, способствующих развитию угрозы



преждевременных родов, а также генетических факторов, ассоциированных с угрозой преждевременных родов, и значимых в оценке эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с УПР.

Впервые в популяции у беременных с УПР определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров Gly16Arg и Gln27Glu гена *ADRB2* и подтверждено различие в соотношении аллелей полиморфизма Gly16Arg у женщин с данным состоянием.

Впервые в популяции беременных с УПР оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии гексопреналином с учетом различных генотипов по полиморфным маркерам Gly16Arg и Gln27Glu гена *ADRB2*.

В ходе проведенного исследования определена последовательность диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение эффективности и безопасности применения токолитической терапии у беременных с угрозой преждевременных родов.

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

Значимость результатов, полученных в работе Прокловой Г.Ф., не вызывает сомнений. Полученные данные позволяют по-новому подойти к тактике назначения и проведения токолитической терапии у беременных женщин с угрозой преждевременных родов в зависимости от результатов генетического исследования на полиморфизм гена *ADRB2*. Важным аспектом работы стало выявление протективного гена 16 Arg, отмечена тенденция к большей эффективности гексопреналина у носительниц данного аллеля, а носительство аллеля 16Gly ассоциированы с повышенной угрозой преждевременных родов.

**Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Прокловой Гузель Фаритовны, 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 9 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 7; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1, иные публикации по результатам исследования – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

**Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Прокловой Г.Ф. 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. Работа изложена на 126 страницах печатного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками. Список литературы, содержит 149 наименований, в том числе 31 отечественных и 117 зарубежных источника.

Во введении автором убедительно показана 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.

Обзор 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.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн и методы исследования, которые современны и соответствуют характеру исследования. Исследование выполнено на достаточном количестве пациентов, а именно, 120 беременных женщин с угрозой преждевременных и без данной патологии. План обследования соответствует целям и задачам исследования. Первичная документация достоверна и корректна, что подтверждено актом проверки.

Третья глава включает данные клинико-лабораторных исследований, инструментальные методы обследования беременных женщин с угрожающими преждевременными родами. Проанализированы результаты генетического тестирования у беременных, получавших гексоприналин, и контрольной группы. На основе полученных результатов автором показано влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность токолитической терапии, отмечено что у носительниц аллеля 16 Arg, большая эффективность от терапии гексопреналином, а носительницы аллеля 16 Gly больше подвержены к угрозе преждевременных родов.

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 кафедре 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 отделения патологии беременности УКБ №2 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. 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 рекомендации, 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 Прокловой Гузель Фаритовны на тему: «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета2-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами» нет. Однако есть ряд технических замечаний, в частности, различное написание названия генов (название генов пишется курсивом), наличие орфографических ошибок, что никак не умаляет научной ценности диссертационной работы.

## **Заключение**

Диссертационная работа Прокловой Гузель Фаритовны на тему «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего бета<sub>2</sub>-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии бета<sub>2</sub>-адреномиметиком у беременных с преждевременными родами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство, гинекология и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является завершенным научно квалифицированным исследованием актуальной научной темы, в которой найден новый метод улучшения результатов токолитической терапии при лечении угрозы преждевременных родов.

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 от 06.06.2022г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Проклова Гузель Фаритовна 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, профессор

кафедры терапии института НПО

ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России

Савельева Марина Ивановна



« 31 » мая 2023 г.

  
\_\_\_\_\_

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

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор,

Мельникова Ирина Михайловна

« 31 » мая 2023 г.



ФГБОУ ВО ЯГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

Адрес: 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Телефон: +7 (485) 230-5641 , +7 (485) 272-9142

Электронная почта: [rector@ysmu.ru](mailto:rector@ysmu.ru)