ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии имени В.С. Груздева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Фаткуллина Ильдара Фаридовича на диссертационную работу Акопова Константина Олеговича на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Актуальность избранной темы

Проблема преждевременных родов (ПР) остается одной из центральных в современном акушерстве, поскольку именно она в значительной степени определяет показатели перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на внедрение новых перинатальных технологий, частота ПР не имеет тенденции к устойчивому снижлению, что диктует необходимость поиска новых подходов к их профилактике и лечению. Ключевым элементом терапии угрозы преждевременных родов (УПР) является токолиз, и одним из наиболее часто применяемых препаратов является блокатор кальциевых каналов нифедипин. Однако его клиническая эффективность и профиль безопасности демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность, что связано, в том числе, с генетическими особенностями метаболизма (полиморфизмы CYP3A5) и транспорта (полиморфизмы ABCB1). В российской популяции комплексные фармакогенетические исследования у беременных с УПР практически не проводились. В связи с этим, диссертационная работа Акопова К.О., направленная на разработку персонализированных подходов к назначению нифедипина на основе анализа полиморфизмов генов, является несомненно актуальной и имеет важнейшее значение для совершенствования акушерской практики.

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

Научные положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические рекомендации диссертации являются строго обоснованными. Они базируются на репрезентативной выборке пациенток (n=183), корректно спланированном проспективном исследовании типа «случай-контроль» с четко очерченными критериями включения и невключения. Использованные методы статистического анализа (критерии χ^2 с поправкой Йейтса, U-критерий Манна-Уитни, расчет ОШ и ОР) являются адекватными поставленным задачам. Достоверность выводов не вызывает сомнений, каждый вывод логически следует из полученных эмпирических данных. Практические рекомендации аргументированы результатами проведенного генотипирования и анализа перинатальных исходов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена современным дизайном исследования, использованием высокоточных молекулярно-генетических методов (ПЦР в реальном времени) и корректной статистической обработкой данных. Результаты работы прошли широкую апробацию на конференциях различного уровня и опубликованы в ведущих рецензируемых журналах.

Научная новизна работы не вызывает сомнений и заключается в том, что автором впервые на российской популяции:

- установлены частоты аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов *ABCB1* и *CYP3A5* у беременных с УПР;
- доказано, что носительство генотипов 1236CC и 2677GG гена *ABCB1* ассоциировано со сниженной функциональной активностью новорожденных (по шкале Апгар), что является важным прогностическим критерием;
- впервые выявлена статистически значимая связь между полиморфизмом G2677T гена *ABCB1* и величиной поддерживающей дозы нифедипина, что создает основу для предсказания оптимального режима дозирования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о молекулярно-генетических основах патогенеза преждевременных родов и индивидуальной вариабельности ответа на токолитическую терапию. Выявленные ассоциации обогащают фундаментальные знания о роли транспортеров лекарственных средств в акушерской практике.

Практическая значимость работы весьма высока. Автором предложен конкретный алгоритм персонализации токолитической терапии нифедипином, основанный на определении генотипов по полиморфным маркерам ABCB1 (G2677T/A и C1236T). Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволит улучшить перинатальные исходы у пациенток группы высокого риска ПР за счет оптимизации дозирования препарата и прогнозирования состояния новорожденного.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (поиск новых методов прогнозирования, профилактики и терапии осложнений беременности) и паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (внедрение персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических данных), что подтверждается содержанием и направленностью исследования.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные результаты диссертации опубликованы в 10 научных работах, включая 3 статьи в журналах из Перечня ВАК и 1 статью в издании, индексируемом в Scopus. Полученные данные были представлены и обсуждались на международных и национальных научно-практических конференциях. Содержание публикаций в полном объеме отражает структуру и ключевые результаты проведенного исследования, что соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Краткая характеристика структуры и оценка содержания диссертации (по автореферату)

Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу с результатами собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию (275 источников). Работа изложена на 156 страницах, иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками, что делает ее легко воспринимаемой. В автореферате последовательно и четко отражены все этапы исследования: от выявления клинико-анамнестических факторов риска до анализа фармакогенетических ассоциаций и разработки практических рекомендаций. Принципиальных замечаний к структуре и содержанию автореферата нет.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан хорошим научным языком и в полной мере отражает основное содержание диссертации. В нем корректно представлены все положения, выносимые на защиту, продемонстрирована новизна и практическая значимость результатов. Выводы, приведенные в автореферате, полностью соответствуют выводам, сформулированным в диссертационной работе.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинствами работы являются:

- комплексный подход к решению проблемы, объединяющий клинический, инструментальный и молекулярно-генетический методы;
- практическая ориентированность результатов, позволяющая непосредственно влиять на тактику ведения пациенток;
- обоснованность статистических выводов и адекватная интерпретация полученных данных.

Замечания и вопросы для дискуссии:

При общей положительной оценке работы, в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

Учитывая, что частота минорного аллеля *CYP3A5* (6986A) в исследуемой выборке была крайне низкой, считаете ли вы целесообразным рутинное генотипирование по данному локусу в условиях практического здравоохранения, или же приоритет следует отдавать только полиморфизмам гена *ABCB1*?

Как, по вашему мнению, наличие полиморфизмов *ABCB1* может влиять на описанную вами более высокую частоту кесарева сечения в группе пациенток, получавших нифедипин? Может ли это быть связано не только с акушерскими показаниями, но и с особенностями фармакодинамики препарата?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней в Сеченовском Университете

Таким образом, диссертационная работа Акопова Константина Олеговича на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации токолитической терапии на основе антагониста кальция нифедипина у беременных с угрозой прерывания» является

самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи – разработки и обоснования фармакогенетических критериев для индивидуализации токолитической терапии, что имеет существенное значение для клинической фармакологии и акушерства.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Акопов Константин Олегович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

_____ **Ильдар Фаридович Фаткуллин**

Подпись д.м.н., профессора Фаткуллина И.Ф. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

Дата подписания отзыва: «11» сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Тел. 8 (843) 236-06-52