

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.



2022г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры акушерства и гинекологии №1  
Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО  
Первый Московский государственный медицинский университет имени  
И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ 2-  
адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической  
фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными  
родами» выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 Института  
клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый  
Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Прокловой Гузель Фаритовной 1983 года рождения, гражданство РФ,  
окончившей государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Московская медицинская академия имени  
И. М. Сеченова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному  
развитию, Российская Федерация, Москва в 2007 году по специальности  
«Лечебное дело».

В 2016 году Проклова Гузель Фаритовна прикреплена для подготовки диссертации без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология к кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 478/Аэ выдана «01» февраля 2018 г. в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2016 года работает в должности старшего лаборанта кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

**Научные руководители:**

Чилова Раиса Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сокова Елена Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет 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 «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ 2-адренорецептор, на

эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Прокловой Гузель Фаритовны на тему «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ 2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология; 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Преждевременные роды представляют собой одну из наиболее сложных социально значимых проблем в современном акушерстве. Они являются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных без врожденных аномалий или хромосомных aberrаций. Доля преждевременных родов составляет от 5% до 18% во всем мире.

Несмотря на многочисленные стратегические подходы к предотвращению преждевременных родов, включая применение различных токолитических препаратов, до настоящего времени ни один из них не считается абсолютно эффективным и безопасным.

Показано, что полиморфизмы Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2 ассоциированы со спонтанными преждевременными родами и, возможно, с восприимчивостью организма к терапии  $\beta$ 2-агонистами. В частности, у беременных с генотипом 16ArgArg реже наблюдаются спонтанные преждевременные роды.

Однако связь полиморфизмов гена ADRB2 с частотой преждевременных родов и с фармакологическим ответом на токолитическую терапию  $\beta$ 2-адреномиметиками остается малоизученной. Обладание точными знаниями в



данной области может дать врачу дополнительный источник информации о состоянии беременной, заключающийся в определении наличия благоприятных или неблагоприятных генетических факторов, влияющих на вероятность появления угрозы преждевременных родов и определяющих индивидуальные особенности действия токолитиков, относящихся к  $\beta$ 2-адреномиметикам;

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

Автор лично и в полной мере анализировал данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемой тематике. Принимал участие в сборе анамнеза, проводил забор биоматериала для генетического анализа, осуществлял выделение ДНК из образцов и генотипирование, статистическую обработку данных и интерпретацию полученных результатов и отслеживал перинатальные исходы. Также автор принимал участие в работе над публикациями, наряду с руководителями и другими соавторами.

Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Прокловой Г.Ф., получены ей самостоятельно на базе клиник: акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева Университетской клинической больницы №2, ГКБ №23 имени И. В. Давыдовского кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава - клинических базах ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»;

Было обследовано 120 пациенток сроком беременности от 22 до 36 недель, которые были разделены на 2 группы: 1 – основная и 2 – контрольная группа. Дизайн исследования заключался в определены частоты аллелей и генотипов полиморфизмов Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2 у беременных с угрозой преждевременных родов и без данной патологии и эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиком гексопреналином.

В процессе выполнения работы использовались лабораторные и

инструментальные методы исследования: УЗИ, ЭКГ, КТГ, лабораторное обследование пациенток. Показаны отличия эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиком при различных полиморфизмах гена ADRB2 у беременных с УПР. Приводятся результаты перинатальных исходов.

Проведена статистическая обработка клинических показателей пациенток с использованием статистических программ;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Исследование выполняли с использованием современных молекулярно-генетических методов, с верификацией результатов путем выборочного секвенирования. Использовались проверенные контрольные образцы ДНК. Клинические и лабораторно-инструментальные методы обследования беременных, включенных в исследование, проводились на клинической базе в соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества.

Степень достоверности результатов исследований представляется вполне убедительной. Автором проделана большая работа по анализу медицинской документации 120 исследуемых пациенток, находившихся на стационарном наблюдении. Проведено клиническое обследование и фенотипирование генов всех пациенток. Выводы логичны, вытекают из содержания диссертационной работы. Практические рекомендации аргументированы и подкреплены результатами собственных исследований. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом;

**Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в российской популяции определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2 у беременных с угрозой преждевременных родов и подтверждено различие в соотношении аллелей полиморфизма Gly16Arg у женщин с данным состоянием и в контрольной группе.

Впервые в российской популяции беременных с угрозой преждевременных родов оценена эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии



гексопреналином с учетом различных генотипов полиморфизмов Gly16Arg и Gln27Glu гена ADRB2.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Доказана роль токолитической терапии при различных генотипах гена ADRB2, позволяющей пролонгировать беременность до момента физиологического созревания плода или, по крайней мере, дающей отсрочку для созревания легких, чрезвычайно важна сейчас и будет увеличиваться в дальнейшем. Для оптимизации фармакотерапии токолитиками необходимо применение персонализированного подхода, объединяющего знания механизмов действия препаратов и роли как внешних, так и внутренних факторов, модулирующих эффективность и безопасность применяемого лечения;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Исследование доказало роль генетических факторов в оценке эффективности и безопасности токолитической фармакотерапии гексопреналином у беременных с угрозой преждевременных родов при различных генотипах полиморфизма гена ADRB2. Опубликованные научные работы соискателя представляют ценность для определения генотипа пациента по полиморфизмным маркерам и создания генетического паспорта, доступного врачу как на этапе планирования беременности, так и вовремя для оценки риска.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты работы используются в клинической практике и в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ №2 (ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова).

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

Постановило: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ 2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-

адреномиметиками у беременных с преждевременными родами» (выписка из протокола № 16-19) от «04» декабря 2019г.;

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

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

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в научном изданиях, индексируемом Scopus).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России :

1) **Проклова Г., Сокова Е., Чилова Р., Жукова Э., Трифонова Н., Ерошенко Е., Гончаренко Н. Факторы риска преждевременных родов / Врач 2017 №8 С. 28-29.**

2) Жукова Э., Сычев Д., Чилова Р., Трифонова Н., **Проклова Г.** Преждевременные роды: диагностика и лечение. // **Врач. 2018 – Т.29. №2. С.78-79.**

3) Жукова Э., Чилова Р., Сычев Д., Трифонова Н., **Проклова Г.** Современный взгляд на риски развития преждевременных родов. // **Врач. 2018. – Т. 29. № 1. С. 14-15.**

4) **Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е.** Влияние полиморфизма гена ADRB2 на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп. // **Архив акушерство и гинекология имени В.Ф. Снегирева 2020. – Т. 7, № 3, С. 116-119.**

5) **Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А., Жукова Э.В., Акопов К.О.** Влияние полиморфизма гена ADRB2 на угрозу преждевременных родов и фармакологический ответ у беременных принимающих гексопренолин. //

**Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. – Т20 №2 С.5-13 (Scopus).**

6) **Проклова Г.Ф.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Жукова Э.В, Акопов К.О., Побединская О.С. Эффективность и безопасность гексопринала у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние полиморфизма гена ADRB2 – **Врач 2021 Т 32 № 8 С. 54-58.**

7) **Проклова Г.Ф.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Жукова Э.В, Акопов К.О. Токолитическая терапия гексоприналином у беременных с угрозой преждевременных родов: влияние на токолиз полиморфизма гена ADRB2 – **Врач 2021 Т 32 № 9 С. 42-45.**

**В иных изданиях:**

1) Сокова Е.А., Чилова Р.А., **Проклова Г.Ф.**, Мекша Ю.В., Демидова О.А. Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности. // **Вестник современной клинической медицины. 2016. – Т. 9 №5 С. 70-75.**

2) **Проклова Г.Ф.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Жукова Э.В., Акопов К.О., Трифонова Н.С. Влияние полиморфизма гена ADRB2 на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами. // **РМЖ. Мать и дитя 2020. – № 3 С. 194-197.**

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) на II региональном научно-образовательном форуме акушеров-гинекологов с международным участием. Москва 9-10 ноября 2018г. Секция молодых ученых «Современные аспекты ведения преждевременных родов» **Проклова Г.Ф.**

2) на V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» Персонализированная медицина в акушерстве: настоящее и будущее. Сокова Е.А., Чилова Р.А., **Проклова Г.Ф.**, Жукова Э.В., Пикуза Т.В.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом



от 31.01.2020 г. № 0094/P, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа Прокловой Гузель Фаритовны «Влияние полиморфизма гена ADRB2, кодирующего  $\beta$ 2-адренорецептор, на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta$ 2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология; 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

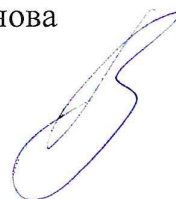
Заключение принято на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 35 чел.

Результаты голосования: «за» – 35 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №5 от «29» декабря 2021г.

### **Председатель заседания**

доктор медицинских наук (14.01.01 – акушерство и гинекология)  
профессор, заведующий кафедры акушерства и гинекологии №1  
Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Ищенко А.И.