

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания конференции 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 «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 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).

Пикуза Татьяна Владимировна, 1982 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное образовательное

учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию в 2005 году по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1828/Аэ выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2007 года работает в должности врача акушера-гинеколога Сеченовского центра материнства и детства 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, доцент, 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, 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 «Значение полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых пороков развития на фоне прекоцепционного

воздействия лекарственных средств», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Пикуза Татьяны Владимировны на тему «Значение полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых пороков развития на фоне пре-концепционного воздействия лекарственных средств» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Высокая частота эмбриональных и плодовых потерь на 80-85% обусловлена врожденными пороками развития. Причины врожденных пороков имеют сложную, мультифакториальную природу, включают накопление генетических мутаций, а также воздействие различных вредных факторов внешней и внутренней среды. В современных исследованиях ключевая роль в формировании врожденных пороков отводится фолатному статусу матери как в предгравидарном периоде, так и на ранних сроках беременности. Дефицит активного фолата у беременной женщины способствует накоплению гомоцистеина, обладающего токсическим действием на клетку и ассоциирован с риском формирования целого ряда врожденных пороков, включая дефекты нервной трубки. Еще одним фактором формирования врожденных пороков можно рассматривать медикаментозное воздействие, несмотря на то, что ни одно лекарственное средство не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 3% всех пороков развития связано с приемом лекарственных средств. Тип транспортеров в плаценте и изменение их активности и экспрессии во время беременности может видоизменять

эффективность воздействия лекарственных средств на плод, увеличивая их токсичность. Исследования последних лет продемонстрировали важную патофизиологическую роль семейства ABC-транспортеров, в том числе гликопротеина Р, как участника гематоэнцефалического барьера, осуществляющего фетопротективную функцию. Гликопротеин Р участвует в регуляции клеточного фолатного статуса в центральной нервной системе, в плацентарном транспорте фолиевой кислоты. Генетический полиморфизм гена ABCB1, кодирующий гликопротеин Р отражает межиндивидуальную концентрацию его субстратов.

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

Автор лично провел анализ данных отечественной и зарубежной литературы по изучаемой тематике. Пикуза Татьяна Владимировна принимала участие в сборе анамнеза, проводила забор биоматериала для генетического анализа, осуществляла выделение ДНК из образцов и генотипирование, статистическую обработку данных и интерпретацию полученных результатов и отслеживал перинатальные исходы. Также Пикуза Т.В. принимала участие в работе над публикациями наряду с руководителями и другими соавторами. Научные результаты, обобщённые в диссертационной работе Пикуза Т.В., получены ей самостоятельно на базе клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Исследование выполняли с использованием современных молекулярно-генетических методов. 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.

Было обследовано 250 пациенток, которые были разделены на 2 группы: 1 – основная и 2 – контрольная группа. Дизайн исследования заключался в определении частоты аллелей и генотипов полиморфизмов гена ABCB1 у беременных и новорожденных с диагностированными пороками развития плода и у беременных без данной патологии. В ретроспективном исследовании проанализированы 80 амбулаторных карт и историй родов пациенток, родивших детей с врожденными пороками развития.

В ходе работы были использованы общеклинические, лабораторно-инструментальные, специальные (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография, молекулярно-генетические) методы исследования, результаты которых были обработаны с использованием статистических программ. Проанализированы результаты перинатальных исходов. Исследование выполняли с использованием современных молекулярно-генетических методов. 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 250 исследуемых пациенток. Проведено клиническое обследование и фенотипирование генов 170 пациенток и 87 новорожденных. 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**

В Российской популяции изучены частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера С 3435Т гена ABCB1 у родильниц и новорожденных с фолат-зависимыми врожденными пороками развития. Проведен анализ

ассоциации носительства генотипов полиморфного маркера С 3435Т гена ABCB1 у матерей и новорожденных на фоне периконцепционного приема лекарственных средств и риском развития врожденных пороков развития.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Доказано положительное значение приема фолиевой кислоты при различных полиморфизмах гена ABCB1 для снижения возникновения фолат-зависимых пороков развития как в период предгравидарной подготовки, так и во время беременности.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Исследование доказало роль генетических факторов в оценке риска возникновения фолат-зависимых пороков развития плода при различных полиморфизмах гена ABCB1.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации включены в учебный процесс 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). Акт внедрения в учебный процесс №340 от 09.01.2024 г.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации кандидатской диссертации используются в клинической практике Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Акт внедрения в лечебный процесс №338 от 09.01.2024 г.

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

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Значение полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин Р, в формировании фолат-зависимых пороков

развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств». Выписка из протокола № 20-20 очередного заседания Локального этического комитета от 15.07. 2020 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, пунктам 2, 3, 4, и паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам 10, 14.

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

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, и 1 иная публикация по результатам исследования.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) **Пикуза Т.В.,** Чилова Р.А., Сокова Е.А., Жукова Э.В., Казаков Р.Е. Современные подходы к выявлению, оценке и прогнозам врожденных пороков развития. // **Врач.** 2021; 32(2): С.5-9.

2) **Пикуза Т.В.,** Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Жукова Э.В., Трифонова Н.С., Ших Е.В. Фолат-зависимые врожденные пороки развития и полиморфизм гена ABCB1 // **Врач.** 2022; 33(3) С. 42-46.

3) **Пикуза Т.В.,** Чилова Р.А., Сокова Е.А. Казаков Р.Е., Жукова Э.В., Трифонова Н.С., Ших Е.В., Мазур С.И. Риск формирования фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных препаратов: влияние полиморфизма гена ABCB1 // **Врач.** 2022;33 (4) С. 79-84.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1) **Пикуза Т.В.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Ших Е.В. Влияние полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин P, на врожденные пороки развития// **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2022. – Т.21 №1 С.5-11.(Scopus)

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Пикуза Т.В.**, Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е., Акопов К.Ю., Асцатурова О.Р. Врожденные пороки развития: роль гликопротеина P// **Врач** 2020;31 (7) С. 27-33.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (14-18 мая 2018 года, г. Ярославль).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Пикуза Татьяны Владимировны «Значение полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин P, в формировании фолат-зависимых врожденных пороков развития на фоне преконцепционного воздействия лекарственных средств» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. 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 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 06 от «22» января 2025г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)



А.И. Ищенко