

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), заведующей кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного высшего образования «Воронежский государственный университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Российской Федерации профессора Батищевой Галины Александровны на диссертационную работу Путинцевой Анны Викторовны «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами», представленную к защите в Диссертационный совет ДСУ 208.001.20, созданный на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Представленная к защите диссертационная работа посвящена чрезвычайно актуальной теме — улучшению репродуктивного здоровья женщины на этапе подготовки к беременности.

В проводимых ранее исследованиях установлено, что фолаты необходимы для полноценного эмбрионального развития и физиологического течения беременности, поэтому профилактика фолат-дефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста имеет важное значение.

В клинической практике используются различные программы приема препаратов для коррекции дефицита витаминов, однако результативность их внедрения невысока. Фолатный дефицит высоко распространен как в России, так и за рубежом. Одна из причин - полиморфизм генов, кодирующих ферменты фолатного цикла. Дефицит метильных групп напрямую связан с полиморфизмом генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*, что ведет к снижению функциональной активности ферментов фолатного цикла, уменьшению уровня витаминов группы В и повышению гомоцистеина.

Развитие современных методов диагностики позволяет учитывать генетические особенности женщины для фолатной поддержки в период

прегравидарной подготовки и проводить персонализированную терапию с выбором индивидуального режима дозирования препаратов.

В связи с этим, представляется актуальным изучение эффективности использования различных форм фолатов: кальция L-метилфолата и фолиевой кислоты в сопоставимых дозах в зависимости от наличия полиморфизма генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*. Данное направление исследований является чрезвычайно важным для клинической практики и имеет значение для повышения репродуктивного потенциала женщин детородного возраста.

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

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы А.В. Путинцевой имеют высокую степень обоснованности. Четкая постановка задач исследования и методологические подходы подтверждают достоверность выводов, представленных в диссертации.

В диссертационном исследовании присутствует достаточно большой объем клинического материала, обследовано 194 женщины репродуктивного возраста. Использован метод полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени для определения полиморфизма основных генов ферментов фолатного цикла, изучена их распространенность у женщин европеоидной расы, планирующих беременность, а также определена ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла и риска развития осложнений беременности.

Автором проведено исследование динамики уровня фолатов, гомоцистеина, витамина В12 в крови женщин, которые получали две различные схемы фармакотерапии: фолиевая кислота (400 мкг) и кальция L-метилфолата (451 мкг) с цианокобаламином (2,6 мкг). Это позволило сравнить эффективность приема препаратов и сформулировать практические рекомендации к прегравидарной подготовке фолатами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа Путинцевой А.В. отличается высокой степенью достоверности. Результаты исследования подтверждены применением современных методов диагностики и статистической обработки данных.

Автором впервые проведено изучение частоты встречаемости полиморфизма генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG* у женщин европеоидной расы, проживающих на территории Москвы, с сопоставлением полученных результатов с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В12.

Показано, что для персонализированной подготовки к беременности и оценки риска развития осложнений, связанных с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией во время беременности, рекомендуется изучение полиморфизмов генов, кодирующих ключевые ферменты фолатного цикла: *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G* и *MTRR-A66G*.

В исследовании определена эффективность двух схем фолатной поддержки у женщин репродуктивного возраста на этапе подготовки к беременности в амбулаторных условиях: фолиевой кислотой (400 мкг) и кальция L-метилфолата (451 мкг) с цианокобаламином (2,6 мкг). Это позволило определить, что у женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, имеющих генотипы *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, рекомендуемый обычный режим приема фолиевой кислотой не позволяет достигать целевого уровня фолатов в организме после 3 месяцев фармакотерапии. Применение кальция L-метилфолата (451 мкг) и цианокобаламина (2,6 мкг) предпочтительнее стандартной схемы по 400 мкг фолиевой кислоты в сутки.

Полученные результаты диссертационного исследования позволили разработать фармакогенетический подход режима дозирования фолатов, обеспечивающий минимальный риск развития осложнений беременности и врожденных пороков плода у будущей матери.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационной работы имеют значительную научную и практическую ценность.

Автором дополнены данные о взаимосвязи полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В12 в крови. Установлено, что наличие полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* является фактором риска развития осложнений беременности.

Впервые проведен сравнительный анализ достижения целевого уровня фолатов при применении различных схем фолатной поддержки в прегравидарный период в зависимости от генетических особенностей – вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

По результатам диссертационной работы предложен алгоритм оптимизации подготовки к беременности при применении различных форм фолатов у пациенток в зависимости от вариантов полиморфизма основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Результаты исследования имеют важное значение для дальнейшего развития фармакогенетических подходов в клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам данной специальности № 6, 10, 13, 20. Диссертационное исследование охватывает актуальные вопросы клинической медицины, полностью отвечает критериям данной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Автором опубликовано 5 печатных работ по теме и результатам диссертации, включая 2 печатные работы в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация, что подтверждает уровень работы и соблюдение всех стандартов, предъявляемых к публикациям диссертационных исследований.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа характеризуется четкой структурой, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы с результатами исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Объем работы составляет 131 страниц, диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 9 рисунками. Список литературы содержит 222 источника, включая 55 отечественных и 167 иностранных авторов.

Обзор литературы основан на результатах отечественных и зарубежных исследователей, демонстрирует знание современного состояния проблемы. В обзоре описаны особенности однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов, кодирующих активность основных ферментов фолатного цикла, дана характеристика фолатов, подробно описаны стратегии фолатной поддержки в мире и России, их преимущества и недостатки в клинической практике.

Автором проведен аналитический анализ литературных данных, убедительно показаны нерешенные вопросы фолатных стратегий при подготовке к беременности и обоснована роль фармакогенетического подхода к преграви-дарной подготовке фолатами.

В главе «Материалы и методы» сформулированы критерии включения и исключения пациенток из исследования, указаны методы лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка данных.

В главе, представляющей результаты собственных исследований, автором представлена клиническая часть, включая сбор материала, применение современных лабораторно-инструментальных методов обследования, проведение генетического тестирования при подготовке пациенток к беременности.

В работе показано, что использование фармакогенетического подхода позволяет еще до зачатия стратифицировать риски развития осложнений будущей беременности, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью фолатами и выбрать оптимальную тактику фолатной подготовки для снижения гипергомоцистеинемии.

В диссертации показаны результаты сравнения эффективности двух вариантов фолатной поддержки – стандартной (400 мкг фолиевой кислоты в сутки), применение активной формы фолиевой кислоты - кальция L-метилфолата (451 мкг/сутки) с цианокобаламином (2,6 мкг/сутки) у пациенток в условиях амбулаторно-поликлинического звена.

Автором предложен алгоритм действия для оптимальной прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, выполнен анализ эффективности предлагаемых схем фармакотерапии, обоснованы подходы для обеспечения профилактики пороков развития и осложнений беременности.

На основании результатов диссертационного исследования сформулированы четыре положения, выносимые на защиту. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации учитывают данные диссертационного исследования, имеющие важное значение для клинической практики. Предложенные автором подходы персонализированной терапии аргументированы и могут быть использованы при прегравидарной подготовке в женских консультациях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы А.В. Путинцевой соответствует требованиям к объёму и форме, полностью отражает основные полученные результаты.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями.

При ознакомлении возникли вопросы:

1. По результатам ваших исследований, можно предположить какое количество пациенток европеоидной расы, проживающих на территории Москвы, нуждается в персонализированной терапии фолатами на этапе подготовки к беременности в связи с носительством минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* ?
2. Какова доступность выполнения фармакогенетического исследования носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* в реальной клинической практике ?
3. Каковы перспективы внедрения в работу женских консультаций разработанной в исследовании схемы прегравидарной подготовки ?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Путинцевой Анны Викторовны на тему: «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, а именно повышение эффективности прегравидарной подготовки фолатами путем применения различных форм фолатов у пациенток с

учетом носительства минорных аллелей основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*, что имеет существенное значение для персонифицированного подхода в клинической медицине, 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.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Путинцева Анна Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской
Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Г.А. Батищева

Подпись доктора медицинских наук, профессора Батищевой Г.А.
удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской
Федерации
доктор медицинских наук



Л.А. Титова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел: +7 (473) 253-00-05; e-mail: mail@vrngmu.ru

05.12.2024г.