

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-07/131-2024

решение диссертационного совета от 24 декабря 2024 года № 43

О присуждении Путинцевой Анне Викторовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами», в виде рукописи по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 20 ноября 2024 года, протокол № 38/2 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Путинцева Анна Викторовна 1975 года рождения в 1998 году окончила Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк по специальности «лечебное дело».

С 2021 года является соискателем кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает врачом акушером-гинекологом ООО «Независимая лаборатория Инвитро» по настоящее время.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Громова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры;
- Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального

образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном академиком РАН, доктором медицинских наук, Сычевым Дмитрием Алексеевичем – профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, указала, что 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 разработки фармакогенетического подхода, имеющей существенное значение для клинической медицины, что 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 по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Опубликовано 5 печатных работ по теме и результатам диссертации, общим объемом 1,2 печатных листа, 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Ших, Е.В.** Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла: распространенность, взаимосвязь с уровнем гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В12 плазмы крови / **Е.В. Ших, А.В. Путинцева** // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – № 3. – С. 104–111. [Scopus]
2. **Путинцева, А.В.** Влияние различных режимов фолатной поддержки в прегравидарный период на уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизма генов ферментов фолатного цикла / **А.В. Путинцева, Е.В. Ших** // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2022. – № 5. – С. 80–85.
3. **Путинцева, А.В.** Ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла и риска развития осложнений беременности / **А.В. Путинцева, Е.В. Ших** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 28–32. [Scopus]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) - Духанина Александра Сергеевича; доктора биологических наук, член-корреспондента РАН, директора Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России - Трофимова Дмитрия Юрьевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрана в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области фармакологии, клинической фармакологии и имеет ученых, являющихся безусловными

специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно применения фармакогенетического подхода при назначении терапии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработано решение актуальной для медицины научной задачи по оптимизации прегравидарной подготовки фолатами путем применения различных форм фолатов в зависимости от генетических особенностей – вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Установлено, что полиморфизм генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* ассоциирован с повышенным уровнем гомоцистеина и пониженным уровнем фолатов. Полиморфизм генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G* ассоциирован с низким уровнем витамина В₁₂.

Выявлено, что у женщин с генотипами, при которых отсутствует носительство минорной аллели *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, и у женщин с генотипами *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* оба режима микронутриентной фолатной коррекции, 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту) и 2,6 мкг цианокобаламина в составе ВМК и 400 мкг монопрепарата фолиевой кислоты (ФК) эффективно поддерживают оптимальный уровень фолатов и гомоцистеина.

У женщин с гетерозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипом *MTR-2756AG*, предпочтителен режим кальция L-метилфолат и цианокобаламин в составе ВМК, так как более быстро достигается целевой уровень фолатов и ГЦ (1 месяц по сравнению с 3 месяцами применения монопрепарата ФК).

Подтверждено, что у женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, а также у женщин с генотипом *MTHFR-1298AC*

целесообразно использовать режим кальция L-метилфолата и цианокобаламина в составе ВМК, так как применение монопрепарата ФК не приводит к достижению целевого уровня фолатов.

Предложен алгоритм оптимизации прегравидарной подготовки 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*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

В работе продемонстрирован достоверный анализ динамики уровня фолатов, гомоцистеина, витамина В₁₂ в крови женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* на фоне применения двух схем фолатной поддержки.

Проведена оценка риска развития фолат-дефицитных состояний и связанных с ними осложнений беременности при использовании различных схем прегравидарной подготовки.

Изучена распространенность полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, планирующих беременность.

Доказано, что у женщин европеоидной расы репродуктивного возраста встречаемость полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла сопоставима с мировыми общепопуляционными показателями.

Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, ГЦ, витамина В₁₂ в крови.

Показано, что наличие полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* является фактором риска развития осложнений беременности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан алгоритм оптимизации прегравидарной подготовки 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*.

Основные научные положения, выводы и рекомендации данного диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ОВ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в клиническую практику в поликлинике «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»».

Полученные результаты могут быть использованы в практическом здравоохранении при проведении прегравидарной подготовки, а также в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований: проанализированы 222 источника, из них 55 отечественных и 167 зарубежных. Достоверность выводов проведенного диссертационного исследования обусловлена за счет включения достаточного количества пациентов, однородностью исследуемой группы, проведением клинических, инструментальных обследований, применением современных диагностических лабораторных методов исследования, включающих проведение генетического исследования полиморфизма генов *MTHFR-C677T* (*rs 1801133*), *MTHFR-A1298C* (*rs 1801131*), *MTR-A2756G* (*rs 1805087*), *MTRR-A66G* (*rs 1801394*). Результаты были проанализированы с помощью рекомендуемых статистических методов для медико-биологических исследований.

Исследование в рамках диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 14–22 от 07.07.2022 года.

Научные методы анализа полностью соответствовали поставленным задачам.

Практические рекомендации и выводы были основаны на полученных результатах и соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Личный вклад соискателя заключается в следующем:

Автор внес значительный вклад в выполнение диссертационного исследования на всех этапах работы, таких как: определение темы исследования, проведение отбора и анализа отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, составление алгоритма обследования, включение и наблюдение пациенток, сбор анамнеза.

Автор провел исследования, включая регистрацию антропометрических данных, оценку жизненно важных показателей (частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления, частоты дыхания), а также собрал образцы крови с целью проведения клинического и биохимического анализа крови, оценки уровня фолатов, гомоцистеина, цианкобаламина в крови, а также для определения полиморфизмов генов, кодирующих основные ферменты фолатного цикла: *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Автор сформировал базу данных, провел их статистическую обработку, сформулировал основные научные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

Интерпретация полученных данных представлена автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета – доктор медицинских наук, доцент Махова Анна Александровна, доктор фармацевтических наук, профессор Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор Дроздов Владимир Николаевич задали уточняющие вопросы по результатам исследования.

Соискатель Путинцева Анна Викторовна дала развернутые ответы на задаваемые ей вопросы, опираясь на полученные в исследовании данные, аргументировала свою точку зрения. В том числе о практической значимости полученных результатов.

В ходе обсуждения диссертационной работы выступили члены диссертационного совета – доктор медицинских наук, профессор Журавлева Марина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор Дроздов Владимир Николаевич. Все выступающие дали положительную оценку диссертационной работе.

На заседании 24 декабря 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оптимизации прегравидарной подготовки фолатами путем применения различных форм фолатов в зависимости от наличия полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*

присудить Путинцевой Анне Викторовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Морозова Татьяна Евгеньевна

Дроздов Владимир Николаевич

«26» декабря 2024 года