

## УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе и  
инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

К.Б. Мирзаев

2024 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертации Путинцевой Анны Викторовны «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Путинцевой Анны Викторовны посвящена решению одной из актуальных проблем медицины – повышению качества прегравидарной подготовки путем внедрения персонализированного подхода. Данный подход предполагает рациональное применение 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, около половины вклада в фармакологический ответ вносят именно генетические особенности пациентов. Прежде всего это небольшие изменения в генах (нуклеотидные замены *SNP*), кодирующих белки и ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетике. Выявление генетических особенностей пациентов позволяет прогнозировать эффект

различных форм фолатов и персонализировано подойти к выбору самого препарата, режимов применения.

Доказано, фолат-дефицитное состояние будущей матери значительно увеличивает риск развития врожденных пороков плода и ассоциировано с осложнённым течением беременности. Однонуклеотидные полиморфизмы *SNP* генов, кодирующих активность основных ферментов фолатного цикла: *MTHFR-C677T (rs 1801133)*, *MTHFR-A1298C (rs 1801131)*, *MTR-A2756G (rs 1805087)*, *MTRR-A66G (rs 1801394)* являются одной из основных причин фолатного дефицита и гипергомоцистеинемии.

Основным способом решения проблемы фолат-дефицитных состояний является внедрение в практику согласованного алгоритма фолатной поддержки при прегравидарной подготовке, учитывающего наличие полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* и форму фолатов (фолиевую кислоту, кальция L-метилфолат).

Таким образом, диссертационная научно-исследовательская работа Путинцевой А.В., посвященная фармакогенетическим подходам к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами представляется весьма актуальной и значимой для клинической практики, поскольку достижение целевого уровня фолатов при планировании беременности будет способствовать профилактике врожденных мальформаций и осложнений беременности.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационное исследование Путинцевой А.В. выполнено согласно научно-исследовательской программе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).



## Новизна исследования и полученных результатов

Путинцевой А.В. были получены актуальные данные об ассоциации полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* и уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В<sub>12</sub>

Впервые проведено сравнительное изучение динамики уровня фолатов, гомоцистеина и витамина В<sub>12</sub> в крови при применении схем прегравидарной подготовки с использованием 451 мкг кальция L-метилфолат (400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту) и 2,6 мкг цианокобаламина в составе поливитаминного комплекса и 400 мкг монопрепарата фолиевой кислоты у женщин, планирующих беременность.

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

Разработано предложение по оптимизации выбора типа фолатов в зависимости от наличия полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Выводы обоснованы и корректны. Высокая степень достоверности проведенного диссертационного исследования обусловлена включением достаточного количества пациентов, однородностью исследуемой группы, проведением клинических, инструментальных обследований, применением современных диагностических лабораторных методов исследования, использованием адекватных критериев для статистической обработки результатов.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа Путинцевой А.В. обладает высокой научно-практической ценностью. Получены данные о высокой распространенности полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, проживающих в г. Москва и планирующих беременность.

Выявлена взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В<sub>12</sub> в крови. Наличие вышеперечисленных полиморфизмов генов является фактором риска достижения целевых значений уровня фолатов, обеспечивающих профилактику формирования пороков развития у плода.

Полученные данные об эффективности применения различных форм фолатов в зависимости от наличия полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* позволили разработать персонафицированный алгоритм подготовки к беременности.

Теоретическую основу данной диссертации составляют результаты российских и зарубежных исследований, в которых представлены данные о распространенности полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*, о взаимосвязи полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В<sub>12</sub>. Кроме того, были проанализированы современные стратегии фолатной поддержки, предложенные международными и отечественными экспертами, в частности, стратегии, рекомендуемые учитывать наличие полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла для достижения целевого уровня фолатов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами



собственных исследований. Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам, которые подтверждаются убедительными фактическими данными и в полной мере раскрывают цель научной работы.

Практические рекомендации четко сформулированы, конкретны, представляют конкретный алгоритм действий для повышения эффективности прегравидарной подготовки фолатами.

Полученные результаты диссертационной работы 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 поликлиники «Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина»».

#### **Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования**

Учитывая несомненно высокую значимость проведенного исследования, результаты и выводы диссертационной работы могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших учебных заведений при обучении по специальности «клиническая фармакология», а также по программам дополнительного профессионального образования (при подготовке учебно-методических материалов, в лекционном процессе, при проведении практических занятий).

Материалы и результаты исследования могут быть использованы при прегравидарной подготовке в женских консультациях, амбулаториях с целью профилактики фолатного дефицита.

## **Личный вклад автора**

Автор внес ценный вклад в реализацию диссертационного исследования на всех его этапах, включая: выбор темы исследования, сбор и анализ отечественной и зарубежной литературы по данной теме, разработку алгоритма обследования, включение и наблюдение пациенток, а также сбор анамнеза. Автор организовал забор биологического материала с целью проведения фармакокинетических исследований, а также для оценки уровня фолатов, гомоцистеина, цианкобаламина, наряду с определением полиморфизмов генов, отвечающих за синтез основных ферментов фолатного цикла: *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*. Автор сформировал базу данных, выполнил статистическую обработку полученных данных, сформулировал основные научные выводы диссертационной работы и практические рекомендации. Подготовил как индивидуально, так и в сотрудничестве с другими авторами публикации, основанные на материалах проведенного исследования.

По результатам исследования опубликовано 5 печатных работ, 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.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа состоит из следующих частей: введение, четыре главы, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список использованной литературы.

Работа изложена на 131 страницах печатного текста, содержит 18 таблиц, 9 рисунков. Список литературы включает 222 литературных источника, из них 55 отечественных, 167 зарубежных.



Диссертационная работа написана качественно, научным языком и имеет четкую структуру изложения материала.

**В части «Введение»** автор обосновывает значимость и актуальность темы исследования. Цель исследования четко сформулирована.

**В главе 1 «Обзор литературы»** на 38 страницах освещены: клинико-фармакологические характеристики основных форм фолатов, наиболее изученные гены метаболизма фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, подчеркнута взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла с гипергомоцистеинемией; этиопатогенетическая роль фолат-дефицитных состояний в развитии врожденных пороков и акушерских осложнений. Раскрыты современные стратегии фолатной поддержки, в частности стратегии, рекомендуемые учитывать наличие полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла для достижения целевого уровня фолатов.

**В главе 2 «Материалы и методы»** на 41 странице графически представлена схема организации исследования, подробно описаны методы исследования. Отдельно описаны особенности проведения молекулярно-генетического анализа генов ферментов фолатного цикла (*MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*), подробно освещены методики определения уровня гомоцистеина плазмы крови, уровня сыворотки крови фолатов и витамина В<sub>12</sub>. Разъяснены методы статистической обработки полученных результатов.

**В главе 3 «Результаты собственных исследований»** на 23 страницах представлены собственные данные автора. Проведен анализ распространенности полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла в сравнении с данными мировой популяции. Проанализированы уровни фолатов, гомоцистеина и витамина В<sub>12</sub> в крови у женщин с полиморфизмами основных генов ферментов фолатного цикла (*MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*) при проведении прегравидарной подготовки фолатами.

**В главе 4** на 14 страницах автор обсуждает полученные результаты. Внедрение фармакогенетического подхода к прегравидарной подготовки фолатами достоверно обеспечивает достижение целевого уровня фолатов.

**В «Заключении»** обобщены полученные результаты исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам, отражают суть представленной работы. Автореферат соответствует тексту диссертации.

### **Содержание и оформление диссертации**

Существенных замечаний к диссертационной работе Путинцевой А.В. на тему «Фармакогенетические подходы к оптимизации прегравидарной подготовки фолатами» нет.

### **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 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).

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Путинцевой А.В. обсужден и утвержден на заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, протокол № 15 от « 5 » 12 2024 года.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала,  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки))

Даю согласие на обработку моих персональных данных

  
Дмитрий Алексеевич Сычев

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Сычева Дмитрия Алексеевича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

  
Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

тел. + 7 (499) 252-21-04, +7 (499) 252-00-65, e-mail: rmapo@rmapo.ru

**Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России:**

Мирзаев Карин Бадавиевич  
доктор медицинских наук, доцент  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России.  
Проректор по научной работе и инновациям.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 г. № 662  
«Об определении состава информации о государственной научной аттестации  
для включения в федеральную информационную систему государственной  
научной аттестации» согласие на обработку персональных данных  
подтверждаю.

Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских  
наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю.

Чеботарева Татьяна Александровна  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Ученый секретарь  
д.м.н., профессор



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1  
тел. + 7 (499) 252-21-04, +7 (499) 252-00-65, e-mail: rmaro@rmaro.ru