

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (ранее 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, (медицинские науки), 3.1.21. педиатрия), профессора кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Громовой Ольги Алексеевны 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

Эффективная подготовка фолатами к беременности для успешного зачатия и вынашивания беременности является одной из актуальных задач современной медицины. Обеспеченность организма будущей матери фолатами – это бесспорный фактор, способствующий профилактике врожденных пороков развития и патологии беременности.

К дефициту фолатов могут приводить не только недостаточность потребления, нарушения усвоения, а также наличие вариантов нуклеотидных полиморфизмов генов фолатного обмена (*MTHFR*, *DHFR*, *MTRR*), влияющих на биотрансформацию фолиевой кислоты. Вот почему компенсация фолатного дефицита только с использованием фолиевой кислоты не всегда успешна, так как фолиевая кислота должна

преобразоваться в организме в активные формы фолатов 5-МТГФ. В настоящее время в отечественной литературе имеются единичные клинические исследования усвоения различных форм фолатов при носительстве минорных аллелей генов фолатного обмена. Именно поэтому принципиально важным остаётся вопрос изучения эффективности применения различных форм фолатов: кальция L-метилфолата и фолиевой кислоты в сопоставимых дозах в зависимости от наличия полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

В связи с этим диссертационная работа Путинцевой Анны Викторовны, посвященная улучшению фолатной 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*, является актуальной и клинически значимой.

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

Диссертационная работа А.В. Путинцевой включает достаточный объём клинического материала для подтверждения достоверности научных положений, выводов и рекомендаций. По результатам скрининга в исследование было включено 200 женщин в возрасте от 20 до 38 лет. Закончили исследование 194 женщины (средний возраст $28,5 \pm 0,3$ года) из них имели осложненный акушерско-гинекологического анамнез - 45 (23,2%). Осуществлялось комплексное обследование женщин, включая сбор исходной информации, включающий основные данные, соматический анамнез, перенесенные и сопутствующие заболевания, анализ терапии, клинические и лабораторные методы. Перенесенные и сопутствующие заболевания регистрировались в виде диагнозов или синдромов в

соответствии с терминологией МКБ-10. Дизайн работы четко соответствовал цели и задачам исследования.

Определение полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени, используя амплификатор «ДТ-96» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Диссертантом выполнена сравнительная оценка взаимосвязи полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, витамина В12, гомоцистеина до начала прегравидарной подготовки. Изучена динамика уровня фолатов, гомоцистеина, витамина В12 в крови женщин, при проведении прегравидарной подготовки двумя сравниваемыми схемами: фолиевой кислотой (400 мкг) или кальция L-метилфолата (451 мкг) с цианокобаламином (2,6 мкг).

Практические рекомендации четко сформулированы, конкретны. Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Выводы научного исследования соответствуют поставленным задачам и полученным результатам, обоснованны и логично вытекают из содержания работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность диссертационной работы подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы работ ведущих отечественных и зарубежных специалистов в изучаемой области, большим объёмом клинического материала (194 пациентов). Дизайн исследования и выбранные клинические, лабораторные методы исследования корректны и соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в

диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных наблюдений. Достоверность полученных результатов подтверждается также проведенной статистической обработкой.

Научная новизна работы не вызывает сомнений. В данном исследовании выявлена взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов и гомоцистеина до и вовремя 3-месячной прегравидарной подготовки двумя сравниваемыми схемами. Установлено, что у женщин с генотипами *MTHFR-677CC*, *MTHFR-1298AA*, *MTR-2756AA*, *MTRR-66AA*, *MTHFR-677CT*, *MTRR-66AG* уровень фолатов крови превышал значение 7 нг/мл, а уровень гомоцистеина крови составил менее 10 мкмоль/л, что находится в пределах оптимальных значений, при которых развитие осложнений беременности и врожденных пороков развития минимальны. У женщин с носительством минорной аллели, с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66AA*, *MTHFR-1298AC*, *MTR-2756AG*, в сравнении с женщинами, не имеющими носительства минорной аллели, отмечался статистически значимо повышенный средний уровень ГЦ ($p < 0,001$) и сниженный уровень фолатов ($p < 0,001$), что отклонялось от пороговых значений, обеспечивающих минимальный риск развития осложнений беременности и врожденных пороков развития.

У женщин с гомозиготным вариантом носительства минорной аллели, имеющих генотипы *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG*, применение кальция L-метилфолата (451 мкг) и цианкобаламина (2,6 мкг) в течение первого месяца приема достоверно привело к достижению целевого уровня фолатов, витамина В12 и коррекции уровня гомоцистеина у всех пациенток. У женщин с генотипами *MTHFR-677TT*, *MTHFR-1298CC*, *MTR-2756GG*, *MTRR-66GG* применение монопрепарата фолиевой кислоты (400мкг) не привело к достижению целевого уровня фолатов и ГЦ после 3 месяцев прегравидарной подготовки, а дефицит цианкобаламина за период наблюдения усугубился.

Показано, что с целью персонализации прегравидарной подготовки и стратификации риска развития осложнений будущей беременности, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью фолатами и гипергомоцистеинемией, целесообразно определение полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Изучена распространенность полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* у женщин европеоидной расы, планирующих беременность. Проанализирована взаимосвязь полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* с уровнем фолатов, гомоцистеина, витамина В12 в крови. Показано, что наличие полиморфизмов генов *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G* является фактором риска развития осложнений беременности.

Изучена динамика уровня фолатов, гомоцистеина, витамина В12 в крови женщин при проведении прегравидарной подготовки ФК или кальцием L-метилфолатом и цианокобаламином в составе ВМК у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*. Проведена оценка риска развития фолат-дефицитных состояний и связанных с ними осложнений беременности при использовании различных схем прегравидарной подготовки.

По результатам проведенной работы предложена схема оптимизации прегравидарной подготовки путем применения различных форм фолатов у пациенток в зависимости от вариантов носительства минорной аллели основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, пунктам данной специальности №№ 6, 10, 13, 20. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 131 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 9 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, полученных результатов собственных исследований, обсуждения главы полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 222 источника, из которых 55 отечественный и 167 иностранных.

Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой изложенного материала. В разделе «Введение» автор аргументированно обосновывает актуальность темы исследования. Цель исследования сформулирована четко, задачи исследования полностью отвечают цели. Во введении представлены научная новизна работы,

основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы освещены современные представления о стратегиях фолатной подготовки к беременности, данные об особенностях применения фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), об однонуклеотидных полиморфизмах (*SNP*) генов, кодирующих активность основных ферментов фолатного цикла: *MTHFR-C677T* (*rs 1801133*), *MTHFR-A1298C* (*rs 1801131*), *MTR-A2756G* (*rs 1805087*), *MTRR-A66G* (*rs 1801394*). В главе «Материалы и методы» четко описаны критерии включения, невключения и исключения, графически представлен дизайн исследования, дана подробная характеристика исследуемых пациентов, методы диагностики, в том числе методика определения полиморфизмов основных генов ферментов фолатного цикла *MTHFR-C677T*, *MTHFR-A1298C*, *MTR-A2756G*, *MTRR-A66G*, уровня гомоцистеина в плазме крови, уровня фолатов и витамина В12 в сыворотке крови. Для обследования пациентов в работе были использованы актуальные подходы, согласующиеся с целью и задачами исследования. Глава, посвященная собственным исследованиям автора, содержит демонстративные рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты диссертации. В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, автор, опираясь на литературные источники, приводит научное обоснование и обобщение полученных данных.

Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

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

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. Исследование запланировано и проведено продуманно и последовательно. Работа написана литературным языком, иллюстрирована. Четкая рубрикация и последовательная логика изложения делают работу понятной и доступной. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе личного общения с диссертантом обсуждены некоторые уточняющие вопросы, на которые официальный оппонент получил исчерпывающие ответы.

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 персонализированного подхода в клинической медицине, 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 кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Громова Ольга Алексеевна

Подпись



Подпись доктора медицинских наук, профессора Громовой Ольги Алексеевны заверяю

Ученый секретарь,

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
к.м.н., доцент кафедры фармакологии
Калачева Алла Геннадьевна

Подпись



Адрес организации: 153012, Российская Федерация, Ивановская область,
г. Иваново, Шереметевский проспект, 8
Электронная почта: adm@ivgmu.ru
Телефон: +7 (4932) 30-17-66