

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ребровой Екатерины Владиславовны «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Артериальная гипертензия остаётся одним из наиболее значимых медико-социальных вызовов современности, являясь ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в мировом масштабе, так и в Российской Федерации. Несмотря на развитие фармакотерапии и наличие широкого арсенала антигипертензивных средств, включая блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), достижение стабильного контроля артериального давления у многих пациентов остаётся проблемой. Существенную роль в этом играет межиндивидуальная вариабельность ответа на лечение, обусловленная как клинико-демографическими, так и генетическими факторами, влияющими на фармакокинетические и фармакодинамические процессы.

В этой связи особый интерес представляют исследования фармакогенетических аспектов применения БРА, таких как ирбесартан и валсартан, которые широко используются в практике, но недостаточно изучены с позиции индивидуальной чувствительности. Недостаток комплексных данных, различия в дизайне выполненных исследований и отсутствие единых критериев генетической стратификации пациентов подчёркивают необходимость углублённого изучения этой проблемы. Таким образом, представленное диссертационное исследование отличается высокой актуальностью как в фундаментальном аспекте — для понимания механизмов индивидуального ответа на терапию, так и в прикладном — для формирования базы персонализированного подхода к лечению артериальной гипертензии.

Методология исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов

Диссертационная работа выполнена в соответствии с современными принципами доказательной медицины и стандартами клинических исследований. Применён многоуровневый дизайн, включающий

клиническую, лабораторно-инструментальную, фармакогенетическую и фармакокинетическую оценку, что обеспечило комплексное исследование факторов, влияющих на терапевтический ответ на БРА.

В исследование были включены 179 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени. Выбор схем терапии (ирбесартан или валсартан, в режиме монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом) проводился дифференцированно, с учётом сердечно-сосудистого риска, что свидетельствует о клинической обоснованности дизайна.

Генотипирование полиморфизмов генов-кандидатов (*CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *CYP11B2*, *ACE*) проводилось методом ПЦР в реальном времени, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью. Определение равновесных концентраций ирбесартана и валсартана осуществлялось методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием, что обеспечило надёжную оценку фармакокинетических характеристик.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации и национальным нормативным документам, что подтверждает соблюдение этических стандартов. Статистическая обработка включала широкий спектр методов (параметрические, непараметрические критерии, регрессионный и корреляционный анализ), что позволило достоверно установить взаимосвязи между генетическими, фармакокинетическими и клинико-демографическими параметрами и результатами терапии.

Выводы работы логично вытекают из представленных данных и отличаются высокой степенью обоснованности.

Научная и практическая значимость

Диссертационное исследование обладает значительной научной и практической ценностью. В научном аспекте работа расширяет представления о роли фармакогенетических факторов в формировании межиндивидуальной variability ответа на антигипертензивную терапию, углубляет понимание механизмов действия БРА (ирбесартана и валсартана) и обосновывает значимость генетических предикторов для прогнозирования эффективности и безопасности лечения. Полученные результаты восполняют дефицит знаний о фармакогенетических основах терапии артериальной гипертензии и формируют фундамент для дальнейших исследований.

Практическая значимость работы заключается в формировании предпосылок для персонализации стартового лечения артериальной гипертензии на основе учёта генетических и фармакокинетических

характеристик пациента. Полученные данные могут быть положены в основу алгоритмов индивидуального выбора антигипертензивной терапии и интегрированы в клиническую практику, включая системы поддержки принятия врачебных решений. Это открывает возможности для повышения эффективности и безопасности лечения, снижения частоты нежелательных реакций, улучшения приверженности пациентов терапии и оптимизации использования ресурсов здравоохранения.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 21 печатная работа, из них 6 – оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 5 – оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную базу Scopus; 2 – иные публикации по теме диссертационного исследования; 1 патент; 7 – материалы конференций по теме диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по выполнению автореферата не имеется.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» является значимым научным исследованием, в котором решена важная современная проблема повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степени. Работа основана на комплексном анализе фармакогенетических и фармакокинетических факторов и обладает высокой научно-практической и медико-социальной значимостью, внося существенный вклад в развитие персонализированной медицины и оптимизацию антигипертензивной терапии.

Диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны соответствует полностью требованиям п. 15 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 докторским диссертациям, а ее

автор Реброва Екатерина Владиславовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой
фармакологии и
биоинформатики ФГБУ ВО
ВолгГМУ Минздрава
России, академик РАН,
Заслуженный деятель науки
РФ, доктор медицинских
наук, профессор


Спасов Александр Алексеевич

« 30 » 09 2025 г.

Подпись Академика РАН, д.м.н., профессора Спасова Александра Алексеевича заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ
ВО ВолгГМУ Минздрава
России, к.м.н., доцент





Емельянова Ольга Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1
Контактные телефоны: +7 (8442) 38-50-05
Адреса электронной почты: post@volgmed.ru