

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 доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/270-2025

решение диссертационного совета от 28 октября 2025 года № 21

О присуждении Ребровой Екатерине Владиславовне, гражданке России, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II», в виде рукописи по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 26 августа 2025 года, протокол № 14 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.).

Реброва Екатерина Владиславовна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Волгоград по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда» защитила в 2016 году в

диссертационном совете, созданном на базе Волгоградского государственного медицинского университета.

С 2017 года работает доцентом 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) по настоящее время.

В 2022 году Ребровой Екатерине Владиславовне присвоено ученое звание доцента по кафедре 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), решением Минобрнауки России.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» 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: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой;

Официальные оппоненты:

- Лопатин Юрий Михайлович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, кафедра кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, заведующий кафедрой;

- 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, заведующий кафедрой;

- Якушева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Елисейевой Екатериной Валерьевной – заведующей кафедрой общей и клинической фармакологии указала, что, диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны на тему: «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований на современном этапе научных исследований осуществлено решение актуальной и значимой научной проблемы, имеющей выраженное медико-социальное и научно-практическое значение, а именно - обоснование подходов к эффективному и

безопасному применению блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана) у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени на основе комплексной оценки фармакогенетических и фармакометаболических показателей. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует 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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности - 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Всего по результатам диссертационного исследования автором опубликовано 21 печатная работа, общим объемом 4,52 печатных листа 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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

- 1. Реброва, Е.В.** Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II / **Е.В. Реброва, Е.В. Ших** // **Фармация и фармакология.** – 2023. – Т. 11, №6. – С.

494-508. – <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-6-494508> [Scopus],

оригинальная, авторский вклад определяющий

2. Оценка взаимосвязи минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (Arg144Cys), *CYP2C9* (Ile359Leu), *AGTR1* (A1166C), *AGT* (Met235Thr, C4072T), *ACE* (I/D), *CYP11B2* (C-344T) и показателями офисного артериального давления / **Е.В. Реброва**, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов // **Фармация и фармакология**. – 2024. – Т. 12. - № 3. – С. 247-262. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-3-246-261>[Scopus],

оригинальная, авторский вклад определяющий

3. **Реброва, Е.В.** Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование / **Е.В. Реброва**, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева // **Фармация и фармакология**. – 2024. Т. 12, №2. – С. 92-104. – <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104>[Scopus],

оригинальная, авторский вклад определяющий

На автореферат диссертации поступили отзывы от: академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль – Хохлова Александра Леонидовича; доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии, ФГБУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань – Умеровой Адели Равильевны; доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград – Роговой Натальи Вячеславовны; академика РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБУ

ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград – Спасова Александра Алексеевича.

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.

В качестве ведущей организации выбрано Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Владивосток). Данное учреждение обладает значительным научным потенциалом и признанными достижениями в области фармакологии и клинической фармакологии, а также располагает специалистами, компетентными в вопросах фармакогенетических подходов к терапии артериальной гипертензии, что полностью соответствует тематике представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Установлено, что частота распространённости клинически значимых аллелей по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *CYP11B2* и *ACE* у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе, сопоставима с таковой в европейской популяции, за исключением полиморфного маркера гена *ACE* (rs4646994), частота которого соответствует показателям, характерным для стран Азии. У 16,2% пациентов выявлены комбинации клинически значимых аллелей по четырём фармакодинамическим маркерам, а у 6,1% – в сочетании с фармакокинетическим маркером *CYP2C9**2. У 4,5% пациентов обнаружена полигенная комбинация фармакодинамических и фармакокинетических предикторов. При анализе взаимосвязи генотипа *AGTR1* (A1166C) с клиническим эффектом терапии ирбесартаном и валсартаном статистически значимых ассоциаций как на раннем этапе (через 3 недели), так и после 3

месяцев лечения не установлено. Напротив, у пациентов с генотипом C/C по маркеру *AGT* (M235T) продемонстрирована достоверно более высокая эффективность терапии валсартаном по снижению офисного систолического АД и достижению целевых уровней АД в сравнении с носителями других генотипов, как на 3-й неделе, так и через 3 месяца лечения. У носителей I/I генотипа гена *ACE* (I/D) выявлен более выраженный ответ на терапию ирбесартаном по снижению офисного систолического и диастолического давления, а также по частоте достижения целевых значений АД по сравнению с гетерозиготами и D/D гомозиготами. В свою очередь, носители D/D генотипа показали более значительное снижение диастолического АД на фоне терапии валсартаном. У пациентов с T/T генотипом по полиморфизму гена *CYP11B2* (C-344T) эффективность терапии валсартаном была выше, чем у носителей C/C генотипа. Установлено, что минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана через 3 недели терапии достоверно выше у пациентов, получающих монотерапию, по сравнению с комбинированной схемой с гидрохлоротиазидом. Кроме того, у пациентов с генотипами *1/*2, *2/*2 и *1/*3 гена *CYP2C9*, I/I генотипом гена *ACE* и T/T генотипом гена *AGT* выявлены более высокие концентрации ирбесартана, что указывает на возможное влияние указанных полиморфизмов на фармакокинетику препарата. Установлена концентрационно-зависимая эффективность ирбесартана: увеличение минимальной равновесной концентрации на 100 нг/мл ассоциировано со снижением офисного САД и ДАД, а также увеличением вероятности достижения целевых уровней АД в среднем в 1,21 раза. Генотип *1/*3 по маркеру *CYP2C9* (Ile359Leu) связан с повышенным риском развития артериальной гипотензии (относительный риск – 47), более высокой концентрацией ирбесартана и увеличением вероятности нежелательной лекарственной реакции. Построенные однофакторные регрессионные модели подтвердили, что увеличение концентрации ирбесартана и валсартана через 3 недели терапии достоверно повышает вероятность достижения целевых уровней АД (в 1,21 и 1,3 раза

соответственно на каждые 100 нг/мл). Однако через 3 месяца выявлена обратная зависимость между концентрацией ирбесартана и эффективностью лечения, тогда как для валсартана статистически значимых ассоциаций не отмечено.

Теоретическая значимость исследования заключается в существенном углублении представлений о фармакогенетических механизмах межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа при артериальной гипертензии. Полученные результаты вносят весомый вклад в развитие теоретических основ персонализированной медицины, обосновывая ключевую роль полиморфизмов генов *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2* и *ACE* в формировании эффективности и безопасности стартовой терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартаном и валсартаном). Уточнение патогенетических аспектов вариабельности ответа позволяет рассматривать выявленные генетические маркеры как фундаментальные предикторы индивидуальной чувствительности к терапии, что способствует развитию концепции фармакогенетического прогнозирования в кардиологии. С теоретической позиции работа формирует научно обоснованные подходы к персонализации антигипертензивной терапии, интегрируя молекулярно-генетические данные в контекст клинической фармакологии. Представленные результаты расширяют фундаментальные знания о молекулярных детерминантах действия блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, создавая основу для построения прогностических моделей риска неэффективности или неблагоприятного лекарственного ответа. Тем самым исследование укрепляет междисциплинарные связи между молекулярной генетикой, фармакологией и клинической медициной, закладывая базис для последующих теоретических и прикладных разработок в области фармакогенетики.

Значение полученных соискателем результатов для практики.

Результаты диссертационной работы обладают выраженной практической направленностью и могут быть использованы для повышения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии за счёт её персонализации. Установленная взаимосвязь между полиморфизмами генов *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2*, *ACE* и терапевтическим ответом на ирбесартан и валсартан позволяет выделять группы пациентов с высоким риском недостаточной эффективности или неблагоприятных лекарственных реакций уже на этапе назначения стартовой терапии.

Полученные данные формируют основу для разработки алгоритмов фармакогенетического прогнозирования ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II и выбора оптимальной антигипертензивной терапии с учётом генетического профиля пациента. Это открывает возможности для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику, направленного на снижение числа неудачных схем лечения, повышение приверженности пациентов и улучшение долгосрочных кардиоваскулярных исходов.

Практическая значимость работы также определяется её вкладом в образовательный процесс: результаты исследования могут использоваться в преподавании клинической фармакологии, кардиологии и персонализированной медицины, а также при подготовке клинических рекомендаций по индивидуализации антигипертензивной терапии. Сформулированные выводы и предложения создают предпосылки для интеграции фармакогенетического подхода в систему здравоохранения, обеспечивая более рациональное использование ресурсов и повышение качества медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией.

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе 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), акт № 628 от 10.04.2025 г., в практической деятельности государственного бюджетного учреждения

здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы», акт б/н от 23.05.2025 г., в практической деятельности акционерного общества Медицинское научно-производственное объединение «Клиника «Движение» города Волгограда, акт б/н от 20.03.2025 г. с целью повышения эффективности и безопасности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.

Оценка достоверности и новизны результатов.

Полученные в диссертационной работе результаты обладают высокой степенью научной достоверности, что обеспечено включением в исследование репрезентативной выборки из 179 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степени, проживающих в Московском регионе, а также полнотой и комплексностью проведённого клинико-лабораторного обследования. Применение современных, валидированных и воспроизводимых методик, включая инструментальные методы (суточное мониторирование артериального давления), фармакогенетические (анализ полиморфизмов генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994)) и фармакокинетические (определение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови), обеспечивает корректность полученных данных и их интерпретации.

Статистическая обработка выполнена с использованием общепринятых в медико-биологических исследованиях методов, включая регрессионный анализ, расчёт доверительных интервалов и достоверных критериев оценки различий, что подтверждает надёжность выводов и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Результаты исследования прошли апробацию на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (3 июня 2025 г.), что свидетельствует об их научной

обоснованности и признании в профессиональном сообществе. Этическая корректность исследования подтверждена одобрением локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (протокол № 05-21 от 10.03.2021).

Научная новизна работы определяется комплексным характером проведённого фармакогенетического анализа, впервые установившего взаимосвязь полиморфизмов генов *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2*, *ACE* с концентрацией ирбесартана и валсартана в плазме крови, а также с клиническим ответом на стартовую антигипертензивную терапию. Уточнены патогенетические аспекты межиндивидуальной вариабельности ответа на терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II, что позволяет рассматривать выявленные генетические маркёры в качестве предикторов эффективности и безопасности терапии. Полученные данные вносят принципиально новое знание в фармакогенетику антигипертензивной терапии и формируют научно обоснованные подходы к персонализации лечения артериальной гипертензии.

Личный вклад автора является значительным и охватывает все его этапы. Автор принимал непосредственное участие в формулировке цели, задач и научной гипотезы исследования, разработке его дизайна, а также в организации и практической реализации протокола. Самостоятельно осуществлял набор пациентов, их клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Автор лично принимала участие в определении уровня лекарственных препаратов в крови методом ВЭЖХ, и ПЦР исследования генетического полиморфизма. Непосредственно автором оформлена медицинской документации и получение информированного согласия на участие в исследовании.

Автор лично проводил статистическую обработку полученных данных, обеспечив корректность и достоверность интерпретации результатов. Им сформулированы практические рекомендации для клинического применения,

ориентированные на индивидуализацию антигипертензивной терапии с учётом фармакогенетического профиля пациента.

Полученные результаты были внедрены в клиническую практику, отражены в научных публикациях и представлены автором в виде докладов на всероссийских и международных научных форумах. Диссертация обладает внутренним единством, что подтверждается логически выстроенной структурой исследования, единым методологическим подходом, последовательностью изложения и взаимосвязью теоретических положений, полученных данных и сформулированных выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует 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)», 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 диссертационной работы члены диссертационного совета задали соискателю ряд уточняющих вопросов, касающихся полученных результатов и перспектив дальнейшего изучения фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности терапии ирбесартаном и валсартаном.

Доктор медицинских наук, профессор Яковлев С.Б. попросил пояснить, по какой причине уровень минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана при монотерапии был достоверно выше, чем при их комбинированном применении с гидрохлоротиазидом. Доктор фармацевтических наук, профессор Смирнов В.В. задал вопрос относительно

выбора шага увеличения концентрации (100 нг/мл вместо 1000 нг/мл) при проведении корреляционного анализа зависимости концентрации ирбесартана и валсартана от эффективности терапии. Доктор медицинских наук, профессор Морозова Т.Е. обратилась с вопросом о возможности практического применения выявленных фармакогенетических ассоциаций и разработанных рекомендаций у пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Доктор медицинских наук, профессор Журавлёва М.В. уточнила, какие нежелательные лекарственные реакции наблюдались у пациентов, включённых в исследование, при моно- и комбинированной терапии ирбесартаном и валсартаном у больных с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений.

На все вопросы членов диссертационного совета соискатель Реброва Екатерина Владиславовна дала полные, аргументированные и научно обоснованные ответы, продемонстрировав глубокие знания в области фармакогенетики, клинической фармакологии и терапии артериальной гипертензии. Ответы отличались логичностью, чётким пониманием целей и задач исследования, владением современными методами анализа и интерпретации полученных данных.

На заседании 28 октября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной проблемы – эффективного и безопасного применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени на основе комплекса фармакогенетических и фармакометаболических параметров, что имеет важное научно-практическое и медико-социальное значение, присудить Ребровой Екатерине Владиславовне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человек,

входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:
за присуждение ученой степени – 20, против присуждения ученой степени –
нет, недействительных бюллетеней – нет.

Зам. председателя
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

«30» октября 2025 года



Морозова Татьяна Евгеньевна

Дроздов Владимир Николаевич