

ОТЗЫВ

официального оппонента, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Лопатина Юрия Михайловича на диссертацию Ребровой Екатерины Владиславовны на тему «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из наиболее распространённых неинфекционных патологий, вносящих значительный вклад в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в России, так и во всём мире. Несмотря на развитие фармакотерапии, уровень контроля АГ остаётся недостаточным, что обусловлено рядом факторов, включая межиндивидуальные различия в ответе на лечение, во многом определяемые генетическими детерминантами. На современном этапе особенно важным является переход от универсальных схем терапии к персонализированным стратегиям, учитывающим фармакогенетические и фармакометаболические особенности пациентов. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), включая ирбесартан и валсартан, играют ключевую роль в лечении АГ, а исследование генов, влияющих на их фармакокинетику (например, *CYP2C9*) и фармакодинамику (*AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2*, *ACE*), открывает возможности для стратификации пациентов и оптимизации терапии. Ирбесартан характеризуется высокой биодоступностью, метаболизмом с участием *CYP2C9* и отсутствием необходимости в коррекции доз у различных групп пациентов. Валсартан, хотя и менее выражен в фармакокинетических преимуществах, представляет собой хорошо изученный препарат с доказанной клинической эффективностью. Однако в отношении обоих препаратов в настоящее время существует дефицит

комплексных фармакогенетических исследований, учитывающих как полиморфизмы, так и клинико-лабораторные параметры. Проведение интегрированного анализа, объединяющего данные клинической фармакологии, генетики и метаболомики, представляется важным направлением в решении задачи повышения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии. Представленное исследование вносит значимый вклад в развитие персонализированной медицины, формируя научную базу для индивидуализированного подбора БРА у пациентов с впервые выявленной АГ.

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

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, являются логичным результатом проведённой комплексной работы, имеют достаточную степень обоснованности, подтверждены методологически корректно спланированным клинико-фармакологическим исследованием и статистически достоверным анализом.

Сформулированные научные положения отражают основные результаты, полученные автором в ходе изучения взаимосвязей между генетическими полиморфизмами и клинической эффективностью блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана), а также фармакокинетическими характеристиками препаратов у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени. Выбор полиморфизмов в генах *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE*, *CYP11B2* был обусловлен их известной значимостью в патогенезе АГ и фармакогенетических взаимодействиях, что свидетельствует о высокой степени актуальности и научной состоятельности работы.

Анализ частоты встречаемости аллелей риска в исследуемой популяции с привлечением сравнительных этнических данных (европейские и азиатские популяции) демонстрирует корректность интерпретации генетической гетерогенности и её потенциальной клинической значимости. Установленные ассоциации между носительством отдельных аллелей и степенью антигипертензивного ответа (в том числе концентрационно-зависимого) являются статистически достоверными и согласуются с биологическими механизмами действия препаратов.

Выводы, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, логично вытекают из полученных результатов. Они последовательно раскрывают клиническое значение фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II, демонстрируя как влияние генетических факторов на фармакодинамический ответ, так и на фармакокинетические параметры. Особенно значимыми представляются выводы, касающиеся ассоциаций концентрации ирбесартана с антигипертензивным эффектом и риском развития гипотензии, а также противоположных тенденций в клинической эффективности на раннем и отдалённом этапе терапии.

Разработанные автором практические рекомендации направлены на индивидуализацию гипотензивной терапии у пациентов с впервые диагностированной АГ и заслуживают высокой оценки. Они сформулированы на основании полученных данных, отражают современные принципы персонализированной медицины и предполагают использование фармакогенетического тестирования для оптимизации выбора препарата и стартовой дозы. Предложенные подходы, включая алгоритм назначения ирбесартана или валсартана в зависимости от фармакогенетического профиля, потенциально могут быть интегрированы в клиническую практику, особенно в рамках амбулаторного этапа ведения пациентов с артериальной гипертензией.

Таким образом, положения, выносимые на защиту, подтверждаются данными исследования, выводы демонстрируют внутреннюю логичность и статистическую достоверность, а практические рекомендации являются реалистичными, клинически значимыми и отражают современные направления развития персонализированной терапии в кардиологии.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается использованием современных и валидированных методов молекулярно-генетического анализа, а также хромато-масс-спектрометрического определения концентраций препаратов в плазме крови. Применение многофакторного статистического анализа, адекватный объем выборки, четкая структура исследования и соблюдение принципов доказательной медицины подтверждают надежность полученных данных.

В работе проведена последовательная оценка как фармакогенетических характеристик пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, так и фармакокинетических параметров двух широко применяемых сартанов – ирбесартана и валсартана. Полученные результаты в ряде случаев позволили установить статистически значимые ассоциации между генетическим полиморфизмом и терапевтическим ответом, включая как достижение целевых уровней артериального давления, так и риск развития нежелательных реакций.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

- Установлена частота носительства клинически значимых аллелей ряда генов (CYP2C9, AGTR1, AGT, CYP11B2, ACE) у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в Московском регионе, и проведено сопоставление с данными международных популяций.
- Выявлены генетические предикторы эффективности и безопасности терапии ирбесартаном и валсартаном, в том числе по полиморфизмам

AGT (M235T), ACE (I/D), CYP11B2 (C-344T), CYP2C9 (Arg144Cys, Ile359Leu).

- Впервые показана ассоциация между минимальной равновесной концентрацией препаратов и вероятностью достижения терапевтического эффекта, а также риска развития артериальной гипотензии.

Полученные данные представляют высокую практическую ценность, поскольку могут быть использованы для индивидуализации антигипертензивной терапии на основании фармакогенетического тестирования, что соответствует современным принципам персонализированной медицины. Работа открывает перспективы для внедрения фармакогенетического подхода в рутинную клиническую практику лечения артериальной гипертензии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования представляют собой значимый вклад в развитие персонализированных подходов к лечению артериальной гипертензии и обосновывают необходимость учёта фармакогенетических факторов при назначении блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана) пациентам с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Полученные данные углубляют существующие научные представления о роли генетических предикторов в межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивную терапию, формируя теоретическую основу для дальнейшего развития направлений фармакогенетического прогнозирования эффективности и безопасности лекарственного лечения.

Практическая значимость работы заключается в формировании научно обоснованных подходов к выбору стартовой антигипертензивной терапии с использованием комплексной оценки генетических и фармакокинетических характеристик пациента. Предложенный алгоритм персонализированного назначения БРА может быть адаптирован для внедрения в клиническую

практику, в том числе в виде модуля системы поддержки врачебных решений на базе медицинских информационных платформ.

Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику способствует повышению эффективности и безопасности антигипертензивной терапии, снижению риска неблагоприятных лекарственных реакций, улучшению приверженности пациентов к лечению и рационализации ресурсов здравоохранения. Полученные результаты обладают высокой прикладной значимостью и могут служить основой для разработки клинических рекомендаций по персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии, направленных на повышение качества медицинской помощи и улучшение прогноза у пациентов данной категории.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.10 – проведение фармакогенетических исследований; п. 13 – изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях; п. 20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 21 печатное научное произведение, в том числе: 6 оригинальных статей в рецензируемых изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России; 5 оригинальных статей в журналах, индексируемых в международной базе Scopus; 2 публикации, отражающие отдельные аспекты темы диссертации; 1 патент на изобретение; 7 тезисов и докладов в материалах профильных научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 291 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, которые содержат обзор литературы, сведения о пациентах и методы исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 125 рисунками (из них 2 – в Приложении). Список литературы включает 212 работ, из них 43 на русском языке источников, 169 работ – на английском языке.

Структура диссертационного исследования логична и соответствует требованиям, предъявляемым к работам подобного уровня. Введение содержит все необходимые компоненты: обоснование актуальности темы, степень её изученности, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, описание методологических подходов и методов исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие паспорту научной специальности, степень достоверности и апробации результатов, личный вклад автора, сведения о публикациях, структуру и объём диссертации.

Первая глава представляет собой развернутый и критически осмысленный обзор отечественных и зарубежных источников, отражающий текущее состояние проблемы персонализации стартовой антигипертензивной терапии с учётом генетических факторов. Обзор выполнен системно, с четкой логикой изложения и акцентом на актуальные направления фармакогенетики в артериальной гипертензии.

Вторая глава («Материалы и методы») полно и корректно описывает дизайн исследования, характеристику включённых пациентов, используемые лабораторные, инструментальные и статистические методы. Применение современных статистических подходов подтверждает высокий уровень методологического обеспечения исследования.

В третьей главе диссертационного исследования представлены данные популяционного этапа, в ходе которого проведён анализ частоты распространённости генетических вариантов, потенциально влияющих на фармакогенетический ответ при лечении артериальной гипертензии. Автором установлено, что распределение клинически значимых аллелей по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *CYP11B2* и *ACE* у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени, проживающих в Московском регионе, в целом соответствует данным, полученным в европейских популяциях; при этом частота одного из вариантов гена *ACE* оказалась сопоставимой с таковой в странах Азии. Эти результаты свидетельствуют о применимости международных фармакогенетических подходов к российской популяции и создают основу для внедрения персонализированных алгоритмов подбора антигипертензивной терапии. Дополнительно выявленные сочетания аллелей, ассоциированные с потенциальным снижением эффективности лечения или повышением риска неблагоприятных реакций, подчёркивают клиническую значимость учёта генетических факторов при назначении терапии.

В четвёртой главе диссертационной работы изложены результаты фармакокинетического этапа исследования, направленного на оценку влияния схем терапии на концентрации ирбесартана и валсартана, а также их связь с клинической эффективностью и безопасностью лечения. Автором продемонстрированы достоверные фармакокинетико-клинические взаимосвязи, в том числе между минимальной равновесной концентрацией препаратов и уровнем снижения артериального давления, а также риском развития нежелательных лекарственных реакций. Эти данные подчёркивают важность проведения фармакокинетического мониторинга при индивидуализации антигипертензивной терапии. Показано, что через три недели лечения минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана была статистически значимо выше при использовании монотерапии, чем при комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом, что может указывать на возможные фармакокинетические взаимодействия между компонентами комбинированного лечения. Установлены достоверные ассоциации между определёнными полиморфизмами генов *CYP2C9*, *ACE* и *AGT* и повышенными уровнями ирбесартана в плазме, что подтверждает значимое влияние генетических факторов на индивидуальные особенности фармакокинетики препарата. Выявлена концентрационно-зависимая эффективность ирбесартана: увеличение его минимальной равновесной концентрации коррелирует с более выраженным снижением как систолического, так и диастолического артериального давления, а также с более высокой вероятностью достижения целевых значений АД. Согласно результатам однофакторного логистического анализа, повышение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана на каждые 100 нг/мл достоверно увеличивает шансы достижения целевого уровня артериального давления через три недели лечения. Вместе с тем, при анализе данных на третьем месяце терапии для ирбесартана была выявлена обратная ассоциация между его концентрацией и клиническим эффектом, в то время как для валсартана подобная зависимость не обнаружена.

В пятой главе диссертационной работы представлены результаты фармакогенетического анализа, направленного на оценку влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность антигипертензивной терапии. Установлено, что генетические варианты в локусах *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE* и *CYP11B2* достоверно ассоциированы с индивидуальной вариабельностью терапевтического ответа и вероятностью развития побочных эффектов. Наибольший клинический интерес представляет ассоциация аллеля *3 гена *CYP2C9* с повышенным риском развития артериальной гипотензии при применении ирбесартана, что, вероятно, связано с повышенной системной экспозицией препарата у носителей данного варианта. Полученные данные подчёркивают важность фармакогенетического тестирования для обоснованного выбора лекарственной терапии и реализации персонализированного подхода при лечении артериальной гипертензии. Генотип по маркеру *AGTR1* (rs5186) не показал статистически значимой связи с достижением целевого уровня артериального давления ни на 3-й неделе, ни через 3 месяца лечения ирбесартаном и валсартаном. Вместе с тем, наличие генотипа C/C по полиморфизму *AGT* (rs699) достоверно ассоциировано с более выраженным снижением систолического артериального давления и более высокой частотой достижения целевых уровней АД при применении валсартана, особенно на раннем этапе терапии. У пациентов с генотипом I/I по маркеру *ACE* (rs4646994) в ответ на терапию ирбесартаном зафиксировано достоверное снижение офисного артериального давления и высокая частота достижения целевых показателей. Напротив, носительство D/D генотипа по тому же маркеру ассоциировано с высокой эффективностью валсартана, преимущественно в виде снижения диастолического давления. Кроме того, установлена связь между генотипом T/T по полиморфизму *CYP11B2* (rs1799998) и повышенной клинической эффективностью валсартана на 3-й неделе терапии. Генотип *1/*3 по *CYP2C9* (rs1057910) достоверно ассоциирован с риском развития гипотензии, что коррелирует с более

высокими плазменными концентрациями ирбесартана и подтверждает значение фармакокинетико-генетических взаимодействий в прогнозировании безопасности терапии.

В шестой главе автором представлен оригинальный алгоритм персонализированного подбора стартовой антигипертензивной терапии на основе интеграции фармакокинетических и фармакогенетических данных. Разработка подобного подхода может стать значительным вкладом в практическую реализацию концепции персонализированной медицины в кардиологии.

В разделе «Обсуждение» проведена интерпретация полученных результатов с сопоставлением с современными научными данными, обозначены сильные стороны работы и её ограничения, предложены перспективные направления дальнейших исследований.

Заключение кратко и ёмко резюмирует основные результаты. Выводы, выносимые на защиту, положения и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из полученных данных и подтверждают научную и прикладную ценность диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные полученные результаты и материалы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Существенных замечаний по диссертационному исследованию не имеется. В целом работа заслуживает положительной оценки. Вместе с тем, в рамках научной дискуссии хотелось бы получить разъяснения по следующим вопросам:

1. Как оценивался сердечно-сосудистый риск у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией, включенных в исследование?
2. Чем был обусловлен выбор ирбесартана и валсартана для проведения исследования?
3. Можно ли распространить результаты исследования, полученные у больных артериальной гипертензией низкого и умеренного риска на пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска?

Заключение

Таким образом, 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 исследований осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное научно-практическое и медико-социальное значение – 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 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 искомой ученой степени по специальности – 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология),
профессор, заведующий кафедрой кардиологии,
сердечно-сосудистой торакальной хирургии
Института непрерывного медицинского
и фармацевтического образования
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Лопатин Юрий Михайлович

Подпись чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Ю.М. Лопатина заверяю.

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



/О.С. Емельянова

«22» сентября 2025 г.

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