

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

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена крайне высокой распространённостью артериальной гипертензии, которая остаётся одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации. Несмотря на существенные достижения в области антигипертензивной терапии и наличие широкого спектра эффективных препаратов, в том числе блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), достижение стойкого контроля артериального давления у значительной доли пациентов остаётся затруднительным. Одной из ключевых причин этого является выраженная межиндивидуальная вариабельность ответа на лечение, которая обусловлена не только клинико-демографическими особенностями, но и генетическими факторами, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов.

Особую значимость приобретает изучение фармакогенетических аспектов действия БРА, таких как ирбесартан и валсартан, которые активно применяются в клинической практике, но недостаточно изучены в контексте индивидуальной чувствительности. Ограниченность существующих данных, разнородность дизайнов исследований и отсутствие единых подходов к фармакогенетической стратификации пациентов подчеркивают необходимость проведения комплексных исследований, направленных на выявление генетических детерминант эффективности и безопасности указанных препаратов.

Таким образом, данное направление представляется актуальным как с научной точки зрения – для углубления знаний о механизмах межиндивидуального ответа на терапию, так и с практической – для формирования основ персонализированного подхода к лечению артериальной гипертензии, что будет способствовать повышению эффективности, безопасности и рациональности фармакотерапии.

Методология исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов

Методологическая база диссертационного исследования соответствует современным принципам доказательной медицины и требованиям к проведению клинических исследований. Работа характеризуется целостным и многокомпонентным дизайном, объединяющим клиническую, лабораторно-инструментальную, фармакокинетическую и фармакогенетическую оценку, что обеспечило комплексное изучение факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование проведено на выборке из 179 пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1–2 степени. Выбор схемы терапии (ирбесартан или валсартан, в режиме монотерапии или в сочетании с гидрохлоротиазидом) осуществлялся с учётом уровня сердечно-сосудистого риска, что отражает клиническую обоснованность подхода.

Фармакогенетический анализ полиморфизмов генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *CYP11B2* и *ACE* выполнен методом ПЦР в режиме реального времени – высокочувствительным и специфичным методом, широко применяемым в молекулярной диагностике. Определение минимальных равновесных концентраций ирбесартана и валсартана в плазме крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим

детектированием, что обеспечило достоверную оценку фармакокинетических параметров.

Этические аспекты исследования соблюдены в полном объёме: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и нормативными документами Российской Федерации.

Применение адекватных статистических методов, включая параметрические и непараметрические критерии, а также регрессионный и корреляционный анализ, позволило выявить значимые взаимосвязи между клинико-демографическими, фармакогенетическими и фармакокинетическими характеристиками и результатами терапии.

Полученные результаты отличаются высокой степенью достоверности и научной обоснованности, а сделанные на их основе выводы логично вытекают из представленных данных. Работа представляет значительный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению артериальной гипертензии и обладает выраженной практической направленностью.

Научная и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования обладают как высокой научной, так и практической значимостью. С научной точки зрения работа вносит существенный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению артериальной гипертензии, обосновывая влияние фармакогенетических факторов на эффективность и безопасность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II. Проведённый анализ полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме и фармакодинамике ирбесартана и валсартана, позволяет более глубоко понять механизмы межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа и расширяет фундаментальные представления о генетических предикторах эффективности антигипертензивной терапии. Практическая значимость работы заключается в формировании предпосылок для внедрения персонализированных схем

стартового лечения артериальной гипертензии на основе фармакогенетического и фармакокинетического профиля пациента. Полученные результаты могут быть использованы для разработки алгоритмов индивидуального подбора антигипертензивной терапии и интеграции этих решений в клиническую практику и медицинские информационные системы. Это будет способствовать повышению клинической эффективности и безопасности лечения, снижению риска неблагоприятных лекарственных реакций, улучшению приверженности пациентов к терапии и более рациональному использованию 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.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры
клинической фармакологии
и интенсивной терапии
ФГБУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России


Рогова Наталья Вячеславовна
« 01 » 09 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Роговой Натальи Вячеславовны 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