

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 высокой распространённостью артериальной гипертензии, которая является одним из ключевых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации. Несмотря на значительный прогресс в развитии антигипертензивной терапии и широкий спектр доступных эффективных препаратов, включая блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), обеспечение устойчивого контроля артериального давления у значительной части пациентов остаётся проблематичным. Одним из основных факторов, определяющих вариабельность терапевтического ответа, выступают генетические особенности, оказывающие влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств наряду с клинико-демографическими характеристиками.

Особое значение приобретает изучение фармакогенетических аспектов действия БРА, таких как ирбесартан и валсартан, широко применяемых в клинической практике, но недостаточно исследованных в контексте индивидуальной чувствительности пациентов. Ограниченность и гетерогенность существующих данных, а также отсутствие унифицированных подходов к фармакогенетической стратификации подчеркивают необходимость проведения комплексных и системных исследований, направленных на выявление генетических детерминант эффективности и безопасности данных препаратов.

Таким образом, исследование данной проблематики является важным как с научной точки зрения — для углубления понимания механизмов межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивную терапию, так и с практической — для разработки и внедрения персонализированных стратегий лечения артериальной гипертензии, способствующих повышению эффективности, безопасности и рационализации фармакотерапии.

Методология исследования, достоверность результатов и обоснованность выводов

Методологическая основа диссертационного исследования соответствует современным стандартам доказательной медицины и требованиям к проведению клинических исследований. Работа выполнена с использованием целостного и многоаспектного дизайна, объединяющего клинические, лабораторно-инструментальные, фармакогенетические и фармакокинетические методы, что обеспечило всестороннее изучение факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование охватило выборку из 179 пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1–2 степени, при этом подбор схемы терапии (ирбесартан или валсартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом) осуществлялся с учётом исходного сердечно-сосудистого риска, что отражает высокий уровень клинической обоснованности подхода.

Фармакогенетический анализ полиморфных вариантов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, CYP11B2 и ACE выполнен с применением полимеразной цепной реакции в режиме реального времени — метода, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, признанного стандартом в молекулярной диагностике. Определение минимальных равновесных концентраций ирбесартана и валсартана в плазме крови осуществлялось

методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, что обеспечивает точную и надёжную оценку фармакокинетических параметров.

Этические нормы были строго соблюдены: исследование проведено в полном соответствии с положениями Хельсинкской декларации и действующими нормативными актами Российской Федерации.

Для статистической обработки данных использовались адекватные методы, включая параметрические и непараметрические тесты, а также корреляционный и регрессионный анализ, что позволило выявить значимые зависимости между клинико-демографическими, фармакогенетическими и фармакокинетическими характеристиками и результатами лечения.

Полученные результаты отличаются высокой степенью достоверности и научной обоснованности, а сделанные на их основе выводы логично вытекают из представленных данных. В целом, диссертационная работа вносит значительный вклад в развитие персонализированных подходов к терапии артериальной гипертензии и обладает ярко выраженной практической направленностью.

Научная и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования обладают высокой научной и практической значимостью. С научной позиции работа вносит весомый вклад в развитие персонализированных подходов к терапии артериальной гипертензии, обосновывая значимость фармакогенетических факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II. Проведённый анализ полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм и фармакодинамику ирбесартана и валсартана, способствует углубленному пониманию механизмов межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа, расширяя фундаментальные знания о генетических предикторах эффективности антигипертензивной терапии. Практическая значимость работы заключается в создании научно

обоснованных предпосылок для внедрения персонализированных протоколов стартовой антигипертензивной терапии на основе комплексной оценки фармакогенетического и фармакокинетического профиля пациента. Полученные данные могут быть использованы при разработке алгоритмов индивидуального подбора лекарственных средств и интеграции таких решений в клиническую практику и медицинские информационные системы, что способствует повышению эффективности и безопасности лечения, снижению частоты нежелательных лекарственных реакций, улучшению приверженности пациентов к терапии и оптимизации использования ресурсов системы 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.

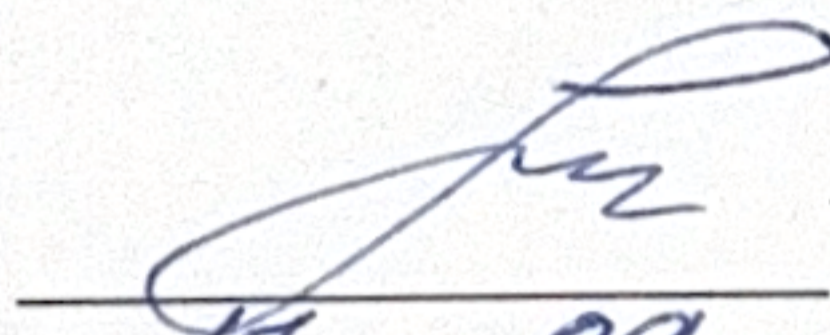
Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Ребровой Екатерины Владиславовны «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» представляет собой значимый вклад в решение актуальной научно-практической задачи повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1–2 степени. Выполненный комплексный анализ фармакогенетических и фармакокинетических факторов обеспечивает глубокое понимание механизмов межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа и

обосновывает перспективные подходы к персонализации антигипертензивной терапии. Работа обладает высокой научной, практической и медико-социальной значимостью, способствуя развитию персонализированной медицины и оптимизации лечения артериальной гипертензии.

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.

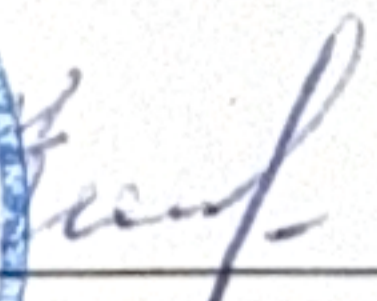
Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий
кафедрой клинической
фармакологии ФГБУ ВО
Астраханский ГМУ
Минздрава России


Умерова Аделя Равильевна
« 17 » 09 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Умеровой Адели Равильевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ
ВО Астраханский ГМУ
Минздрава России, д.м.н.,
профессор




Кантемирова Бэла Исмаилова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; Контактный телефон: +7 (8512) 66-94-80; Адрес электронной почты: post@astgmu.ru