

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся глобальной проблемой здравоохранения, сопряжённой с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Несмотря на наличие эффективных антигипертензивных препаратов, показатели контроля АГ в популяции остаются неудовлетворительными, что подчёркивает необходимость совершенствования подходов к терапии с учётом индивидуальных характеристик пациента.

Особое внимание в последние годы уделяется роли фармакогенетических факторов в формировании вариабельности ответа на антигипертензивные препараты. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (ирбесартан и валсартан), как препараты первого ряда в терапии АГ, демонстрируют различную эффективность и безопасность, зависящие от полиморфизмов генов, участвующих в их метаболизме и реализации фармакологического действия, включая *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2*, *ACE*.

Ирбесартан метаболизируется преимущественно *CYP2C9*, обладает стабильными фармакокинетическими свойствами и универсальным профилем применения. Валсартан практически не подвергается метаболизму и хорошо изучен в клинической практике. Вместе с тем, существующие исследования, направленные на выявление генетических предикторов эффективности и

безопасности БРА, зачастую ограничены по дизайну, охвату генетических панелей и выборкам.

В этой связи актуальным и научно обоснованным является комплексный подход, сочетающий фармакогенетические, фармакокинетические и метаболомные данные для персонализации антигипертензивной терапии. Представленное исследование отражает современный вектор развития клинической фармакологии и вносит существенный вклад в решение задачи индивидуального подбора терапии БРА у пациентов с впервые диагностированной АГ, что имеет значимую научную и практическую ценность.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, отличаются высокой степенью обоснованности и подтверждаются результатами комплексного, многоэтапного клинико-лабораторного и генетического исследования.

Достоверность полученных данных обеспечена включением в исследование достаточного количества пациентов ($n=179$), репрезентативностью выборки и использованием современных диагностических и исследовательских методов. В работе применены как клинико-инструментальные методы (включая суточное мониторирование артериального давления – СМАД), так и специализированные методы фармакогенетического и фармакокинетического анализа. Выполнено определение полиморфных маркеров генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994), а также минимальных равновесных концентраций ирбесартана и валсартана в плазме крови, что обеспечило высокий уровень доказательности выводов.

Обработка полученных результатов выполнена с применением современных, валидированных методов статистического анализа, принятых в

медико-биологических исследованиях. Статистическая обработка проведена корректно, с учетом характера распределения данных, что обеспечивает надёжность и воспроизводимость результатов.

Поставленные в работе цели и задачи последовательно решены на каждом этапе исследования, а сформулированные выводы логично вытекают из представленного материала. Полученные результаты интерпретированы с научной строгостью, в контексте современных представлений о персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии.

Практические рекомендации, основанные на результатах фармакогенетических и фармакокинетических исследований, являются обоснованными и соответствуют современным требованиям к индивидуализации антигипертензивной терапии. Они направлены на повышение эффективности и безопасности медикаментозного лечения за счёт оптимального выбора стартовой терапии с учётом генетического профиля пациента.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, обладают высокой степенью достоверности, полнотой научного обоснования и практической значимостью. Они в полной мере соответствуют поставленным целям и задачам исследования и подтверждаются полученными эмпирическими данными.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа основана на комплексном, методологически выверенном подходе к изучению взаимосвязи между фармакогенетическими особенностями пациентов с артериальной гипертензией и эффективностью антигипертензивной терапии. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки, корректным планом исследования, использованием валидированных молекулярно-генетических и

фармакокинетических методов, а также применением современных статистических методов анализа.

Ключевые положения диссертации подкреплены убедительными доказательствами, включая статистически значимые ассоциации между носительством определённых генотипов (*AGT*, *ACE*, *CYP11B2*, *CYP2C9*) и клиническими исходами терапии сартанами. Отдельного внимания заслуживает установление зависимости между минимальной равновесной концентрацией ирбесартана и валсартана и динамикой артериального давления, что указывает на наличие выраженного концентрационно-зависимого влияния. Полученные данные об ассоциации генотипа *1/*3 гена *CYP2C9* с риском развития артериальной гипотензии на фоне терапии ирбесартаном придают исследованию дополнительную клиническую значимость.

Научная новизна исследования проявляется в следующем:

- Впервые для популяции пациентов Московского региона выполнена оценка распространенности клинически значимых аллелей по ряду фармакогенетических маркеров, проведено сопоставление с европейскими и азиатскими эталонными данными.
- Определены индивидуальные генетические предикторы эффективности и безопасности терапии валсартаном и ирбесартаном, включая прогнозирование риска развития нежелательных реакций.
- Установлена роль генетических факторов в формировании фармакокинетического профиля препаратов и в достижении целевых уровней артериального давления в краткосрочной и среднесрочной перспективе.

Таким образом, представленная работа отличается высокой степенью научной обоснованности и воспроизводимости результатов, а также вносит оригинальный вклад в развитие персонализированной терапии артериальной гипертензии. Данные диссертационного исследования могут быть положены в

основу клинических рекомендаций по индивидуализации антигипертензивной терапии с применением сартанов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённое исследование обладает высокой значимостью для развития научных основ персонализированной фармакотерапии артериальной гипертензии. Автором получены обоснованные данные о влиянии фармакогенетических и фармакокинетических факторов на эффективность и безопасность применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана) у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени. Эти результаты расширяют представления о молекулярно-генетических механизмах формирования индивидуального терапевтического ответа и открывают перспективы для адресного выбора антигипертензивных препаратов.

Сформулированные положения обладают значительным прикладным потенциалом: они могут быть положены в основу алгоритмов персонализированного назначения антигипертензивной терапии, ориентированных на индивидуальные генетические и метаболические особенности пациента. Подобный подход соответствует современным тенденциям развития клинической фармакологии и может быть использован в рамках подготовки рекомендаций, а также в образовательных программах для специалистов в области внутренней медицины, кардиологии и клинической фармакологии.

Внедрение полученных результатов в практику способно повысить точность медикаментозной терапии, минимизировать риски нежелательных эффектов, улучшить приверженность к лечению и повысить общую эффективность фармакотерапии. Это придаёт исследованию не только научную новизну, но и весомую клиническую значимость.

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).

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

В рамках диссертационного исследования автором опубликована 21 научная работа, включая: 6 оригинальных научных статей в рецензируемых изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России; 5 оригинальных статей в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus; 2 публикации, соответствующие тематике диссертации; 1 патент на изобретение; 7 публикаций в материалах конференций, отражающих ключевые положения и результаты исследования.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 291 странице 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 на русском языке 43 источника, на английском языке – 169 работ.

Диссертация имеет чёткую, логически выстроенную структуру, соответствующую требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам. Введение включает все ключевые элементы, необходимые для понимания исследовательской логики: обоснование актуальности темы, анализ степени её разработанности, формулировку цели и задач, определение научной новизны, теоретической и практической значимости, описание методологического подхода и используемых методов, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и публикациях, личный вклад автора, соответствие паспорту научной специальности, а также структуру и объём работы.

Первая глава представляет всесторонний обзор современного состояния проблемы персонализированной антигипертензивной терапии. Автором обобщены и критически осмыслены отечественные и зарубежные источники научной литературы, описаны современные подходы к выбору стартовой терапии артериальной гипертензии, обоснована роль генетических факторов в формировании терапевтического ответа. Структура обзора логична, изложение последовательно и аргументировано.

Вторая глава отражает дизайн исследования, включающий характеристики исследуемой популяции, описание лабораторных, инструментальных и статистических методов. Представленные методики соответствуют современным научным стандартам и обеспечивают надёжность полученных результатов. Применение адекватных методов статистического анализа свидетельствует о высоком уровне методологической проработки исследования.

Третья глава диссертационной работы посвящена популяционному этапу исследования, в рамках которого была проведена оценка распространённости генетических вариантов, ассоциированных с

фармакогенетическим ответом на антигипертензивную терапию. Установлено, что частота встречаемости 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 сопоставима с соответствующими показателями в европейских популяциях; для полиморфизма гена *ACE* выявлено соответствие данным, характерным для стран Азии. Полученные результаты подтверждают возможность использования международных фармакогенетических подходов в условиях российской клинической практики. Кроме того, в ряде случаев были идентифицированы сочетания клинически значимых аллелей, ассоциированные с потенциально повышенным риском снижения эффективности или безопасности терапии, что подчёркивает их высокую клиническую значимость.

Четвёртая глава диссертации посвящена фармакокинетическому этапу исследования, в рамках которого изучены концентрации ирбесартана и валсартана в зависимости от схемы терапии, а также их взаимосвязь с клинической эффективностью и безопасностью лечения. Установлены достоверные фармакокинетико-клинические корреляции, включая ассоциации между минимальной равновесной концентрацией препаратов и динамикой артериального давления, а также риском развития нежелательных лекарственных реакций, что подчёркивает значимость фармакокинетического мониторинга при индивидуализации антигипертензивной терапии. Показано, что минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана через три недели лечения была статистически значимо выше при использовании монотерапии, чем при комбинированном применении с гидрохлоротиазидом, что может свидетельствовать о возможном фармакокинетическом взаимодействии между компонентами комбинированной терапии. Установлена достоверная связь между определёнными генетическими вариантами (*CYP2C9*, *ACE*, *AGT*) и повышенным уровнем ирбесартана в плазме, что подтверждает влияние генетических факторов на индивидуальную

фармакокинетику препарата. Показана концентрационно-зависимая эффективность ирбесартана: повышение его минимальной равновесной концентрации ассоциировано с более выраженным снижением систолического и диастолического артериального давления, а также с большей вероятностью достижения целевых уровней АД. Согласно результатам однофакторного логистического анализа, увеличение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана на каждые 100 нг/мл достоверно повышает шансы достижения целевого артериального давления через три недели терапии. При этом через три месяца лечения выявлена обратная ассоциация между концентрацией ирбесартана и клиническим эффектом, тогда как для валсартана подобная зависимость не установлена.

В пятой главе представлены результаты фармакогенетического анализа, направленного на оценку влияния генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность антигипертензивной терапии. Установлено, что отдельные варианты генов, включая *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE* и *CYP11B2*, достоверно ассоциированы с вариабельностью терапевтического ответа и риском развития побочных эффектов. Особый интерес представляет выявленная ассоциация аллеля *3 гена *CYP2C9* с повышенным риском развития артериальной гипотензии на фоне терапии ирбесартаном, что, по-видимому, связано с повышенной системной экспозицией препарата. Полученные данные подчёркивают клиническую значимость фармакогенетического тестирования и необходимость персонализированного подхода при выборе антигипертензивной терапии. При этом не выявлено статистически значимой ассоциации между генотипом по маркеру *AGTR1* (rs5186) и достижением целевых уровней артериального давления на фоне терапии ирбесартаном и валсартаном как на 3-й неделе, так и через 3 месяца лечения. В то же время наличие C/C генотипа по маркеру *AGT* (rs699) достоверно ассоциировано с более выраженным снижением систолического артериального давления и более высокой частотой достижения целевых значений при применении валсартана, особенно на раннем этапе терапии. У

носителей I/I генотипа по маркеру *ACE* (rs4646994) зафиксирована статистически значимая положительная динамика на фоне приёма ирбесартана – как по снижению офисного артериального давления, так и по частоте достижения целевых значений. Напротив, у пациентов с D/D генотипом по тому же маркеру наблюдалась высокая эффективность терапии валсартаном, проявлявшаяся преимущественно в снижении диастолического давления и улучшении контроля АД. Генотип T/T по полиморфизму *CYP11B2* (rs1799998) также ассоциирован с большей эффективностью терапии валсартаном на 3-й неделе. Кроме того, генотип *1/*3 по *CYP2C9* (rs1057910) достоверно связан с повышенным риском гипотензии, что подтверждается обнаруженной корреляцией между уровнем ирбесартана в плазме и частотой ее развития.

Шестая глава содержит оригинальное решение – алгоритм персонализированного подбора стартовой терапии на основе фармакогенетических и фармакокинетических параметров. Предложенный подход имеет как научную, так и высокую практическую ценность, отражая современную парадигму индивидуализированного лечения.

В разделе «Обсуждение» автор проводит критический анализ полученных данных, сопоставляя их с результатами международных исследований, выявляя сильные стороны работы и обозначая направления для дальнейшего научного поиска.

Заключение кратко и ёмко резюмирует основные итоги исследования. Выводы, научные положения и практические рекомендации обоснованно вытекают из проведённой работы и соответствуют заявленным целям и задачам. Содержание каждой главы логично соотносится с общей концепцией диссертации, что обеспечивает целостность и завершённость научного труда.

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

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Отдельные неудачные выражения и опечатки не снижают ценность работы. Общая оценка – положительная. При анализе результатов исследования Ребровой Е.В. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. С чем предположительно может быть связано снижение концентрации ирбесартана и валсартана при добавлении гидрохлоротиазида в комбинацию?
2. Почему через 3 месяца лечения выявлена обратная ассоциация концентрации ирбесартана и его клинического эффекта, а для валсартана это не установлено?
3. Какими были критерии исключения из исследования?


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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором 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 (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023, приказом №0787/Р от 24.05.2024), 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.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук
(3.3.6. Фармакология,
клиническая фармакология),
профессор, заведующий
кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава
России



Якушева Елена Николаевна

Подпись д.м.н., профессора Е.Н. Якушевой заверяю:

Проректор по научной работе и
инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава
России, д.м.н., профессор



Сучков Игорь Александрович

«10» сентября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
Контактный телефон: (4912)97-18-01
Адрес электронной почты: rzgmu@rzgmu.ru

