

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

доктор фармацевтических наук, доцент

В.В.Тарасов

2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания 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).

Диссертация «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на 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).

Реброва Екатерина Владиславовна, 1987 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по

Handwritten signature

здравоохранению и социальному развитию» в 2010 году по специальности «Лечебное дело».

В 2016 г. в диссертационном совете, созданном на базе Волгоградского государственного медицинского университета, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология на тему «Рациональная антибактериальная терапия госпитальных инфекций в хирургических отделениях г. Волгограда».

С 2017 года работает в должности доцента 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.

Научный консультант:

Ших Евгения Валерьевна – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны на тему «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» является законченной

научно-квалифицированной работой, в которой на современном этапе исследований решена научная проблема имеющая важное 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 фармакометаболомных параметров. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемых к докторским диссертациям.

Диссертация выполнена автором самостоятельно на высоком уровне, на достаточном количестве материала с применением комплекса современных методик исследования. Автор корректно решает поставленные задачи, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и задачами исследования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Артериальная гипертензия – один из ведущих модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности. Несмотря на наличие эффективных лекарственных средств, в том числе блокаторов рецепторов ангиотензина II, достигается адекватный контроль артериального давления лишь у части пациентов. Одним из значимых факторов вариабельности ответа на антигипертензивную терапию является генетическая гетерогенность. Учет фармакогенетических и фармакокинетических особенностей может повысить эффективность и безопасность терапии, способствовать персонализации лекарственного назначения. Современные данные о влиянии полиморфизмов генов CYP2C9, AGT, AGTR1, CYP11B2, ACE на фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов рецепторов ангиотензина II, таких как ирбесартан и валсартан, ограничены и противоречивы. Таким образом, комплексное исследование, включающее фармакогенетическую и фармакокинетическую оценку,

представляет собой актуальную научную задачу, решение которой позволит обосновать подходы к персонализированному выбору стартовой антигипертензивной терапии и повысить эффективность ведения пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автор лично участвовал на всех этапах выполнения исследования: в разработке его дизайна, отборе и проспективном наблюдении пациентов, сборе клинических данных и биоматериала, проведении фармакогенетического и фармакокинетического анализа, статистической обработке результатов. Соискателем сформирована электронная база данных, проведён анализ полученных результатов, сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации. Автором лично подготовлены и опубликованы научные статьи по диссертационной работе в научных журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации и индексируемых Scopus и Web of Science. Практические рекомендации внедрены автором в клиническую практику государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы», акционерного общества Медицинское научно-производственное объединение «Клиника «Движение» города Волгограда, и образовательный процесс 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).

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и генетическое типирование 179 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени. Все обследования выполнены в

соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества. Полученные результаты являются научно обоснованными и достоверными. Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность обеспечена применением современных методов статистического анализа, адекватных типу и структуре данных. Дополнительно достоверность подтверждена проверкой первичной документации: историй болезни, информированных согласий, протоколов исследования, индивидуальных регистрационных карт, рабочих таблиц и баз данных.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено комплексное исследование частоты распространенности клинически значимых аллелей полиморфных маркеров генов CYP2C9, AGTR1, AGT, CYP11B2 и ACE у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени, проживающих в Московском регионе, с сопоставлением с данными по европейским и азиатским популяциям. Впервые выявлены популяционно-значимые сочетания фармакогенетических маркеров, включая как фармакодинамические (AGTR1 rs5186, AGT rs699, CYP11B2 rs1799998, ACE rs4646994), так и фармакокинетические (CYP2C9 rs1799853, rs1057910), которые могут оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II. Установлена ассоциация генотипа C/C по AGT (rs699) с более выраженным снижением систолического артериального давления и повышенной частотой достижения целевых уровней АД при терапии валсартаном. Показана связь генотипа I/I по ACE (rs4646994) с более высокой эффективностью терапии ирбесартаном, а генотипа D/D – с лучшим ответом на валсартан. Впервые установлена связь генотипа T/T по CYP11B2 (rs1799998) с повышенной эффективностью валсартана. Установлено, что носительство генотипов *1/*2, *2/*2, *1/*3 по CYP2C9 (rs1799853, rs1057910), генотипа T/T по AGT (rs699) и I/I по ACE

(rs4646994) связано с повышением минимальной равновесной концентрации ирбесартана. Впервые выявлена статистически значимая ассоциация между носительством аллеля *3 гена CYP2C9 (rs1057910) и повышенным риском развития артериальной гипотензии при терапии ирбесартаном. Установлена концентрационно-зависимая эффективность ирбесартана и валсартана через 3 недели терапии, проявляющаяся в достоверном снижении систолического и диастолического артериального давления и повышении шансов достижения целевых уровней АД при увеличении минимальной равновесной концентрации препарата. Показана прогностическая значимость фармакогенетических и фармакокинетических маркеров для индивидуализации антигипертензивной терапии, что расширяет представления о персонализированном подходе к лечению артериальной гипертензии.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты исследования вносят существенный вклад в развитие персонализированных подходов к терапии артериальной гипертензии, обосновывая целесообразность учета фармакогенетических и фармакокинетических характеристик при выборе блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени. Полученные данные расширяют представления о роли генетических маркеров в формировании индивидуального ответа на антигипертензивную терапию и формируют основу для разработки инструментов фармакогенетического прогнозирования эффективности и безопасности лечения. Разработанный алгоритм персонализированного выбора стартовой терапии с применением ирбесартана или валсартана может быть использован в клинической практике, в том числе в рамках медицинских информационных систем и систем поддержки врачебных решений. Внедрение полученных результатов позволит повысить эффективность и безопасность лечения, снизить риск развития нежелательных

лекарственных реакций, повысить приверженность пациентов к терапии и сократить затраты на коррекцию последствий неэффективного лечения. Результаты могут быть положены в основу разработки практических рекомендаций по персонализации антигипертензивной терапии, способствуя улучшению качества медицинской помощи и клинических исходов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ обусловлены комплексным анализом взаимосвязи между полиморфизмами генов, участвующих в метаболизме и фармакодинамике блокаторов рецепторов ангиотензина II (CYP2C9, AGT, AGTR1, CYP11B2, ACE), и уровнем минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана. Полученные результаты позволили выявлять генетические предикторы индивидуального ответа на терапию и адаптировать схемы лечения с учетом фармакогенетического профиля пациента, разработать алгоритм персонализированной фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.

Работа имеет высокую научную и практическую ценность, поскольку способствует развитию персонализированной медицины, позволяет сократить количество неэффективных назначений, минимизировать риски развития нежелательных лекарственных реакций и улучшить прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты исследования интегрированы в клиническую практику в виде рекомендаций по фармакогенетическому тестированию при назначении блокаторов рецепторов ангиотензина II.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

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.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» (исполнитель – Реброва Екатерина Владиславовна). Выписка из протокола № 05-21 от 10.03.2021 г. очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» соответствует паспорту специальности: 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), области исследования п. 10, 13, 20.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 21 работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science,

Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 2 иные публикации по результатам исследования, 1 патент, 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Реброва Е.В., Ших Е.В. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C9* у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени // *Фармакология & Фармакотерапия*. – 2023. – Т. 3. – С. 14–16. https://doi.org/10.46393/27132129_2023_3_14 (ВАК К3)

2. Реброва Е.В., Ших Е.В., Казаков Р.Е., Мелконян Г.Г., Кулагина Н.П. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE*, *CYP11B2* у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней // *Фарматека*. – 2023. – Т. 14. – С. 78-86. – <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.14.78-86>. (ВАК К2)

3. Реброва Е.В., Ших Е.В. Оценка влияния полиморфного маркера A1166C гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTR1*) на динамику показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени // *БИОМЕДИЦИНА*. – 2024. – Т. 20, №3Е. – С. 248-258. – <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-248-258>. (ВАК К1, RSCI)

4. Реброва Е.В., Ших Е.В., Мелконян Г.Г., Кулагина Н.П., Соловьева С.А. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE*, *CYP11B2* с достижением целевых цифр артериального давления у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени через 3 недели фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II // *Фарматека*. – 2024. – Т.9. – С. 40-45. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.9.40-45>. (ВАК К2)

5. Реброва Е.В., Ших Е.В. Оценка влияния минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II на динамику значений офисного АД у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени // *Фарматека*.

– 2025. – Т. 32, №1. – С. 50-56. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2025.1.50-56> (ВАК К2)

6. Реброва Е.В., Ших Е.В. Анализ ассоциаций полиморфных маркёров генов CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile359Leu), с риском развития гипотензии у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени через 3 недели фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II // Фармакология & Фармакотерапия. – 2025. – Т. 1. – С. 31-34. https://doi.org/10.46393/27132129_2025_1_31-34 (ВАК К3)

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. Е.В. Реброва, Е.В. Ших. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, №6. – С. 494-508. – <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508>. (Scopus Q2, Web of Science Q4, ВАК К1)

2. Е.В. Реброва, Е.В. Ших. Влияние полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена на динамику офисного АД на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, №5. – С. 506-513. – <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3067>. (Scopus Q4, Web of Science Q4, ВАК К1, RSCI)

3. Реброва Е.В., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование // Фармация и фармакология. – 2024. Т. 12, №2. – С. 92-104. – <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104>. (Scopus Q2, Web of Science Q4, ВАК К1)

4. Реброва Е.В., Ших Е.В. Оценка влияния полиморфного маркера М235Т гена ангиотензиногена на динамику показателей СМАД у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2024. – Т. 22, №4. – С.389-397. <https://doi.org/10.17816/RCF634263>. (Scopus Q4, ВАК К1, RSCI)

5. Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов. 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 // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12. - № 3. – С. 247-262. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-3-246-261> (Scopus Q2, Web of Science Q4, ВАК К1)

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Реброва Е.В., Ших Е.В., Рязанова А.Ю. Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, №2. – С.57-62. – <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-57-62> (ВАК К1, RSCI)

2. Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т.33, №1. – С.59-66. – <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-1-59-66> (ВАК К1, RSCI)

Патенты:

1. Патент № 2838951. Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ выбора стартовой антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени: № 2024134423 : заявл. 18.11.2024 : опубл. 24.04.2025 / Реброва Е.В., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Казаков Р.Е. – 14 с.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. Реброва Е. В. Исследование частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции г. Москвы у пациентов с АГ I-II степени, получающих фармакотерапию ирбесартаном // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2022. – Т. 2. – С. 28–29. – <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-28-29>
2. Е.В. Реброва. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и динамики средних показателей дневного и ночного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.19. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
3. Е.В. Реброва. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и уровня вариабельности артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.20. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
4. Е.В. Реброва. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и уровня офисного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.20. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
5. Е.В. Реброва. Оценка влияния генетического полиморфизма гена AGTR1 (A1166C) на показатели офисного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, №6S. – С.24. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>
6. Е.В. Реброва. Оценка влияния генетического полиморфизма гена CYP2C9 (Arg144Cys) на частоту достижения целевых цифр артериального давления через 3 недели и через 3 месяца терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и

профилактика. – 2025. – Т. 24, №6S. – С.24. –
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>

7. Е.В. Реброва. Оценка влияния генетического полиморфизма гена CYP2C9 (Ile359Leu) на частоту достижения целевых цифр артериального давления через 3 недели и через 3 месяца терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, №6S. – С.24. –
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) VII Ежегодный Всероссийский конгресс посвященный актуальным вопросам клинической фармакологии «Вотчаловские чтения», 2021;
- 2) XXXI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 2024;
- 3) II Российский конгресс с международным участием «Безопасность фармакотерапии360: Noli nocere!», 2024;
- 4) XXXII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 2025;
- 5) XXI научно-практическая межрегиональная конференция «Биомедицина и биомоделирование», 2025;

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ребровой Екатерины Владиславовны «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании 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).

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 9 от 03.06.2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор 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)



В.Н. Дроздов