

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по научной  
деятельности ФГБОУ ВО  
ВолГМУ Минздрава России,  
д.фарм.н., доцент



Д.А.Бабков

« 15 » ноября 2025 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гафуровой Нурайсат Магомедовны на тему: «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из ключевых проблем клинической кардиологии и характеризуется высокими показателями заболеваемости, повторных госпитализаций и смертности. По современным оценкам, с ХСН живут свыше 60 млн человек во всём мире, и её бремя продолжает расти за счёт старения населения и улучшения выживаемости после кардиальных событий. Несмотря на существенный прогресс фармакотерапии, контроль симптомов задержки жидкости остаётся важной клинической задачей, определяющей качество жизни и частоту повторных госпитализаций. Диуретики по-прежнему занимают центральное место в ведении пациентов с ХСН, что отражено в актуальных российских (РКО, 2024) и европейских рекомендациях (ESC, 2023).

Дозирование петлевых диуретиков в клинической практике нередко затруднено переменным диуретическим эффектом и риском побочных явлений (электролитные нарушения, нарушение почечной функции, симптоматическая гипотензия); в связи с этим оправдано назначение минимальной эффективной дозы, обеспечивающей контроль задержки жидкости. Вместе с тем явление диуретической резистентности у части пациентов требует увеличения доз и сопряжено с менее благоприятным прогнозом. В данной ситуации перспективным представляется персонализированный подход, включая использование фармакогенетических маркеров. На фармакокинетику торасемида, одного из наиболее часто применяемых в России петлевых диуретиков, влияют генетические варианты систем биотрансформации (*CYP2C9*) и печёночного транспорта (*OATP1B1*). Полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* ассоциируются с изменением фармакокинетики торасемида, однако их влияние на клиническую эффективность и безопасность у пациентов с ХСН требует дополнительного изучения.

С учётом высокой распространённости ХСН, трудностей контроля застойных явлений и неоднородности диуретического ответа, изучение роли полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>* с целью оптимизации применения торасемида представляется обоснованным и клинически значимым направлением персонализации лечения. Комплексная оценка генетических и клинико-лабораторных характеристик создаёт основания для более точного подбора дозы и повышения безопасности терапии.

Это и определяет актуальность диссертационной работы, которая направлена на решение научной задачи повышения эффективности, безопасности и персонализации лечения пациентов с ХСН на основе нового подхода к дозированию диуретической терапии торасемидом с учетом клинического профиля, сопутствующей фармакотерапии и генетических факторов, определяющих клинико-фармакологический профиль препарата.

## **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» выполнена согласно научно-исследовательской программе 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).

## **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые на российской популяции пациентов с ХСН проведено фармакогенетическое исследование, направленное на оптимизацию дозирования торасемида с учётом полиморфизмов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1*; выполнена оценка носительства вариантов *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* и *SLCO1B1 c.521T>C* и их связи с клинической эффективностью и безопасностью диуретической терапии торасемидом. Впервые осуществлён комплексный анализ сопутствующей фармакотерапии у пациентов с ХСН, получающих торасемид, с учётом потенциальных лекарственных взаимодействий на уровне изофермента *CYP2C9* и транспортёра *OATP1B1*. Определены прогностически значимые пороговые значения систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА), NT-proBNP, сывороточного креатинина и индекса массы тела (ИМТ) для выбора дозы торасемида у пациентов с ХСН; представлена прогностическая модель, оценивающая вероятность необходимости интенсификации диуретической терапии.

Высокая степень достоверности результатов обеспечена проспективным дизайном исследования, чёткими критериями включения/невключения, использованием сертифицированного лабораторно-инструментального оборудования, применением адекватных методов статистического анализа и подробной клинико-фармакологической

характеристикой обследованной выборки. Полученные результаты представляются перспективными для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в области персонализации диуретической терапии у пациентов с ХСН.

Таким образом соискателю Н.М. Гафуровой удалось разработать новый подход к дозированию диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН. Важным научным результатом является предложенная модель для определения вероятности увеличения дозы торасеида или его замены на фуросемид.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается методикой проведения исследования. Научная постановка корректной цели и соответствующих ей задач исследования, обоснованный выбор методов исследования, достаточный объем информации, применение статистических методов анализа данных, обобщенная и логически выверенная интерпретация результатов исследования свидетельствуют об их достоверности, обоснованности выводов и практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, выводы и предложения полностью отражают содержание работы, четко сформулированы и соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Внедрение и рекомендации по использованию результатов исследования**

Полученные результаты, сформулированные положения, выводы и практические рекомендации могут быть внедрены в практическое здравоохранение, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе; рекомендованы органам исполнительной власти субъектов Российской

Федерации в сфере охраны здоровья, врачам клиническим фармакологам регионов Российской Федерации.

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова при реализации программ ПП и ПК врачей по специальностям «Внутренние болезни», «Фармакология, клиническая фармакология» и «Кардиология». Полученные результаты и сформулированные выводы могут быть включены в учебные программы ординатуры и дополнительного профессионального образования по указанным специальностям. Практические рекомендации диссертации применимы при ведении пациентов с ХСН и могут повысить эффективность и безопасность диуретической терапии торасемидом.

### **Значимость полученных результатов для развития отрасли**

Полученные данные расширяют возможности персонализации диуретической терапии у пациентов с ХСН. Исследование уточняет представления о предикторах ответа на петлевые диуретики за счёт объединённого анализа генетических факторов (*CYP2C9*, *SLCO1B1* *c.521T>C*) и клинико-лабораторных данных. Показано отсутствие статистически значимой связи между исследуемыми полиморфизмами и эффективной дозой торасемида. Вместе с тем у пациентов, требующих интенсификации диуретической терапии, отмечена тенденция к большей частоте генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1*, что может служить основанием для дальнейших исследований. Практическая ценность работы проявляется в формулировке ориентиров для индивидуального подбора дозы торасемида у стационарных пациентов с ХСН. Выделены клинико-лабораторные признаки, ассоциированные с недостаточным диуретическим ответом, дополнительно обоснована целесообразность мониторинга метаболических показателей (в

частности, мочевой кислоты) для повышения безопасности лечения и снижения риска нежелательных явлений. Полученные результаты могут быть использованы при ведении пациентов с ХСН, а также в образовательных программах по клинической фармакологии, терапии и кардиологии, а также являться исходной базой для последующих исследований, направленных на уточнение роли генетических предикторов в дозировании петлевых диуретиков. В целом исследование подтверждает значимость клинико-лабораторной персонализации доз торасемида и регламентирует базовый мониторинг безопасности; показано, что рутинное фармакогенетическое тестирование *CYP2C9/SLCO1B1* для этих целей нецелесообразно.

#### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах диссертационного исследования, включая выбор темы и анализ отечественной и зарубежной литературы. Сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и невключения, подготовлена документация и получено одобрение локального этического комитета. Организован набор пациентов с ХСН, обеспечено их ведение на всех этапах, выполнен сбор клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных обследований. Автором осуществлены забор и подготовка биоматериала для генотипирования по *CYP2C9* и *SLCO1B1*. Самостоятельно сформирована единая база данных, проведена статистическая обработка, выполнена интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. По материалам исследования подготовлены и опубликованы статьи, результаты доложены на научно-практических конференциях

## **Полнота изложения результатов диссертационной работы в опубликованных работах**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 оригинальные статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, и 2 иные публикации по теме исследования.

## **Оценка структуры и содержания работы, ее завершенности**

Диссертационная работа объёмом 125 страниц включает введение, три главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования), обсуждение полученных результатов, выводы с практическими рекомендациями и список литературы. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 180 источников, из них - 40 отечественных и 140 зарубежных.

Во введении последовательно представлены актуальность, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие паспорту специальности, сведения о достоверности, апробации и личном вкладе, публикациях и структуре.

Глава «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы ХСН, подходы и ограничения диуретической терапии и роль фармакогенетики в персонализации лечения.

Глава «Материалы и методы» описывает дизайн проспективного наблюдательного исследования, критерии включения/невключения и характеристику 68 пациентов, методы лабораторно-инструментальной диагностики и генотипирования, а также использованные методы статистического анализа.

В главе 3, содержащей результаты исследования, проанализировано распределение генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* (частоты

соответствуют равновесию Харди—Вайнберга); статистически значимой связи между полиморфизмами и эффективной дозой торасемида не получено, при этом отмечена тенденция к более частому выявлению *SLCO1B1 c.521CC* у пациентов, нуждавшихся в интенсификации диуретической терапии ( $p=0,07$ ). Влияния полиморфизмов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* на электролитный профиль и уриновый обмен не выявлено. Вместе с тем при применении более высоких доз торасемида фиксировалось увеличение уровня мочевой кислоты ( $p=0,034$ ). Отмечена выраженная полипрагмазия; у пациентов с необходимостью коррекции диуретической терапии число сопутствующих препаратов было выше ( $p=0,017$ ). С использованием ROC-анализа по клиническим маркерам (СДЛА, NT-proBNP, креатинин, ИМТ) обозначены ориентиры для выбора дозы торасемида. Сформулированы предикторы, влияющие на необходимость интенсификации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН.

В обсуждении результаты соотнесены с данными литературы, оценена их клиничко-научная значимость и намечены направления дальнейших исследований.

В заключении сформулированы основные выводы и практические рекомендации, логично вытекающие из целей и задач работы.

### **Содержание и оформление диссертации**

Содержание и оформление диссертационной работы Гафуровой Нупайсат Магомедовны «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» соответствуют установленным требованиям; существенных замечаний нет.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание завершеного исследования и соответствует всем разделам, положениям и выводам представленной автором работы.

## Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рассмотрения диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Почему наличие лабораторно подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стало критерием исключения из исследования?

2. В каких клинических ситуациях, требующих повышения дозы торасемида, следует использовать в качестве вспомогательного средства ацетазоламид?

## Заключение

Диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны на тему: «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по повышению эффективности и безопасности диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН, что имеет значение для клинической фармакологии медицинской отрасли науки.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях диссертационная работа Гафуровой Нупайсат Магомедовны на тему: «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук полностью соответствует требованиям п. 16 «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)», утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Гафурова Нупайсат Магомедовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Гафуровой Н.М. обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии «Теоретическая и клиническая фармакология. Интенсивная терапия» ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (протокол № 7 от «24» октября 2025 г.).

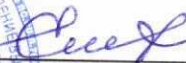
Профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.18. Внутренние болезни), профессор

24.10.2025



Наталья Вячеславовна Рогова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Роговой Н.В. заверяю.  
Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, к.м.н., доцент



Емельянова О.С.

Адрес ведущей организации:

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: 8 (8442) 38-50-05

Адрес электронной почты: [post@volgmed.ru](mailto:post@volgmed.ru) Сайт: <http://www.volgmed.ru>