

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской деятельности

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Е.В. Маркелова



» 09 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности 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 диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой ведущий модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – основной причины смертности в большинстве стран мира. По данным ВОЗ, с 1990 по 2019 гг. число пациентов с АГ удвоилось, достигнув 1,3 млрд человек, при этом лишь 20% получают адекватное лечение. В условиях сохраняющейся высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в Российской Федерации (46,2% от всех причин смерти в 2023 г.), проблема повышения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии приобретает особую значимость. АГ является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого участвуют генетические,

нейрогуморальные, сосудистые и иммунные механизмы. Одной из ключевых регуляторных систем, определяющей уровень артериального давления, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а её мишени — важнейшие звенья для фармакологического вмешательства. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы АПФ входят в число базовых классов антигипертензивных средств. Межиндивидуальная генетическая вариабельность, в том числе в генах, кодирующих ферменты метаболизма, мишени действия и транспортные белки антигипертензивных препаратов, влияет на фармакокинетику и фармакодинамику БРА, что определяет неоднородность клинического ответа. Наиболее перспективными генетическими маркерами для персонализации терапии ирбесартаном и валсартаном являются полиморфизмы в генах *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *CYP11B2* и *ACE*.

Ирбесартан, обладающий благоприятным фармакокинетическим профилем (высокая биодоступность, значительный объём распределения, длительный период полувыведения, независимость от пола, возраста и функции почек/печени), метаболизируется преимущественно ферментом *CYP2C9*. Валсартан характеризуется менее выраженными фармакокинетическими параметрами, но является наиболее изученным представителем класса БРА. Однако существующие фармакогенетические исследования по ирбесартану и валсартану ограничены малым числом включённых генов, небольшим объемом выборок и географо-этнической неоднородностью.

Таким образом, персонализированный подход к терапии АГ на основе фармакогенетических и фармакометаболомных данных остаётся научно и клинически актуальной, но недостаточно проработанной областью. Проведение комплексного исследования, включающего клинико-лабораторный, фармакокинетический и фармакогенетический анализ, представляет собой перспективное направление, способное обеспечить обоснованный выбор БРА и схемы их назначения у пациентов с впервые

выявленной АГ 1–2 степени, повысив эффективность и безопасность терапии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ребровой Е.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы 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

Диссертационная работа отличается высокой степенью достоверности, обеспеченной использованием современных методов молекулярно-генетического анализа (ПЦР-РВ, TaqMan-генотипирование), хромато-масс-спектрометрического определения концентраций препаратов в плазме крови, а также адекватных статистических подходов к обработке данных. Объем выборки, чётко сформулированные критерии включения и исключения, сопоставление результатов с данными международных популяционных исследований подтверждают надежность полученных выводов.

В представленной работе решена актуальная научная задача, обладающая значительным медико-социальным значением, — повышение эффективности и безопасности стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степени за счёт интеграции фармакогенетических и фармакокинетических подходов к индивидуализации назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана).

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке вклада генетических и фармакокинетических факторов в межиндивидуальные различия ответа на терапию у впервые диагностированных пациентов. Впервые для когорты пациентов московского

региона установлены частоты полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *AGT*, *AGTR1*, *ACE*, *CYP11B2* и показана их сопоставимость с европейскими и азиатскими популяционными данными. Достоверно выявлены ассоциации между рядом фармакогенетических маркеров (в частности, *AGT* M235T, *ACE* I/D, *CYP11B2* C-344T, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3) и клинической эффективностью ирбесартана и валсартана, что позволяет рассматривать указанные маркеры в качестве потенциальных предикторов терапевтического ответа.

Особое внимание в работе уделено полиморфизму гена *CYP2C9* (Pе359Leu), носительство которого ассоциировано не только с более высокой минимальной равновесной концентрацией ирбесартана, но и с повышенным риском развития артериальной гипотензии, что имеет важное значение для предупреждения нежелательных лекарственных реакций и рационального подбора стартовой дозы.

Дополнительную научную ценность представляет установление концентрационно-зависимого эффекта ирбесартана и валсартана и выявление влияния режима терапии (монотерапия или комбинированное назначение с гидрохлоротиазидом) на плазменные уровни препаратов. Продемонстрировано, что монотерапия способствует достижению более высоких концентраций действующего вещества, что может быть связано с более выраженным гипотензивным эффектом.

На основании интеграции данных по фармакогенетическим и фармакокинетическим характеристикам впервые предложен алгоритм персонализированного выбора блокатора рецепторов ангиотензина II для стартовой терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Разработанный подход обладает значительным потенциалом к практическому внедрению, поскольку направлен на повышение эффективности терапии, снижение риска побочных эффектов и улучшение приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, представленные в диссертации результаты обладают высокой степенью новизны, обоснованности и практической значимости, вносят существенный вклад в развитие персонализированной антигипертензивной терапии и фармакогенетики.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования соответствуют приоритетным направлениям развития отечественного здравоохранения, направленным на снижение сердечно-сосудистой смертности, повышение эффективности лекарственной терапии и внедрение персонализированных подходов в клиническую практику. Полученные научные данные подтверждают целесообразность учета фармакогенетических и фармакокинетических характеристик при выборе блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана, валсартана) у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени.

Сформированные на основе анализа полиморфизмов генов, вовлечённых в метаболизм и фармакодинамику препаратов, принципы индивидуализации терапии позволяют не только повысить эффективность и безопасность антигипертензивной терапии, но и заложить основу для разработки алгоритмов персонализированного лечения, интегрируемых в цифровые платформы клинической поддержки решений. Это особенно актуально в условиях реализации программ цифровой трансформации здравоохранения Российской Федерации и развития медицинской генетики.

В практическом аспекте работа представляет интерес с позиций повышения комплаентности пациентов, сокращения затрат на коррекцию неэффективной терапии и предупреждение нежелательных лекарственных реакций. Таким образом, результаты исследования могут быть использованы для формирования фармакогенетически ориентированных рекомендаций по

ведению пациентов с АГ и служить основой для включения персонализированных подходов в стандарты медицинской помощи, что будет способствовать достижению стратегических целей в сфере охраны здоровья населения.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимала непосредственное участие на всех этапах выполнения исследования: в планировании дизайна, проведении клинического обследования пациентов и их проспективного наблюдения, отборе и заборе биоматериала, а также в анализе фармакогенетических и фармакокинетических параметров. Ею осуществлялась интерпретация полученных данных.

Автором была создана электронная база данных исследования, проведена статистическая обработка результатов, сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации. Основные результаты исследования были ею самостоятельно подготовлены к публикации, опубликованы в профильных научных изданиях, а также внедрены в клиническую практику и учебный процесс.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли применение в лечебной работе ГБУЗ «ГП №2» ДЗМ, АО МНПО «Клиника «Движение».

Публикации

Всего 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.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 291 страницах 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 43 на русском языке источников, 169 работ – на английском языке.

Структура диссертационной работы соответствует логике научного исследования и требованиям, установленным к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук. Работа состоит из введения, шести глав основного содержания, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Изложение материала отличается чёткостью, логичностью и последовательностью.

Во введении полно и обоснованно раскрыты актуальность темы, степень её изученности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, объект и предмет исследования, методологическая основа, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, сведения об апробации и публикациях, а также структура и объём диссертации. Все ключевые элементы введения представлены в соответствии с установленными требованиями.

В первой главе представлен подробный аналитический обзор литературы, охватывающий современные аспекты фармакогенетики антигипертензивной терапии. Автор систематизировал данные отечественных и зарубежных исследований, обосновал выбор направления работы, определив значимость персонализированного подхода при подборе стартовой терапии артериальной гипертензии.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования, включая характеристики выборки, методологические подходы, лабораторные и

инструментальные методы диагностики, а также статистический анализ. Представленные методы соответствуют современному уровню клинической и экспериментальной фармакологии и обеспечивают достоверность и воспроизводимость полученных результатов.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты популяционного этапа исследования, в ходе которого была проведена оценка частоты распространённости генетических вариантов, потенциально влияющих на эффективность и безопасность антигипертензивной терапии. Показано, что частота 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 соответствует данным, полученным для европейских популяций; по маркеру гена *ACE* выявлено соответствие распределению, характерному для стран Азии. Эти результаты подтверждают возможность адаптации международных фармакогенетических стратегий к условиям российской клинической практики. Кроме того, автором выявлены генетические сочетания, ассоциированные с потенциально повышенным риском недостаточной эффективности или неблагоприятных реакций при применении антигипертензивных препаратов, что подчёркивает их клиническую значимость и целесообразность внедрения персонализированного подхода в лечении артериальной гипертензии.

В четвёртой главе диссертационной работы представлены результаты фармакокинетического этапа исследования, в ходе которого проанализированы уровни ирбесартана и валсартана в плазме крови в зависимости от схемы терапии, а также их связь с клинической эффективностью и безопасностью антигипертензивного 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 персонализации терапии. Показано, что концентрации ирбесартана и валсартана были статистически значимо выше при использовании монотерапии по сравнению с комбинацией с гидрохлоротиазидом, что может свидетельствовать о наличии фармакокинетического взаимодействия между компонентами комбинированной терапии. Установлены генетические ассоциации: носительство определённых вариантов генов *CYP2C9*, *ACE* и *AGT* достоверно связано с повышенной концентрацией ирбесартана, что подтверждает влияние генетических факторов на межиндивидуальную вариабельность фармакокинетики. Выявлена концентрационно-зависимая эффективность ирбесартана: более высокие его уровни ассоциированы с выраженным снижением систолического и диастолического давления и большей вероятностью достижения целевых значений АД. Согласно результатам однофакторного логистического анализа, увеличение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана на каждые 100 нг/мл достоверно повышает вероятность достижения целевого артериального давления через три недели терапии. При этом к третьему месяцу лечения установлена обратная ассоциация между концентрацией ирбесартана и клиническим эффектом, в то время как для валсартана подобной зависимости не выявлено.

В пятой главе диссертационного исследования представлены результаты фармакогенетического анализа, направленного на выявление взаимосвязи между полиморфизмами генов и индивидуальными особенностями ответа на антигипертензивную терапию. Установлено, что генетические варианты в генах *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE* и *CYP11B2* вносят значимый вклад в межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности терапии. Наиболее выраженная ассоциация выявлена для аллеля *3 гена *CYP2C9*, связанного с повышенным риском артериальной гипотензии при применении ирбесартана, что, вероятно, обусловлено увеличением его плазменной концентрации у носителей данного генотипа.

Полученные данные подчёркивают значимость фармакогенетического тестирования как инструмента для персонализации лечения артериальной гипертензии. Так, у носителей С/С генотипа по маркеру *AGT* (rs699) на фоне терапии валсартаном наблюдалось более выраженное снижение систолического артериального давления и более высокая частота достижения целевых значений АД, особенно на ранних этапах лечения. Генотип I/I по *ACE* (rs4646994) ассоциирован с более выраженным гипотензивным эффектом при применении ирбесартана, тогда как D/D генотип — с большей эффективностью валсартана, проявляющейся в снижении диастолического давления. Генотип T/T по *CYP11B2* (rs1799998) также продемонстрировал положительное влияние на раннюю эффективность терапии валсартаном. Дополнительные данные подтверждают связь между генотипом *1/*3 по *CYP2C9* (rs1057910), повышенными концентрациями ирбесартана и увеличенным риском гипотензии. Таким образом, проведённый анализ убедительно демонстрирует роль генетических факторов в формировании терапевтического ответа и подчёркивает целесообразность использования фармакогенетических маркёров при выборе оптимальной схемы лечения.

В шестой главе представлен обоснованный и научно выверенный алгоритм персонализированного выбора стартовой терапии, основанный на комплексной оценке фармакокинетических и фармакогенетических параметров. Предложенный подход открывает новые перспективы для повышения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии и может быть применён в клинической практике.

Раздел «Обсуждение» демонстрирует высокий уровень критического мышления автора: проанализированы возможные механизмы выявленных закономерностей, проведено сопоставление с данными мировой литературы, обозначены ограничения и направления для дальнейших исследований.

Заключение содержит обобщение полученных результатов, формулировки выводов и практических рекомендаций, чётко соответствующих поставленным задачам. Все элементы диссертационной

работы взаимосвязаны и направлены на решение единой научной проблемы. Работа производит впечатление целостного, завершённого и методологически обоснованного исследования.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

в учебных целях

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс и включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Замечания к диссертационной работе

Диссертационная работа в целом заслуживает положительной оценки, существенных замечаний не выявлено.

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 научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований на современном этапе научных исследований осуществлено решение актуальной и значимой научной проблемы, имеющей выраженное медико-социальное и научно-практическое значение, а именно – обоснование подходов к эффективному и безопасному применению блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартана и валсартана) у пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией 1-2 степени на

Адрес ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Приморский край, город Владивосток, Проспект Острякова, дом 2

Контактные телефоны: 8 (423) 242-97-78

Адрес электронной почты: mail@tgmu.ru