

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/348-2025

решение диссертационного совета от 25 ноября 2025 года № 24

О присуждении Гафуровой Нупайсат Магомедовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» в виде рукописи по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 21 октября 2025 года, протокол № 19/3 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Гафурова Нупайсат Магомедовна, 1990 года рождения, в 2012 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году окончила заочную аспирантуру при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Гафурова Нупайсат Магомедовна работала в должности врача анестезиолога-реаниматолога в федеральном государственном бюджетном учреждении «Объединенная больница с

поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации с 2017 по 2022 год. В настоящее время не работает.

Диссертация «Фармакогенетические подходы к дозированию торасемида у пациентов с ХСН» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология 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).

**Научный руководитель:** член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

- Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский геронтологический научно-клинический центр, ведущий научный сотрудник;
- Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», главный научный сотрудник, заместитель руководителя - дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Волгоград в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Натальей Вячеславовной Роговой - профессором кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии указала, что 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 мая 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).

По теме диссертации опубликовано 5 работ, общим объемом 1,7 печатных листа в том числе 3 научные статьи 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 кандидата наук; 2 иные публикации по теме исследования. Материалы исследования были представлены в докладах на научно-практических конференциях: XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 9-12 апреля 2018 г. (Россия, г. Москва); II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli poscere!», 21-24 мая 2024 г. (Россия, г. Москва); XXI научно-практическая конференция «Биомедицина и биомоделирование», 21-22 мая 2025 г. (Россия, г. Москва).

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Гафурова Н.М.** Анализ медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом лекарственных взаимодействий на уровне CYP2C9 R450 в фокусе влияния на диуретическую терапию торасемидом / Е. В. Ших, Н. М. Гафурова // **Фармакология & Фармакотерапия.** – 2023. – № 2. – С. 20–25. – doi: 10.46393/27132129\_2023\_2\_20 [ВАК] **оригинальная, авторский вклад определяющий.**
2. **Гафурова Н.М.** Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов CYP2C9 и SLCO1B1 с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, С. С. Мурашко, Е. В. Ших // **Клиническая фармакология и терапия.** – 2024. – № 1. – С. 50–53. – doi: 10.32756/ 0869-5490-2024-1-50-53 [ВАК] **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

3. **Гафурова, Н. М.** Изучение влияния генетических полиморфизмов и клинических факторов на дозирование торацемида у пациентов с сердечной недостаточностью / Н. М. Гафурова, Р. Е. Казаков, Е. В. Ших // **Фарматека.** – 2024. – № 9. – С. 34–39. – doi: 10.18565/pharmateca.2024.9.34-39 [ВАК] **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступили три отзыва: от доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, заведующего кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Рязанова Алексея Сергеевича; от доктора медицинских наук, профессора, декана факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующего кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва – Максимова Максима Леонидовича; от доктор медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток - Елисеевой Екатерины Валерьевны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

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

г. Волгоград выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области фармакологии и клинической фармакологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно исследованиями в сфере хронической сердечной недостаточности и персонализации фармакотерапии с применением фармакогенетических подходов.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Доказано, что генетические полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* в популяции пациентов с ХСН соответствуют закону Харди — Вайнберга и не оказывают статистически значимого влияния на клиническую эффективность и безопасность применения торасемида.

Показано отсутствие статистически значимой связи между полиморфизмами *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* и эффективной дозой торасемида; полученные данные не подтверждают необходимость рутинного фармакогенетического тестирования этих вариантов при подборе дозы.

Установлено, что у 97% пациентов с ХСН отмечалась полипрагмазия и в среднем каждый пациент получал по 8 лекарственных средств в сутки, при этом 88,2 % пациентов наряду с торасемидом получали сопутствующую терапию ЛС-субстратами и/или ингибиторами *CYP2C9* и 83,8 % - субстратами и/или ингибиторами *OATP1B1*.

Выявлены клиничко-лабораторные предикторы необходимости увеличения дозы торасемида у пациентов с ХСН и установлены прогностические значения СДЛА, NT-proBNP, сывороточного креатинина и ИМТ для прогнозирования дозы торасемида у пациентов с ХСН.

Доказана дозозависимая связь торасемида с гиперурикемией, что обосновывает рутинный мониторинг мочевой кислоты у пациентов с ХСН, получающих торасемид.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

Исследование уточняет роль клинических и генетических предикторов (*CYP2C9*, *SLCO1B1 c.521T>C*) в выборе дозы торасемида у пациентов с ХСН.

Показано, что изученные полиморфизмы не имеют статистически значимой связи с эффективной дозой торасемида, однако продемонстрирована тенденция к более высокой частоте генотипов со сниженной активностью транспортера OATP1B1 у пациентов, которым потребовалась коррекция диуретической терапии (увеличение дозы торасемида или замена на фуросемид), что представляет научный интерес и может служить основой для дальнейших исследований.

Обоснована роль клинических предикторов (СДЛА, NT-proBNP, креатинин, ИМТ) в прогнозировании неэффективности низких доз торасемида и необходимости интенсификации терапии; полученные по ROC-анализу пороговые значения могут служить теоретической основой для алгоритмов дозирования.

Разработана прогностическая модель, демонстрирующая влияние клинико-генетических факторов на необходимость интенсификации диуретической терапии торасемидом при ХСН.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

Полученные данные позволяют персонализировать подбор дозы торасемида у пациентов с ХСН: при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> доза 2,5 мг является неэффективной, а при СДЛА  $\geq 42$  мм рт.ст., NT-proBNP  $\geq 1019$  пг/мл и креатинине  $\geq 110$  мкмоль/л рекомендовано начинать терапию торасемидом с дозы 10 мг. Пациентам, получающим торасемид в дозе 10 мг и выше,

целесообразен рутинный мониторинг мочевой кислоты. Представленные данные применимы при ведении пациентов с ХСН и могут повысить эффективность и безопасность диуретической терапии торасемидом.

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.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

Концепция исследования основана на анализе актуальных клинических рекомендаций и публикаций по ведению пациентов с ХСН и фармакотерапии петлевыми диуретиками, а также на данных о роли *CYP2C9* и транспортера *OATP1B1* в фармакокинетике торасемида. Проведение исследования обусловлено клинической задачей повышения эффективности и безопасности терапии торасемидом у пациентов с ХСН.

Теоретическая основа включает проверку ассоциации клинико-лабораторных показателей и полиморфизмов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C* с клиническим ответом на торасемид и потребностью в интенсификации диуретической терапии.

Использованы современные методики сбора и анализа материала. Исследование проведено с применением сертифицированного лабораторно-инструментального оборудования, соответствующего установленным нормативным требованиям и имеющего необходимую калибровку. Носительство полиморфных маркеров генов *CYP2C9* и *SLCO1B1 c.521T>C*

определялось с использованием системы CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Статистическая обработка данных выполнена на современном уровне с применением адекватных методов анализа. Объём выборки (68 пациентов с ХСН) достаточен для решения поставленных задач, возможное влияние особенностей выборки учтено в обсуждении результатов. Полученные результаты могут быть применены к пациентам с ХСН, схожим по основным характеристикам с участниками исследования.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:**

Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, разработал его дизайн, определил критерии включения и невключения, подготовил документацию и получил одобрение локального этического комитета. Диссертантом был организован набор пациентов с ХСН, обеспечено их ведение на всех этапах, выполнен сбор клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Автором осуществлены забор и подготовка биоматериала для генотипирования по генам *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 научные статьи, результаты представлены на научно-практических конференциях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и 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 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертационной работы члены диссертационного совета задали соискателю ряд уточняющих вопросов, касающихся как дизайна исследования, интерпретации его результатов, так и клинических аспектов применения петлевых диуретиков. Доктор медицинских наук, доцент Махова Анна Александровна задала вопрос о причинах замены торасемида на фуросемид у пациентов с недостаточно эффективной диуретической терапией торасемидом и о том, рассматривается ли фуросемид как более безопасный в таких клинических ситуациях. Доктор медицинских наук, профессор Прокофьев Алексей Борисович попросил уточнить, почему для исследования были выбраны именно полиморфизмы *CYP2C9* и *SLCO1B1* и есть ли смысл рассмотреть дополнительно полиморфизмы других генов. Доктор медицинских наук, доцент Лазарева Наталья Борисовна спросила, чем был обусловлен выбор клинических критериев оценки эффективности терапии, а не использование показателей объема суточного диуреза. Доктор медицинских наук, профессор Яковлев Сергей Владимирович попросил пояснить, при назначении какого количества препаратов терапия торасемидом может прогнозироваться как неэффективная.

На все заданные вопросы соискатель Гафурова Нупайсат Магомедовна дала развернутые, аргументированные и научно обоснованные ответы, опираясь на результаты проведенного исследования и собственный клинический опыт, продемонстрировав глубокие знания в области фармакогенетики, клинической фармакологии и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие члены диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор Остроумова

Ольга Дмитриевна и доктор медицинских наук, профессор Дроздов Владимир Николаевич, которые дали положительную оценку диссертационному исследованию.

На заседании 25 ноября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по оптимизации терапии торасемидом у пациентов с ХСН, присудить Гафуровой Нупайсат Магомедовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Морозова Татьяна Евгеньевна

Дроздов Владимир Николаевич

«27» ноября 2025 года