

**Письменный отзыв
официального рецензента
на диссертационную работу Шаймердиновой Айжаны Кайратовны
на тему «Полиморфизм генов и чувствительность к прямым пероральным
антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий»,
предоставленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности:
8D10102 – Медицина**

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1	Тема диссертации (на дату ее утверждения) Соответствие приоритетным направлениям развития науки и/или государственным программам	Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) <u>диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемой из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Представленная работа выполнена в рамках государственного финансирования конкурса молодых ученых МОН РК, ИРН проекта AP09259271 посвященного фармакогенетическим аспектам применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Диссертация соответствует приоритетному направлению «Наука о жизни и здоровье».
2	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Работа имеет существенную научную и практическую значимость. Автором получены данные о распределении полиморфизма генов CES1 и ABCB1 в казахской популяции, изучено влияние данных полиморфизмов на концентрации дабигатрана и апиксабана, разработан алгоритм персонализированного ведения пациентов на антикоагулянтной терапии, что формирует её научную ценность.

3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Автором самостоятельно выполнены основные этапы исследования: формирование выборки пациентов, проведение клинико-лабораторных исследований, статистический анализ и интерпретация результатов, разработка алгоритма персонализированного ведения пациентов с неклапанной ФП.
4	Принцип внутреннего единства	Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность темы диссертационного исследования полностью обоснована. В работе рассматривается проблема индивидуальной вариабельности, эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, которая имеет высокую клиническую значимость в связи с риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
		Содержание диссертации отражает тему: 1) отражает ; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме и направлено на ее всестороннее раскрытие. Все разделы логично связаны между собой и последовательно раскрывают тему диссертации.
		Цели и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи исследования полностью соответствуют теме, задачи охватывают все ключевые этапы исследования и обеспечивают комплексное решение поставленной научной проблемы.
		Все разделы и положения логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	В диссертации прослеживается четкая логическая взаимосвязь между всеми разделами. Теоретическая часть (обзор литературы) формирует основу для понимания роли генетических факторов в фармакокинетике ПОАК. Практическая часть включает клинические, лабораторные и генетические методы исследования. Полученные результаты сопоставляются между собой и используются для формирования выводов и разработки алгоритма персонализированной терапии.
		Предложенные автором решения (принципы, методы) аргументированы и оценены в сравнении с известными решениями: 1) критический анализ есть ; 2) анализа частичный; 3) анализ представляет	Предложенные автором решения являются аргументированными и основаны на результатах собственного исследования, а также сопоставлены с современными научными данными, представленными в международной литературе. Разработка алгоритма ведения пациентов с неклапанной ФП, имеющих вероятность повторных системных эмболических и/или

		собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	геморрагических осложнений, основана на совокупной оценке генетических, клинических и лабораторных факторов.
5	Принцип научной новизны	Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые ; 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Работа содержит несомненные элементы научной новизны. Это связано прежде всего с тем, что исследование выполнено на казахской популяции, для которой до настоящего времени отсутствовали системные фармакогенетические работы, посвященные прямым пероральным антикоагулянтам
		Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые ; 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации отражают новые данные, полученные на ранее не изученной выборке.
		Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые ; 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Разработанные в диссертации практико-ориентированные решения, предложенные автором, являются новыми. Наиболее значимым из них представляется разработанный алгоритм персонализированного ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран этексилат или апиксабан и имеющих риск повторных системных эмболических и/или геморрагических осложнений. Такое решение можно расценить как действительно новое для отечественной клинической практики, поскольку оно переводит результаты фармакогенетического исследования в плоскость прикладного медицинского применения.
6	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/ не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо <u>достаточно хорошо обоснованы</u> (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Основные выводы диссертации обоснованы и выверенны, что связано с комплексным характером проведенного исследования. Автор сочетает клинические наблюдения, лабораторные показатели, фармакокинетический анализ и генетические методы. Используются современные подходы, включая определение минимальной и максимальной концентрации препаратов, выделение ДНК и SNP-генотипирование методом ПЦР в режиме реального времени. Это обеспечивает достаточную точность и воспроизводимость полученных данных.

7	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>Доказано ли положение?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно <p>Является ли тривиальным?:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. <p>Является ли новым?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) да 2) нет 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно <p>Уровень для применения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно <p>Доказано ли в статье:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) да; 2) нет. 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно 	<p>Первое положение об изучении распределения полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 в казахской популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий представляется обоснованным. Доказанность: доказано на основании результатов SNP-генотипирования методом ПЦР в реальном времени. Является ли тривиальным: не является, поскольку аналогичные данные для казахской популяции ранее не представлены. Новизна: является новым в популяционном аспекте. Уровень применения: средний (преимущественно научные исследования и формирование фармакогенетических баз данных). Доказано в публикациях: да, отражено в публикациях автора.</p> <p>Второе положение, касающееся индивидуальной вариабельности концентраций дабигатрана и апиксабана и влияния клинико-демографических факторов, является обоснованным. В диссертации приведены конкретные количественные показатели, отражающие различия концентраций препаратов в зависимости от пола, возраста и массы тела. В частности, показано, что у женщин концентрации дабигатрана (как максимальная, так и минимальная) статистически значимо выше, а также выявлены возрастные особенности концентраций обоих препаратов. Доказанность: доказано на основании анализа фармакокинетических параметров (C_{max}, C_{trough}). Не является тривиальным, так как получены количественные показатели для исследуемой популяции. Новизна: частично новое (подтверждает известные данные на новой выборке). Уровень применения: средний (оценка вариабельности терапии). Доказано в публикациях: да.</p> <p>Третье положение, отражающее связь полиморфизма rs8192935 гена CES1 с концентрацией дабигатрана, является одним из ключевых результатов работы и в достаточной степени доказано. Автор приводит данные линейного регрессионного анализа, согласно которым данный полиморфизм ассоциирован как с максимальной, так и с минимальной концентрацией дабигатрана в плазме. При этом важно, что подобная зависимость не</p>
---	--	---	---

			<p>была выявлена для апиксабана, что подчеркивает дифференцированный характер полученных результатов. Доказанность: доказано с использованием линейного регрессионного анализа. Является ли тривиальным: не является. Новизна: является новым (установлена ассоциация rs8192935 с концентрацией дабигатрана). Уровень применения: широкий (персонализация антикоагулянтной терапии). Доказано в публикациях: да.</p> <p>Четвертое положение, посвященное анализу клинических исходов (тромбоэмболических осложнений), представляется обоснованным, несмотря на ограниченную статистическую мощность. Автор приводит данные проспективного наблюдения, согласно которым частота тромбоэмболических осложнений составила 6,0% в общей когорте и 13,6% среди пациентов с вариабельной концентрацией дабигатрана. Доказанность: доказано на основании проспективного наблюдения пациентов (36 месяцев). Является ли тривиальным: не является. Новизна: является новым. Уровень применения: широкий (прогнозирование клинических исходов).</p> <p>Пятое положение, касающееся разработки алгоритма персонализированного подхода к ведению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, является логическим завершением исследования и имеет практическую ценность. Доказанность: доказано на основе комплексного анализа клинических, фармакокинетических и генетических данных. Не является тривиальным. Новизна: является новым (предложен алгоритм персонализации терапии). Уровень применения: широкий (клиническая практика).</p>
8	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и представленной</p>	<p>Выбор методологии-обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.</p>	<p>Методологический подход в диссертации представляется обоснованным и соответствует поставленной цели исследования. Автор изучает связь между полиморфизмами генов CES1 и ABCB1 и фармакокинетикой прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, поэтому выбор клинических, лабораторных, генетических методов выглядит логичным и внутренне</p>

	информаци и		согласованным. В диссертации подробно описаны дизайн исследования, выделение ДНК и SNP-генотипирование методом ПЦР в режиме реального времени. Используются современные методы статистического анализа с использованием SPSS 23.0.
		Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Использованные методы (SNP генотипирование, фармакокинетический анализ, статистическая обработка) соответствуют современному уровню научных исследований.
		Теоретические выводы, модели, выявленный взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: 1) да; 2) нет.	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи подтверждены результатами исследования. Установлена статистически значимая ассоциация полиморфизма rs8192935 гена CES1 с концентрацией дабигатрана, а также влияние клинических факторов на фармакокинетические параметры. Полученные данные подтверждают теоретические предположения о роли фармакогенетических факторов в вариабельности ответа на ПОАК.
		Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/ не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные утверждения в работе опираются на актуальную и достоверную научную базу. При этом используются как отечественные, так и зарубежные источники, включая современные публикации последних лет.
		Использованные источники литературы достаточны/ не достаточны для литературного обзора.	Литературный обзор охватывает основные направления темы: эпидемиологию ФП, фармакологию ПОАК, их фармакокинетику и фармакогенетику, что обеспечивает достаточную теоретическую основу исследования.
9	Принцип практической ценности	Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертационная работа имеет теоретическое значение, она расширяет представления о фармакогенетических механизмах, влияющих на индивидуальную вариабельность ответа на прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Особенно важно, что эти данные получены на казахской популяции, для

			которой ранее такие исследования отсутствовали.
		<p>Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Практическая значимость подтверждается разработкой алгоритма персонализированного подхода к ведению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатран этексилат или апиксабан и имеющих системные эмболические и/или геморрагические осложнения. Результаты уже апробированы и внедрены в работу отделения интервенционной кардиологии городской многопрофильной больницы №2 города Астаны</p>
		<p>Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложения для практики полностью новые для отечественной клинической практики. Впервые в казахской популяции исследованы полиморфизмы CES1 и ABCB1, впервые оценена их связь с фармакокинетикой дабигатрана и апиксабана, и на этой основе разработан алгоритм персонифицированного подхода к ведению пациентов с осложнениями антикоагулянтной терапии; новизна этого решения подтверждена авторским свидетельством №68185 от 2 марта 2026 года.</p>
1 0	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертация изложена на хорошем научном уровне, с четкой логикой и последовательностью. Автор корректно использует терминологию, текст не перегружен и легко воспринимается; структура работы соответствует установленным требованиям, материал изложен аргументированно, а результаты наглядно представлены в таблицах и графиках. Оформление работы, включая ссылки и список литературы, выполнено корректно.</p>
1 1	<p>Замечания к диссертации</p>	<p>Представленная диссертационная работа в целом производит благоприятное впечатление и не содержит принципиальных недостатков, способных повлиять на общую оценку исследования.</p>	
1 2	<p>Научный уровень</p>	<p>Научный уровень публикаций докторанта по теме диссертационного исследования следует оценить как высокий. Основные результаты</p>	

	статей докторанта по теме исследования	исследования опубликованы в 4 научных статьях, из которых: 1 статья — в журнале, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования; 2 статьи — в журналах, индексируемых в базе <i>Scopus</i> (квартиль Q2); 1 статья — в журнале, индексируемом в <i>Scopus</i> (квартиль Q3). Так же результаты исследования представлены в виде 1 тезиса в материалах научно-практической конференции. По теме диссертации получено 2 авторских свидетельства, подтверждающих новизну и практическую значимость работы. Таким образом, публикации докторанта отражают основные положения диссертации, опубликованы в рецензируемых изданиях различного уровня, включая международные базы данных, и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.
1 3	Решение официального рецензента	Диссертационная работа Шаймердиновой Айжаны Кайратовны представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на современном методическом уровне и направленное на решение актуальной научной задачи. Шаймердинова Айжана Кайратовна заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина.

**Официальный рецензент,
доктор медицинских наук, профессор
главный кардиолог Больницы Медицинского
Центра Управления делами
Президента Республики Казахстан**

**Джолдасбекова Алия Утепбаевна
«26» марта 2026 г.**

