

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертацию Шаймердиновой Айжана Кайратовны
по теме: «Полиморфизм генов и чувствительность к прямым пероральным
антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий»,
представленную 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</u> <u>выполнена</u> <u>в</u> <u>рамках проекта или целевой программы, финансируемой из государственного бюджета</u> (указать <u>название и номер проекта</u> <u>или программы</u>); 2) диссертация <u>выполнена</u> <u>в</u> <u>рамках</u> <u>другой</u> <u>государственной</u> <u>программы</u> (указать <u>название</u> <u>программы</u>); 3) <u>диссертация</u> <u>соответствует</u> <u>приоритетному</u> <u>направлению</u> <u>развития</u> <u>науки,</u> <u>утвержденному</u> <u>Высшей</u> <u>научно-технической</u> <u>комиссией</u> <u>при</u> <u>Правительстве</u> <u>Республики</u> <u>Казахстан</u> (указать <u>направление</u>).	<p>Диссертационная работа выполнена в рамках проекта грантового финансирования конкурса молодых ученых МОН РК, ИРН проекта AP09259271 «Полиморфизм генов и чувствительность к новым оральным антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в казахской популяции» (2021–2023 гг.).</p> <p>Тематика исследования приоритетна и соответствует направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Диссертация направлена на оценку ассоциации полиморфизма генов с фармакокинетикой прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) при неклапанной фибрилляции предсердий в казахской популяции для оптимизации персонализированного подхода при антикоагулянтной терапии.</p>

2	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	<p>ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, дабигатран) относятся к стандартам антикоагуляции при неклапанной фибрилляции предсердия (ФП). При этом остаются открытыми вопросы мониторинга коагуляции, риска развития тромбозмболических и геморрагических осложнений. Имеются данные о индивидуальной вариабельности уровней ПОАК в плазме, обусловленных различными клинико-демографическими и генетическими факторами.</p> <p>С учетом приведенных фактов, диссертация вносит важный вклад в науку, что раскрыта полученными научными положениями.</p> <p>Научная значимость исследования обусловлена тем, что впервые в казахской популяции проведено комплексное изучение полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, участвующих в метаболизме ПОАК, и оценена их связь с фармакокинетикой дабигатрана этексилата и апиксабана.</p> <p>Автором показано, что частотное распределение аллелей полиморфизмов rs4148738 (C:T=0,43:0,57) и rs8192935 (A:G=0,62:0,38) в выборке этнических казахов соответствует показателям, характерным для азиатских (C:T=0,4:0,6; A:G=0,61:0,39) и восточноазиатских популяций (C:T=0,43:0,57; A:G=0,63:0,37).</p> <p>Установлено, что средняя пиковая (на 32,8%), а также минимальные концентрации дабигатрана (на 29,2%) и апиксабана (на 23%) были выше у женщин ($p < 0,01$). Более высокая концентрация дабигатрана определялась у пациентов с низкой массой тела (ИМТ-18), а минимальная концентрация была выше (на 11,2%) у лиц старше 65 лет ($p = 0,05$). Концентрации апиксабана установлены выше у пациентов старше 65 лет (максимальная на 15,6% и минимальная 23,3%).</p> <p>Разработан алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран или апиксабан.</p> <p>Полученные результаты имеют важное значение для оптимизации антикоагулянтной терапии и повышения безопасности лечения пациентов с неклапанной ФП.</p>
3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности	Диссертантом на всех этапах исследования самостоятельно осуществлен набор клинического материала, обработка полученных данных, научный анализ результатов исследования, что позволяет констатировать высокую степень самостоятельности исследователя в процессе выполнения диссертационной работы.

		нет.	<p>Все основные разделы диссертации (сбор материала, обработка, анализ материалов исследования, интерпретация результатов) выполнены при непосредственном участии автора на всех этапах исследования.</p> <p>Диссертант самостоятельно провела анализ современной научной литературы, сформулировала цель и задачи исследования, принимала участие в отборе пациентов, сборе клинического материала, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов.</p> <p>Разработка алгоритма персонализированного ведения пациентов свидетельствует о высоком уровне научной самостоятельности автора и способности применять полученные данные в клинической практике.</p>
4	Принцип внутреннего единства	<p>Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована. 	<p>Актуальность темы исследования обоснована убедительно. Широкое применение в клинической практике ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП определяет обоснованность мониторинга факторов, влияющих на их эффективность и безопасность. Значимый интерес представляет оценка особенностей ассоциации генетических полиморфизмов с фармакокинетическими трансформациями ПОАК, что влияет на индивидуальную вариабельность концентраций препаратов и риск развития осложнений.</p> <p>В связи с международными исследованиями полиморфизма генов CES1 и ABCB1 у пациентов с ФП в различных этнических группах, автор обосновывает интерес к данной проблеме в казахской популяции, в которой подобные исследования ранее не проводились.</p>
		<p>Содержание диссертации отражает тему:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает. 	<p>Тема диссертационного исследования раскрыта в содержании диссертации.</p> <p>В обзоре литературы последовательно рассматриваются оценка рисков осложнения, фармакокинетические особенности ПОАК, а также молекулярно-генетические механизмы, влияющие на вариабельность их действия, современные подходы к антикоагулянтной терапии. <i>При этом разделы по приверженности к терапии ПОАК и ее клиническое значение, а также описание фармакокинетики варфарина целесообразно было не отражать в связи с тем, что не входили в задачи исследования.</i></p> <p>В результатах исследования отражены клиничко-лабораторные данные, фармакокинетические параметры дабигатрана и аписабана у пациентов с ФП, оценка влияния</p>

		<p>полиморфизма гена ABCB1 на фармакокинетические параметры апиксабана. Представлен анализ частоты полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, оценки variability концентраций дабигатрана и апиксабана, а также обсуждение их взаимосвязи с клиническими факторами. Содержание диссертационной работы отражает тему и цель исследования.</p>
	<p>Цели и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.</p>	<p>Диссертантом сформулирована конкретная цель и пять задач исследования, соответствующие теме диссертации. Каждая последующая задача последовательно и логично направлена на реализацию цели исследования.</p> <p>Решением <i>первой задачи</i> показано, что частотное распределение аллелей SNP CES1 rs8192935 (A:G=0,62:0,38) и ABCB1 rs4148738 (C:T=0,43:0,57) в казахской популяции соответствует показателям, характерным для азиатских (C:T=0,43:0,57; A:G=0,63:0,37) популяций.</p> <p>Реализация <i>второй задачи</i> показало, что индивидуальная variability концентраций дабигатрана и апиксабана соответствовали референсным пределам стандартного отклонения. У женщин зарегистрированы более высокие значения C_{max} (+32,8%) и C_{min} (+29,2%) дабигатрана и минимальная концентрация апиксабана (23%) по сравнению с мужчинами ($p<0,01$). Концентрации дабигатрана (на 11,2%) и апиксабана (на 15.6%) у лиц старше 65 лет также превышали аналогичный показатель у пациентов до 65 лет ($p=0.05$).</p> <p>После выполнения <i>третьей задачи</i>, полиморфизм rs8192935 в гене CES1 (95% доверительный интервал: 0,26-47,7; $p=0,048$), пол пациента (95% ДИ: 1,52-56,1; $p=0,039$), уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,64-4,47; $p=0,009$), индекс массы тела (95% ДИ: - 4,05 до 0,67; $p=0,007$) предлагаются в качестве независимых предикторов пиковых и минимальных концентраций дабигатрана в плазме крови. Статистически значимых корреляций между генотипами гена ABCB1 и уровнем апиксабана в плазме крови в казахской популяции не выявлено.</p> <p>Реализация <i>четвертой задачи</i> установило, что у 7 пациентов (6,0%) из 116 в течение 36 месяцев наблюдения выявлены случаи эмболических событий (6,0%). Среди пациентов с variability минимальной концентрацией дабигатрана ($n=22$)</p>

			<p>тромбоэмболические осложнения развились у 3 пациентов (13,6%). Статистически значимые связи между аллелями полиморфизма и тромбоэмболическими событиями не выявлено вследствие малого числа клинических случаев и недостаточной статистической мощности анализа.</p> <p>Решением <i>пятой задачи</i> предложен алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран или апиксабан.</p>
		<p>Все разделы и положения логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует. 	<p>Все разделы и положения диссертации характеризуются внутренним единством, логической взаимосвязанностью; обзор литературы раскрывает существо проблемы в современный период; дизайн исследования, обоснование объема выборки, критерии включения и исключения, клиническая характеристика пациентов, методы исследования направлены на реализацию цели и задач исследования; выбор статистических программ отражает достоверность полученных результатов.</p>
		<p>Предложенные автором решения (принципы, методы) аргументированы и оценены в сравнении с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) критический анализ есть; 2) анализа частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует. 	<p>Автором проведен критический анализ современных научных данных, посвященных фармакогенетическим аспектам антикоагулянтной терапии. Полученные результаты сопоставлены с данными международных исследований, что позволило выявить сравнительные сходства и различия в распределении генетических полиморфизмов и фармакокинетических параметров препаратов в казахской популяции.</p> <p>Предложенный алгоритм персонализированного ведения пациентов с неклапанной ФП разработан с учетом современных клинических рекомендаций и результатов исследования автора.</p>
5	Принцип научной новизны	<p>Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 	<p>Научные результаты диссертации:</p> <p><i>Первое положение</i> выносимое на защиту является частично новым, так как в ранее проведенных международных исследованиях показано, что для азиатских и восточноазиатских популяций с ФП определяются аналогичные полиморфизмы генов. Автором установлено значительное соответствие частотного</p>

	<p>25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>распределения аллелей полиморфизмов rs4148738 (C:T=0,43:0,57) и rs8192935 (A:G=0,62:0,38) с показателями для азиатских (C:T=0,4:0,6; A:G=0,61:0,39) и восточноазиатских популяций (C:T=0,43:0,57; A:G=0,63:0,37).</p> <p>Второе положение, выносимое для защиты является частично новым в связи с тем, что ранее в международных мета-анализах установлены пределы стандартного отклонения вариабельности концентраций дабигатрана и аписабана.</p> <p>Вариабельность концентрации ПОАК в исследованиях диссертанта также соответствуют референсным значениям установленного стандартного отклонения. У женщин средняя пиковая (на 32,8%), а также минимальные концентрации дабигатрана (на 29,2%) и аписабана (на 23%) были выше, чем у мужчин ($p < 0,01$). Повышенная концентрация дабигатрана была также взаимосвязана с низкой массой тела и возрастом старше 65 лет (на 11,2%, $p = 0,05$). Концентрации аписабана были выше группе до 65 лет ($p < 0,05$).</p> <p>Третье положение, выносимое на защиту, является новым и полиморфизм rs8192935 в гене CES1 предлагается предиктором максимальной (95% ДИ: 0,26-47,7, $p = 0,05$) и минимальной (95% ДИ: 0,91-24,7, $p = 0,04$) концентрации дабигатрана в плазме.</p> <p>Четвертое положение, выносимое на защиту, не новое, так как статистически значимой ассоциации между аллелями полиморфизма rs8192935 гена CES1 и развитием тромбоэмболических событий НЕ установлено. Статистическая мощность результата исследования низкая, что обусловлено низкой частотой клинических исходов.</p> <p>Пятое положение, выносимое на защиту является новым, автором разработан алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран или аписабан. Алгоритм учитывает взаимосвязь между полиморфизмом генов и плазменной концентрацией ПОАК, а также влиянием пола, возраста, массы тела и принимаемого препарата.</p> <p>Полученные результаты подтверждены авторскими свидетельствами и публикациями (Свидетельства о внесении сведений в гос. реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №42075 от 16.012024г.; №68185 от 02.03.2026г.).</p>
--	--	--

	<p>Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25–75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Первый вывод является частично новым, так как полученные результаты по частотному распределению аллелей SNP CES1 rs8192935 (A:G=0,62:0,38) и ABCB1 rs4148738 (C:T=0,43:0,57) в казахской популяции аналогичны ранее полученным показателям, характерным для азиатских (C:T=0,43:0,57; A:G=0,63:0,37) популяций. При этом статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов между мужчинами и женщинами не выявлено.</p> <p>Второй вывод является частично новым, так как вариабельность концентрации ПОАК в исследованиях диссертанта аналогичны референсным значениям стандартного отклонения в других популяциях, установленных в ранее проведенных международных исследованиях. Средняя пиковая концентрация дабигатрана на 32,8%, а также минимальные концентрации дабигатрана (на 29,2%) и аписабана (на 23%) были выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,01$). Повышенная концентрация дабигатрана была также взаимосвязана с низкой массой тела и возрастом старше 65 лет (на 11,2%, $p = 0,05$). Концентрация аписабана были выше группе до 65 лет ($p < 0,05$).</p> <p>Третий вывод диссертации является новым, и в качестве независимых предикторов для пиковых концентраций дабигатрана в плазме крови предлагается использовать: полиморфизм rs8192935 в гене CES1 (95% доверительный интервал: 0,26-47,7; $p = 0,048$), пол пациента (95% ДИ: 1,52-56,1; $p = 0,039$), а также уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,64-4,47; $p = 0,009$). Для минимальной концентрации дабигатрана значимыми предикторами предлагаются: полиморфизм rs8192935 в CES1 (95% ДИ: 0,91-24,7, $p = 0,035$), индекс массы тела (95% ДИ: - 4,05 до 0,67; $p = 0,007$) и уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,84-2,76; $p = 0,001$).</p> <p>Четвертый вывод не новый, так как не получены статистически значимые связи между аллелями полиморфизма и тромбозмболическими событиями вследствие малого числа клинических случаев и недостаточной статистической мощности анализа.</p> <p>Пятый вывод является новым, так как предлагается алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП в казахской популяции, принимающих дабигатран или аписабан, учитывающий комплекс факторов во взаимосвязи с концентрацией ПОАК и генетическим полиморфизмом. <i>При этом</i></p>
--	---	--

			целесообразна оценка статистической значимых характеристик для алгоритма (чувствительность, специфичность и процент правильно классифицированных случаев).
		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%).	Разработанный автором алгоритм персонализированного подхода к ведению пациентов с неклапанной ФП, получающих дабигатран или апиксабан, является новым и научно обоснованным решением. В данном алгоритме проведена интеграция клинических параметров, плазменных концентраций препаратов и фармакогенетических факторов в последовательной оценке эффективности терапии. Предложены независимые предикторы в виде полиморфизма rs8192935 в гене CES1 ($p=0,048$), пол пациента ($p=0,039$), уровень АЧТВ ($p=0,009$), индекс массы тела ($p=0,007$) для оценки концентраций дабигатрана в плазме крови. Полученные результаты обоснованы достоверными научными методами.
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 логично вытекают из проведенного исследования и базируются на результатах обследования 150 пациентов с верифицированной неклапанной ФП, клинических и лабораторных данных, определении максимальных и минимальных концентраций дабигатрана этексилата и апиксабана, а также результатах SNP-генотипирования. Для анализа использованы современные статистические методы, позволившие выявить достоверные ассоциации между рядом клинических и генетических факторов и концентрациями ПОАК. Выводы согласуются с поставленными целью и задачами исследования и подтверждаются сопоставлением с данными современной литературы
7	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано;	Первое положение по частотному распределению аллелей SNP CES1 rs8192935 (A:G=0,62:0,38) и ABCB1 rs4148738 (C:T=0,43:0,57) в казахской популяции <i>доказано, не является тривиальным, частично новая, уровень применения средний</i> - у пациентов при высокой приверженности и отсутствии эффективности ПОАК. Данные полученные автором аналогичны результатам, установленным в ранее проведенных исследованиях в других популяциях. Второе положение доказано , является <i>частично новым</i> , не тривиальна, демонстрируют результаты по оценке вариабельности

		<p>4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно Является ли тривиальным?: 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. Является ли новым? 1) да 2) нет 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно Доказано ли в статье: 1) да; 2) нет. 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно</p>	<p>концентрации ПОАК в плазме крови, соответствующие референсным значениям этих показателей в ранее проведенных исследованиях. Уровень применения положения <i>средний</i>, поскольку могут быть использованы при оценке причин низкой эффективности ПОАК у отдельной категории пациентов с ФП. Могут использоваться в дальнейших исследованиях фармакокинетики антикоагулянтной терапии. Третье положение <i>доказано, является новым</i>, не тривиальна, уровень применения средний при определении концентраций дабигатрана в плазме крови для оптимизации стратегии антикоагулянтной терапии при ФП. При обосновании положения использован линейный регрессионный анализ. Четвертое положение, не новое, тривиальное, не получены статистически значимые связи между аллелями полиморфизма и тромбозмболическими событиями. В текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. Пятое положение доказано, не является тривиальным и обладает научной новизной, определяется интеграцией клинических и фармакогенетических факторов. Уровень применения широкий, поскольку предложенный алгоритм может использоваться в клинической практике для персонификации антикоагулянтной терапии. Полученные результаты отражены в научных публикациях автора.</p>
8	Принцип достоверности. Достоверность	Выбор методологии-обоснован или методология достаточно	Выбор методологии достоверно обоснован репрезентативностью выборки, современными информативными методами исследования и статистическими программами, доказавшими достоверность научных результатов исследования

источники и представле нной информаци и	подробно описана: 1) да; 2) нет.	
	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Для достижения целей исследования использованы современные клинические, лабораторные и генетические методы, включая определение плазменных концентраций дабигатрана этексилата и аписабана, выделение ДНК из крови и SNP-генотипирование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проведена с применением современных методов анализа, с использованием программных пакетов SPSS 23.0 (IBM Corp., США).
	Теоретические выводы, модели, выявленный взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: 1) да; 2) нет.	Диссертация носит прикладной клинический характер без экспериментального компонента.
	Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/ не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Ключевые положения диссертации подтверждены ссылками на современную актуальную и достоверную научную литературу, посвященные распространенности ФП, эффективности и безопасности ПОАК, а также фармакогенетическим аспектам их применения. Автор опирается на данные крупных международных исследований, мета-анализов и публикаций по фармакогенетике CYP2C19 и ABCB1, что обеспечивает надежную теоретическую основу исследования.
	Использованные источники литературы достаточны/ не достаточны для литературного обзора.	Для литературного обзора использованы достаточное количество литературных источников в количестве 252, глубиной охвата в 10 лет; преобладают иностранные источники (166), что свидетельствует о мировом масштабе интереса к данной проблеме и определяют необходимость расширения использования результатов исследования в отечественной медицине. Использованные литературные источники

			являются достаточными для раскрытия темы исследования. Литературный обзор охватывает эпидемиологические, клинические, фармакологические и фармакогенетические аспекты проблемы, что позволило автору всесторонне обосновать актуальность работы, сформулировать цель и задачи исследования, а также сопоставить собственные результаты с данными мировой литературы.
9	Принцип практической ценности	Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертационная работа имеет значимое теоретическое значение, поскольку расширяет современные представления о роли фармакогенетических факторов в вариабельности фармакокинетики ПОАК у пациентов с неклапанной ФП. Получены данные о ассоциации полиморфизмов CES1 и ABCB1 в казахской популяции с концентрацией дабигатрана, соответствующие показателям других этнических групп.
		Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	Диссертационное исследование имеет значимую практическую направленность. На основании результатов исследования разработан алгоритм персонализированного ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран этексилат или аписабан. Алгоритм включает клинические, фармакокинетические факторы ПОАК и генетические полиморфизмы.
		Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложенные автором практические рекомендации являются новыми. Предложен алгоритм для персонализации ведения пациентов с ФП, получающих ПОАК, объединяющий клинические характеристики пациента, показатели концентрации ПОАК и генетические факторы метаболизма препаратов. Интеграция критериев для персонализированной коррекции антикоагулянтной терапии, имеет прикладное значение для клинической кардиологии.
10	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Структура диссертации традиционна, содержит введение, обзор литературы, характеристику материала и метода исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературных источников. Иллюстративный материал включает 12 таблиц и 13 рисунков. Диссертация написана грамотным, доступным,

		лаконичным языком, не имеет сложных стилистических погрешностей; качество академического письма оценивается, как высокое. Имеются отдельные орфографические ошибки и оформительские погрешности.
11	Замечания к диссертации и	<p>1. Согласно дизайну исследования после оценки минимальной концентрации дабигатрана через 10-11 час. оставляется период «отмывки» в 24 часа до приема препарата аписабан (стр.35-36). Однако период полной «отмывки» дабигатрана составляет 60 час. (около пяти периодов полувыведения). Не искажала ли результаты исследования подобная технология дизайна исследования?</p> <p>2. Интервал в 24 часа после приема дозы дабигатрана оставляет временной период без антикоагуляции (стр.24). Как исключали риск развития тромбозмболических осложнении у пациентов с «провалом» в антикоагуляции?</p> <p>3. Период полувыведения дабигатрана составляет 12-17 часов, в то время как в исследовании минимальная концентрация препарата оценивается через 10-11 часов. Не повлиял ли данный дизайн на величину минимальной концентрации антикоагулянта?</p> <p>4. В диссертационном исследовании к критериям включения относились возрастной диапазон пациентов 18-75 лет и допускались пациенты со скоростью клубочковой фильтрации не ниже 50мл/мин/1,73м², что относятся к факторам потенциально удлиняющим период полувыведения препарата. Так, на стр.52 указано, что минимальная концентрация у пожилых пациентов было выше (p=0,05). Не влияли ли указанные критерии на максимальные и минимальные концентрации пероральных антикоагулянтов в плазме крови?</p> <p>5. Почему в качестве второго антикоагулянта не выбран ривароксабан, который изначально принимали 32 пациента (стр.35) и с учетом того, что одномоментный поперечный дизайн исследования исключал длительность применения ПОАК?</p> <p>6. Согласно международным рекомендациям из шкалы CHA₂DS₂-VASc исключен критерий -Sc. Почему в диссертационном исследовании применена шкала CHA₂DS₂-VASc (стр.9, стр.44)?</p> <p>7. Чем обусловлена ограниченная статистическая мощность исследования и низкая частота клинических исходов в третьем положении, выносимом на защиту?</p> <p>8. Какие обоснования по представленной серии клинических случаев?</p> <p>9. Чем обосновать высокую частоту случаев митральной недостаточности у пациентов (62,7%), в то время как объектом исследования заявлены пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердия (рис.8,9,10)?</p> <p>10. Чем объясните выбранный Вами формат представления рисунков на стр.55-56 диссертации?</p>
12	Научный уровень статей докторанта по теме	По теме диссертационного исследования опубликовано 4 научные статьи, отражающие основные результаты проведенного исследования. Из них: 2 статьи опубликованы в научных журналах, индексируемых в базе Scopus (Q2); 1 статья опубликована в журнале Q3 по CiteScore базы Scopus; 1 статья опубликована в издании, рекомендованном Комитетом

	исследован ия	по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МОН РК. Получены 2 авторских свидетельства, зарегистрированных Национальным институтом интеллектуальной собственности МЮ РК. Публикации соответствуют теме диссертационного исследования и отражают его основные научные результаты.
13	Решение официальн ого рецензента	<p>Диссертационная работа Шаймердиновой Айжана Кайратовны на тему: «Полиморфизм генов и чувствительность к прямым пероральным антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина, является завершенным самостоятельным научным исследованием.</p> <p>По своему содержанию, научному уровню и оформлению диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) в Республике Казахстан.</p> <p>Автор диссертации Шаймердинова Айжана Кайратовна заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина.</p>

Официальный рецензент,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних болезней
НАО «Карагандинский медицинский
университет»



Д.Ж.Тайжанова

« ____ » _____ 2026 г.

