

## 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	<p>Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) <u>диссертация</u> <u>выполнена</u> <u>в</u> <u>рамках проекта или целевой программы,</u> <u>финансируемой из государственного бюджета</u> (указать <u>название и номер проекта</u> <u>или программы</u>);</p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) <u>диссертация</u> <u>соответствует</u> <u>приоритетному направлению развития науки,</u> <u>утвержденному Высшей научно-технической комиссией</u> <u>при Правительстве Республики Казахстан</u> (указать <u>направление</u>).</p>	<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 персонифицированного подхода при антикоагулянтной терапии.</p>

2	Важность для науки	Работа <b>вносит/не</b> вносит <b>существенный</b> вклад в науку, а ее <b>важность хорошо раскрыта/не</b> 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 (<math>p&lt;0,01</math>). 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 (<math>p=0,05</math>). 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) <b>высокий</b> ; 2) <b>средний</b> ; 3) <b>низкий</b> ; 4) <b>самостоятельности</b>	<p>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.</p>

		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"> <li>1) обоснована;</li> <li>2) частично обоснована;</li> <li>3) не обоснована.</li> </ol>	<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"> <li>1) отражает;</li> <li>2) частично отражает;</li> <li>3) не отражает.</li> </ol>	<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. 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.</p> <p>В результатах исследования отражены клиничко-лабораторные данные, фармакокинетические параметры дабигатрана и апиксабана у пациентов с ФП, оценка влияния полиморфизма гена ABCB1 на</p>

			<p>фармакокинетические параметры апиксабана. Представлен анализ частоты полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, оценки вариабельности 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 вариабельность концентраций дабигатрана и апиксабана соответствовали референсным пределам стандартного отклонения. У женщин зарегистрированы более высокие значения <math>C_{max}</math> (+32,8%) и <math>C_{min}</math> (+29,2%) дабигатрана и минимальная концентрация апиксабана (23%) по сравнению с мужчинами (<math>p&lt;0,01</math>). Концентрации дабигатрана (на 11,2%) и апиксабана (на 15,6%) у лиц старше 65 лет также превышали аналогичный показатель у пациентов до 65 лет (<math>p=0,05</math>).</p> <p>После выполнения <i>третьей задачи</i>, полиморфизм rs8192935 в гене CES1 (95% доверительный интервал: 0,26-47,7; <math>p=0,048</math>), пол пациента (95% ДИ: 1,52-56,1; <math>p=0,039</math>), уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,64-4,47; <math>p=0,009</math>), индекс массы тела (95% ДИ: - 4,05 до 0,67; <math>p=0,007</math>) 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 вариабельной минимальной концентрацией дабигатрана (<math>n=22</math>) тромбоемболические осложнения развились у 3 пациентов (13,6%). Статистически значимые связи</p>

			<p>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"> <li>1) <b>полностью взаимосвязаны;</b></li> <li>2) взаимосвязь частичная;</li> <li>3) взаимосвязь отсутствует.</li> </ol>	<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"> <li>1) <b>критический анализ есть;</b></li> <li>2) анализа частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</li> <li>4) анализ отсутствует.</li> </ol>	<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"> <li>1) <b>полностью новые;</b></li> <li>2) частично новые (новыми являются 25–75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>Научные результаты диссертации:</p> <p><i>Первое положение</i> выносимое на защиту является <b>частично новым</b>, так как в ранее проведенных международных исследованиях показано, что для азиатских и восточноазиатских популяций с ФП определяются аналогичные полиморфизмы генов. Автором установлено соответствие частотного распределения аллелей полиморфизмов rs4148738 (С:Т=0,43:0,57) и rs8192935 (А:G=0,62:0,38) с показателями для азиатских (С:Т=0,4:0,6; А:G=0,61:0,39) и восточноазиатских популяций</p>

		<p>(C:T=0,43:0,57; A:G=0,63:0,37).</p> <p><b>Второе положение</b>, выносимое для защиты является <b>частично новым</b> в связи с тем, что ранее в международных мета-анализах установлены пределы стандартного отклонения variability концентраций дабигатрана и апиксабана.</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 апиксабана (на 23%) были выше, чем у мужчин (<math>p &lt; 0,01</math>). Повышенная концентрация дабигатрана была также взаимосвязана с низкой массой тела и возрастом старше 65 лет (на 11,2%, <math>p = 0,05</math>). Концентрации апиксабана были выше группе до 65 лет (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><b>Третье положение</b>, выносимое на защиту, является <b>новым</b> и полиморфизм rs8192935 в гене CES1 предлагается предиктором максимальной (95% ДИ: 0,26-47,7, <math>p = 0,05</math>) и минимальной (95% ДИ: 0,91-24,7, <math>p = 0,04</math>) концентрации дабигатрана в плазме.</p> <p><b>Четвертое положение</b>, выносимое на защиту, <b>не новое</b>, 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><b>Пятое положение</b>, выносимое на защиту является <b>новым</b>, автором разработан алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП, принимающих дабигатран или апиксабан. 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 16.01.2024г.; №68185 от 02.03.2026г.).</p>
	<p>Выводы диссертации являются новыми?  1) полностью новые;  2) частично новые</p>	<p><b>Первый вывод</b> является <b>частично новым</b>, 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</p>

		<p>(новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>азиатских (С:Т=0,43:0,57; А:G=0,63:0,37) популяций. При этом статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов между мужчинами и женщинами не выявлено.</p> <p><b>Второй вывод</b> является <b>частично новым</b>, 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 апиксабана (на 23%) были выше у женщин, чем у мужчин (<math>p &lt; 0,01</math>). Повышенная концентрация дабигатрана была также взаимосвязана с низкой массой тела и возрастом старше 65 лет (на 11,2%, <math>p = 0,05</math>). Концентрация апиксабана были выше группе до 65 лет (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><b>Третий вывод</b> диссертации является <b>новым</b>, 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; <math>p = 0,048</math>), пол пациента (95% ДИ: 1,52-56,1; <math>p = 0,039</math>), а также уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,64-4,47; <math>p = 0,009</math>). Для минимальной концентрации дабигатрана значимыми предикторами предлагаются: полиморфизм rs8192935 в CES1 (95% ДИ: 0,91-24,7, <math>p = 0,035</math>), индекс массы тела (95% ДИ: - 4,05 до 0,67; <math>p = 0,007</math>) и уровень АЧТВ (95% ДИ: 0,84-2,76; <math>p = 0,001</math>).</p> <p><b>Четвертый вывод</b> не <b>новый</b>, так как не получены статистически значимые связи между аллелями полиморфизма и тромбоэмболическими событиями вследствие малого числа клинических случаев и недостаточной статистической мощности анализа.</p> <p><b>Пятый вывод</b> является <b>новым</b>, так как предлагается алгоритм персонализированного подхода для ведения пациентов с неклапанной ФП в казахской популяции, принимающих дабигатран или апиксабан, учитывающий комплекс факторов во взаимосвязи с концентрацией ПОАК и генетическим полиморфизмом. <i>При этом целесообразна оценка статистически значимых характеристик для алгоритма (чувствительность, специфичность и процент правильно классифицированных случаев).</i></p>
--	--	---	--

		<p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>полностью новые;</b></li> <li>2) частично новые (новыми являются 25–75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>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 (<math>p=0,048</math>), пол пациента (<math>p=0,039</math>), уровень АЧТВ (<math>p=0,009</math>), индекс массы тела (<math>p=0,007</math>) для оценки концентраций дабигатрана в плазме крови. Полученные результаты обоснованы достоверными научными методами.</p>
6	Обоснованность основных выводов	<p><b>Все основные выводы основаны/ не основаны</b> на весомых с научной точки зрения доказательствах либо <u>достаточно хорошо обоснованы</u> (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>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</p>
7	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>Доказано ли положение?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>доказано;</b></li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) скорее не доказано;</li> <li>4) не доказано;</li> <li>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно</li> </ol>	<p><i>Первое положение</i> 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.</p> <p><i>Второе положение доказано</i>, является <i>частично новым</i>, не тривиальна, демонстрируют результаты по оценке вариабельности 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</p>

		<p>Является ли тривиальным?:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>Является ли новым?</p> <p>1) да</p> <p>2) нет</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно</p> <p>Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно</p> <p>Доказано ли в статье:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно</p>	<p>дальнейших исследованиях фармакокинетики антикоагулянтной терапии.</p> <p>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.</p> <p><i>Четвертое положение, не новое</i>, тривиальное, не получены статистически значимые связи между аллелями полиморфизма и тромбоемболическими событиями. В текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p><i>Пятое положение</i> 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 персонализации антикоагулянтной терапии.</p> <p>Полученные результаты отражены в научных публикациях автора.</p>
8	<p>Принцип достоверности.</p> <p>Достоверность источника в и представле</p>	<p>Выбор методологии-обоснован или методология достаточно подробно описана:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Выбор методологии достоверно обоснован репрезентативностью выборки, современными информативными методами исследования и статистическими программами, доказавшими достоверность научных результатов исследования</p>

нной информации	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Для достижения целей исследования использованы современные клинические, лабораторные и генетические методы, включая определение плазменных концентраций дабигатрана этексилата и апиксабана, 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).</p>
	<p>Теоретические выводы, модели, выявленный взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Диссертация носит прикладной клинический характер без экспериментального компонента.</p>
	<p>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/ не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>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 CES1 и ABCB1, что обеспечивает надежную теоретическую основу исследования.</p>
	<p>Использованные источники литературы достаточны/ не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>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</p>

			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 персонификации 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	<p>1. Согласно дизайну исследования после оценки минимальной концентрации дабигатрана через 10-11 час. оставляется период «отмывки» в 24 часа до приема препарата апиксабан (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 тромбозомболических осложнений 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/1,73м<sup>2</sup>, 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc исключен критерий -Sc. Почему в диссертационном исследовании применена шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (стр.9, стр.44)?</p> <p>7. Четвертое положение, выносимое на защиту НЕ корректно, в связи с ограниченной статистической мощностью исследования и низкой частотой клинических исходов, что не позволяет формировать обоснованное заключение о более высоком риске тромбозомболических событий у пациентов (3 пациента, стр.69).</p> <p>8. На стр.70-79 приводятся серия клинических случаев. При этом отсутствует их аналитическая оценка.</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. Рисунки 4,5,7,9 нуждаются в коррекции их оформления; на стр.55-56 рисунки приведены без наименования.</p>
12	Научный уровень статей докторанта по теме исследования	<p>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 по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МОН РК. Получены 2 авторских свидетельства, зарегистрированных</p>

	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 завершённым 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.

