



SEMMELWEIS UNIVERSITY

KLAUDIA VIVIEN NAGY MD, PhD

Address: 68. Városmajor utca, Budapest, H-1122, Hungary

E-mail: nagy.klaudia.vivien@semmelweis.hu

Tel.: (+36-1) 458-6810

semmelweis.hu

Foreign Supervisor's Report on the PhD Dissertation

Candidate: Shaimerdinova Aizhana

Dissertation title: "Gene polymorphism and sensitivity to direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation".

Specialty: 8D10102 - Medicine.

Institution: Astana Medical University, Kazakhstan

Date: 9. February 2026.

The doctoral dissertation submitted by Shaimerdinova Aizhana is devoted to the investigation of gene polymorphisms affecting the pharmacokinetics and clinical efficacy of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation.

The topic of the dissertation addresses a relevant and contemporary interdisciplinary problem at the intersection of cardiology, clinical pharmacology, and pharmacogenetics. Atrial fibrillation represents a major public health burden worldwide, and optimization of anticoagulant therapy remains a key clinical challenge. In this context, the implementation of personalized medicine principles in anticoagulant therapy is both timely and scientifically justified.

The scientific novelty of the work lies in the fact that, for the first time, associations between variants of the CES1 and ABCB1 genes and the pharmacokinetic parameters of direct oral anticoagulants were investigated in a well-characterized cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation. While similar pharmacogenetic associations have been explored in other populations, population-specific data from Central Asia have so far been lacking. Therefore, the presented results provide valuable hypothesis-generating evidence and contribute original data to the international pharmacogenetic literature. The aim of the study is clearly formulated and methodologically justified. The research objectives are logically structured, fully consistent with the stated aim, and enable a comprehensive assessment of both genetic and clinical determinants of sensitivity to anticoagulant therapy.

The aim of the study is clearly formulated and methodologically well justified. The research objectives are logically structured, consistent with the stated aim, and allow for a comprehensive assessment of genetic, pharmacokinetic, and clinical determinants of sensitivity to anticoagulant therapy.

The applicant conducted a study involving 150 patients, with thorough data collection and appropriate statistical analysis. The research was designed as a cross-sectional study with elements of prospective cohort follow-up. The selected methodology fully corresponds to the

stated objectives and ensures the reliability and validity of the obtained results. The statistical analysis is appropriate for the study design and supports the validity of the reported findings.

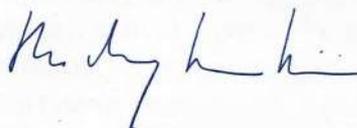
The practical significance of the dissertation is reflected in the development of a personalized clinical management algorithm for patients with non-valvular atrial fibrillation receiving DOAC therapy. The proposed algorithm integrates genetic, clinical, and pharmacokinetic parameters and provides a structured approach to patient management at all stages - from initial risk assessment and identification of subtherapeutic or suprathreshold drug exposure to optimization of anticoagulant therapy in patients with recurrent thromboembolic or hemorrhagic complications.

The reviewer acknowledges certain methodological limitations, including the single-center nature of the study, the moderate sample size, and the observational design, which may limit the generalizability of the results. However, these limitations do not diminish the scientific value of the work, which is appropriately positioned as an exploratory pharmacogenetic investigation.

The research findings were presented at national and international scientific conferences and published in peer-reviewed journals, including journals indexed in the Scopus database (Q2-Q3), which confirms the scientific credibility and international relevance of the completed work.

In conclusion, the dissertation by Shaimerdinova Aizhana fully complies with the requirements for doctoral theses submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD). I consider the work suitable for public defense, and I believe that its author deserves to be awarded the degree of Doctor of Philosophy (PhD).

Sincerely,



Nagy Klaudia Vivien Nagy MD, PhD, MSc, FESC
associate professor
Simmelweis University Heart and Vascular Center

УНИВЕРСИТЕТ ЗЕММЕЛЬВАЙСА

KLAUDIA VIVIEN NAGY, MD, PhD

(Клаудиа Вивьен Надь, доктор медицины, доктор философии)

Адрес: 68, улица Варошмайор, Будапешт, Н-1122, Венгрия

E-mail: nagy.klaudia.vivien@semmelweis.hu

Телефон: (+36-1) 458-6810

semmelweis.hu

Отзыв зарубежного консультанта на диссертацию PhD

Соискатель: Шаймердинова Айжана

Название диссертации:

«Полиморфизм генов и чувствительность к прямым пероральным антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий».

Специальность: 8D10102 – Медицина

Учреждение: Медицинский университет Астана, Казахстан

Дата: 9 февраля 2026 г.

Докторская диссертация, представленная Шаймердиновой Айжаной, посвящена изучению генетических полиморфизмов, влияющих на фармакокинетику и клиническую эффективность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Тема диссертационного исследования затрагивает актуальную и современную междисциплинарную проблему, находящуюся на стыке кардиологии, клинической фармакологии и фармакогенетики. Фибрилляция предсердий представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения во всем мире, а оптимизация антикоагулянтной терапии остается одной из ключевых клинических задач. В данном контексте внедрение принципов персонализированной медицины в антикоагулянтную терапию является своевременным и научно обоснованным.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые были исследованы ассоциации между вариантами генов *CES1* и *ABCB1* и фармакокинетическими параметрами прямых пероральных антикоагулянтов в хорошо охарактеризованной когорте пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Хотя аналогичные фармакогенетические ассоциации ранее изучались в других популяциях, популяционно-специфические данные для Центральной Азии до настоящего времени отсутствовали. Таким образом, представленные результаты являются ценными гипотезообразующими данными и вносят оригинальный вклад в международную фармакогенетическую литературу.

Цель исследования четко сформулирована и методологически обоснована. Задачи исследования логически структурированы, полностью соответствуют поставленной цели и позволяют провести всестороннюю оценку как генетических, так и клинических детерминант чувствительности к антикоагулянтной терапии.

Соискателем было проведено исследование с участием 150 пациентов, включавшее тщательный сбор данных и соответствующий статистический анализ. Исследование было спланировано как поперечное исследование с элементами проспективного когортного

наблюдения. Выбранная методология полностью соответствует поставленным задачам и обеспечивает достоверность и валидность полученных результатов. Статистический анализ адекватен дизайну исследования и подтверждает достоверность представленных результатов.

Практическая значимость диссертации заключается в разработке персонализированного алгоритма клинического ведения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми пероральными антикоагулянтами. Предложенный алгоритм интегрирует генетические, клинические и фармакокинетические параметры и обеспечивает структурированный подход к ведению пациентов на всех этапах – от первичной оценки риска и выявления субтерапевтических или сверхтерапевтических концентраций препарата до оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с рецидивирующими тромбозами или геморрагическими осложнениями.

Рецензент отмечает определенные методологические ограничения исследования, включая его одноцентровый характер, умеренный размер выборки и наблюдательный дизайн, что может ограничивать возможность обобщения полученных результатов. Однако данные ограничения не уменьшают научную ценность работы, которая корректно позиционируется как исследовательское фармакогенетическое исследование.

Результаты исследования были представлены на национальных и международных научных конференциях и опубликованы в рецензируемых научных журналах, включая журналы, индексируемые в базе данных Scopus (Q2–Q3), что подтверждает научную достоверность и международную значимость выполненной работы.

В заключение следует отметить, что диссертация Шаймердиновой Айжаны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD). Считаю представленную работу достойной публичной защиты, а ее автора заслуживающей присуждения степени доктора философии (PhD).

С уважением,

/Подпись/

Klaudia Vivien Nagy
MD, PhD, MSc, FESC
Ассоциированный профессор
Центр сердца и сосудов Университета Земмельвайса

Подпись

Мэр Чуркина Мадиша Максумовна



Республика Казахстан. Город Астана.

Четвертое марта две тысячи двадцать шестого года.

Четвертое марта две тысячи двадцать шестого года. Я, нотариус нотариального округа города Астана, Қадырқызы Бақытгүл, государственная лицензия № 18008478, выданная 26.04.2018 года, свидетельствую подпись переводившего данный текст с английского языка на русский язык сделана лично явившимся ко мне переводчиком **Нуркиной Мадинай Максутовной**, (диплом о высшем образовании ЖБ-Б № 0100882, регистрационный номер 0578, Специальность: Иностранные языки, выданный 23.06.2010 года Павлодарским Государственным педагогическим институтом) проживающей по адресу: Акмолинская область, поселок Косшы, жилой массив Лесная Поляна, дом 14, кв. 34, подлинность подписи, которой я свидетельствую.

Зарегистрировано в реестре № 359
Взыскано государственной пошлины
или сумма, оплаченная нотариусу: 2292 тенге.
Нотариус:



ET8006049260304145129E10069B

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия