

**Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу на соискание степени доктора философии (PhD)
Калимбетовой Акерке Бауржановны на тему «Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий» по специальности 8D10100 – Медицина**

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Исследование соответствует приоритетным направлениям развития науки (Наука о жизни и здоровье) и Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы (Цель: Обеспечение качественного и доступного здравоохранения. Направление: Совершенствование оказания медицинской помощи). Диссертационное исследование выполнено в рамках программно-целевого финансирования (ПЦФ) МОН РК 2018-2020 гг. по теме: «Персонализированный подход в решении ряда значимых заболеваний», по задаче 3: «Поиск и оценка основных генетических маркеров устойчивости к антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца среди представителей основной этнической группы Казахстана». Регистрационный номер № 0118РКО1034.</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Работа вносит существенный вклад в науку, важность исследования хорошо раскрыта.
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) высокий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет</p>	<p>Диссертантом самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ материала, статистическая обработка результатов исследования, написание и оформление полученных данных в виде диссертации.</p> <p>Диссертант являлась сотрудником временного научного коллектива по гранту МОН РК.</p>

4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована;</u> 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Кардиоваскулярная патология, несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике, вносит значимый вклад в заболеваемость и смертность населения в индустриально развитых странах. Особенный рост кардиоваскулярной патологии наблюдается среди лиц молодого трудоспособного возраста, что повышает риск преждевременной смерти в данной возрастной группе. Поиск научно-обоснованных персонафицированных методов профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии является одной из ключевых задач современного здравоохранения. В связи с этим проведенное соискателем научное исследование и полученные результаты несомненно имеют как теоретическую, так и научно-практическую значимость, и свидетельствуют об актуальности выбранной диссертантом темы. Поэтому представленная диссертационная работа является актуальной, представляет научный интерес и имеет прикладное значение.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает;</u> 2) частично отражает; 3) не отражает	Содержание диссертации во всех разделах полностью отражает тему диссертации.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Диссертационная работа характеризуется внутренним единством цели и задач исследования, посвящена решению одной научной проблемы.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы и положения логически взаимосвязаны между собой. Последовательность выполнения задач и полученные результаты взаимосвязаны, выводы обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. Основные научные результаты, выводы и заключение диссертации являются обоснованными и достоверными с учетом достаточного и статистически значимого количества обследованных, применения современных методов исследования и достоверных статистических данных.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный;	Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены в сравнении с известными решениями. Критический анализ есть.

		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Степень новизны положений, выносимых на защиту, выводов по результатам диссертационной работы не вызывает сомнений. Научные результаты и положения являются новыми: – Выявлены новые клинические маркеры, ассоциированные с риском развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после установки стента в этнической группе казахов. – Впервые определена ассоциация генетических вариантов полиморфизмов с кардиоваскулярными рисками у пациентов с принадлежностью к этнической группе казахов: rs1234313 - TNFSF4; rs3184504 - SH2B3; rs2340690 - HSPE1; rs6725887 - ICA1L; rs1799963 - CKAP5; rs1799983 - CKAP5; rs688034 - SEZ6L; rs268 - LPL; rs2229616 - MC4R; rs2943634; rs599839 - PSRC1; rs2774279 - USF1; rs1800783 - NOS3; rs1051730 - NOS3; rs10116277 - CDKN2B-AS1; rs2383207 - CDKN2B-AS1; rs2713604 - DNAJB8-AS1; rs9536314 - KL. – Впервые определен генетический полиморфизм в риске развития сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ИБС в отдаленном периоде. – Установлены новые ассоциации клинико-генетических предикторов, повышающих риск новых кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Выводы диссертации являются новыми и логически обоснованными.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Технические решения, как определение генетических полиморфизмов методом ПЦР в реальном времени, являются доказанными и обоснованными.

6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /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)	<p>Основные научные результаты, выводы и заключение диссертации являются обоснованными и достоверными с учетом достаточного количества обследованных, применения современных методов исследования и достоверных статистических данных.</p> <p>Вывод 1: Сформулирован на основании регрессионного анализа оценки значимости клинико-лабораторных показателей в риске развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства.</p> <p>Вывод 2-3: Сделан на основании проведенного генотипирования 53 полиморфизмов генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых событий. Статистический анализ данных генотипирования проводился в программе SNPStat. Для каждого полиморфизма, включённого в панель генотипирования были определены мажорные и минорные аллели, показатель частоты минорного аллеля (MAF – minor allele frequency), относительные величины для аллелей и генотипов, а также показатель значения p при расчете закона Харди-Вайнберга (HWE – Hardy–Weinberg equilibrium). Оценка ассоциации генетических полиморфизмов с заболеванием/состоянием, клиническими факторами проводилась в соответствии с дизайном случай-контроль на основе обобщенной линейной модели (GLM – generalized linear model), предполагая основные модели наследования (рецессивная, доминантная и лог-аддитивная).</p> <p>Вывод 4: Сделан на основе прогнозирования генетических полиморфизмов в риске развития сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства. Достоверность доказана статистическим методом.</p> <p>Вывод 5: Сделан на основе определения предикторов развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства на основании регрессионного анализа.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p>	<p>Положения диссертационного исследования доказаны, новые, не являются тривиальными, доказаны в статьях и выступлениях на международных конференциях. Уровень применения положений – средний.</p> <p><u>Положение 1.</u> Доказано в статье, опубликованной в журнале, индексируемом в базе данных Scopus, в тезисе, опубликованном в материалах международной конференции, доложено на двух международных конференциях, в свидетельствах о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.</p>

		<p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да:</u></p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) <u>средний:</u></p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да:</u></p> <p>2) нет</p>	<p><u>Положения 2-4.</u> Доказаны в двух статьях, опубликованных в рецензируемых журналах базы данных Scopus с процентилями 49% и 40% (Q3), опубликованы в виде тезисов в материалах международных конференций.</p> <p><u>Положения 5.</u> Доказано в полученном свидетельстве о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (№31084, от 14 декабря 2022г.). Опубликована статья в рецензируемом журнале (Journal of Personalized Medicine) в базе данных Scopus (40 процентиль).</p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии – обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да:</u></p> <p>2) нет</p>	Выбор методологии обоснован. Методология описана подробно.
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да:</u></p> <p>2) нет</p>	<p>Применялись современные методы обследования.</p> <p>Материал обработан с использованием программы пакета статистического анализа (SPSS, SNPStat).</p> <p>Для достижения поставленных целей и задач диссертантом четко и корректно разработан дизайн исследования.</p> <p>Работа выполнена на статистически значимом клиническом материале с применением современных методов исследования, включающих коронарографию, биохимические анализы крови, генетических методов исследования.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) <u>да:</u></p> <p>2) нет</p>	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены данным исследованием в виде определения клинико-генетических факторов развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после чрескожного коронарного вмешательства.
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично подтверждены/не</u></p>	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную литературу.

		<p>подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Используемые источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Для литературного обзора были использованы 120 источников, из них 117 публикации на иностранном языке, содержат фундаментальные исследования и представлены публикации последних 10-15 лет. Литературный обзор содержит подробный анализ других исследований, акцентирован на нерешенных вопросах изучения генетических особенностей в развитии кардиоваскулярных осложнений после стентирования коронарных артерий.</p>
9.	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Диссертация имеет фундаментальное теоретическое значение, раскрывает патогенетические механизмы.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Представленные результаты исследования могут быть применены в кардиологической практике при прогнозировании осложнений после проведения стентирования.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики 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>Предложения для практики являются полностью новыми, внедрены научный и учебный процесс кафедры внутренних болезней НАО «МУК» по образовательной программе 7R01108 «Кардиология взрослая, в том числе детская» для резидентов внедрена информация по предикторам прогнозирования сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства в рамках практических занятий и семинаров.</p>
10.	Качество написания оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Диссертация написана в традиционном стиле: включает введение, обзор литературных данных, описание дизайна, материалов и методов исследования, анализ собственных исследований, заключение и выводы и практические рекомендации, а также список публикации, включает глубину поиска 10-15 лет. Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.</p>

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет. Представленная на рецензию диссертационная работа в целом заслуживает положительную оценку. Следует отметить большой личный вклад автора и научно-практический потенциал проведенного исследования.

Таким образом, после рецензирования диссертационной работы Калимбетовой Аерке Бауржановны на тему: «Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий» следует отметить, что представленная

работа является завершенным научным трудом. По актуальности проблемы, поставленной цели, задачам, научной новизне, объему исследований соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина», соискатель заслуживает присуждения искомой степени.

Руководитель отдела
стратегического развития и науки
АО «Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии»,
к.м.н., врач-генетик



Салимбаева Д.Н.

