

Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу на соискание степени доктора философии (PhD) Калимбетовой Агерке 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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)	Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития науки «Наука о жизни и здоровье», утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве РК. Реализация диссертационной работы осуществлялась в рамках программно-целевого финансирования МОН РК на 2018-2020гг. 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.
2	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Содержание диссертационной работы в полной мере отражает актуальность изучения, прежде всего, генетических факторов риска повторных кардиоваскулярных событий у пациентов казахской этнической группы после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Полученные автором результаты, а также разработанный алгоритм прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ имеют важное теоретическое и практическое значения и вносят существенный вклад в теоретическую и практическую кардиологию.

1 *Соня*

РАСТАЙМЫН
 КАДРЛАРЫ ЕСЕПТЕЛУ
 БОЛШЫН
 ИНСПЕКТОРЫ

3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	В рамках выполнения исследовательской работы диссертантом проведен набор пациентов, создана база данных, выполнен статистический анализ, изложены результаты исследования и их обсуждение, заключение, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Результаты исследования отражены в 7 опубликованных статьях, 12 тезисах, 4 постерных и 2 устных докладах на конференциях, конгрессах, получены 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (№13260, №13249, №31084).
4	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Актуальность диссертации обоснована. Развитие медицины привело к возникновению уникальных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) - эндоваскулярных способов восстановления коронарного кровотока, одним из которых является стентирование коронарных артерий. Доля стентирования среди всех коронарных интервенций составляет 76%-85%. Несмотря на технологическое улучшение процедур ЧКВ и сопутствующей терапии, у пациентов данной группы сохраняется высокий риск повторных событий. Одним из путей решения этой проблемы является изучение генетических характеристик заболеваний и пациентов в свете формирования концепции персонализированной медицины. Проведенное в этом аспекте научное исследование соискателя и полученные результаты несомненно имеют как теоретическую, так и практическую значимость, и свидетельствуют об актуальности выбранной диссертантом темы. Содержание диссертации отражает тему диссертации. Цель и задачи соответствуют теме диссертации, направлены на решение научной проблемы. Цель исследования соответствует теме диссертационной работы, задачи исследования показывают путь достижения поставленной цели.

2 *Баше*



		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Диссертационная работа построена по единому плану и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Критический анализ есть. Диссертантом оценены клинические маркеры, ассоциированные с риском развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после установки стента в этнической группе казахов. Получены 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. В учебный процесс кафедры внутренних болезней НАО «МУК» по образовательной программе: 7R01108 "Кардиология взрослая, детская" для резидентов внедрена информация по предикторам прогнозирования сердечно-сосудистых событий после ЧКВ в рамках практических занятий и семинаров. Также диссертантом предложен алгоритм прогнозирования риска развития новых-сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства, который позволяет выявить потенциальные факторы риска кардиоваскулярных событий в раннем периоде после ЧКВ, провести модификацию факторов риска, и определить группу пациентов для генетического тестирования полиморфизма rs2943634, в связи с чем получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.</p>
5	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Все положения, сформулированные в диссертации, обладают необходимой для диссертационной работы степенью научной новизны: 1) Выявлены клинические предикторы, ассоциированные с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после ЧКВ в этнической группе казахов, перенесших ОКС. 2) Впервые определена ассоциация генетических вариантов полиморфизма с повышенным кардиоваскулярным риском после ЧКВ у пациентов с принадлежностью к этнической группе казахов после перенесенного ОКС; 3) Предложен алгоритм клинико-генетических предикторов, повышающих риск новых кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p>	<p>Выводы диссертации являются новыми, логически обоснованы и взаимосвязаны. Определение полиморфизма генов и генотипов,</p>

3

Смирнов

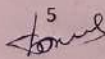


		<p>1) полностью новые;</p> <p>2) Частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>ассоциированных с повторными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в казахской популяции, представляют чрезвычайный научный и клинический интерес в свете формирования концепции персонифицированной медицины, а результаты и выводы данной диссертационной работы являются важным шагом в формировании генетического паспорта здоровья и потенциальных превентивных вмешательств для предупреждения развития будущих сердечно-сосудистых катастроф.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</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>Технические решения являются новыми и обоснованными. Получены свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, что еще раз подтверждает их новизну и актуальность. Кроме того, диссертантом предложен алгоритм прогнозирования риска развития новых сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства.</p>
6	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Все основные результаты, полученные автором обоснованы и достоверны. Достоверность выводов подтверждена соответствующими статистическими методами с подробным описанием использованных статистических методов. Первый вывод представлен анализом рутинного клинико-лабораторного исследования пациентов после чрескожного коронарного вмешательства, по результатам которого были выявлены клинические факторы, ассоциированные с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий в раннем периоде в этнической группе казахов, перенесших эпизод ОКС. Результаты согласуются с данными предыдущих исследований. Получено 3 свидетельства об авторском праве.</p> <p>Второй, третий и четвертые выводы содержат молекулярно-генетического исследования (ПЦР в реальном времени). На основании которого были определены ассоциации генетических полиморфизмов с повышенным кардиоваскулярным риском у пациентов этнической группы казахов в зависимости от патогенетических факторов развития сердечно-сосудистых событий; оценена прогностическая значимость полиморфизма генов в риске развития осложнений и исходов после чрескожного коронарного вмешательства.</p>

4 *Бисер*



			<p>Пятый вывод основан на определении предикторов развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после чрескожного коронарного вмешательства, применен регрессионный анализ. Предложены практические рекомендации, алгоритм прогнозирования риска развития новых-сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства.</p> <p>Вместе с тем, в выводах информация о полиморфизме гена rs2943634 приведена дважды (пункты 4 и 5)</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? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>Все положения, вынесенные на защиту убедительно доказаны, не являются тривиальными, новые, доказаны в статьях, входящих в базу данных Scopus (>25 перцентилей), в свидетельствах о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, а также в полученных актах внедрения в учебно-научный процесс НАО «МУК», доложены на международных конференциях и конгрессах (в виде 4 постерных и 2 устных докладов).</p>
8	Принцип достоверности источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной</p>	<p>Выбор методологии обоснован, методология достаточно подробно описана. Используются актуальные, надежные и современные методы исследования (клинико-лабораторный, молекулярно-генетический, статистический). Вместе с тем остается открытым вопрос о включении пациентов с исходно первым или повторным эпизодом ОКС, что потенциально могло повлиять на последующую частоту событий</p> <p>Научные положения, выводы обоснованы достоверностью полученных</p>

5




		<p>работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>результатов исследований. Автор использовала современные методы исследования. Материал обработан с использованием программы пакета статистического анализа Microsoft Excel, SPSS., SNPStat.</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> 2) нет</p>	<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены полученными результатами клинико-лабораторных, молекулярно-генетических исследований. Выводы, полученные в ходе настоящего исследования, являются научно обоснованными и их достоверность не вызывает сомнения.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную литературу, статьи, на которые ссылается автор включены в базы данных Scopus и Web of Science.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Используемые источники достаточны для обзора литературы и, в целом, обосновывают актуальность и значимость диссертационной работы.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>Диссертационное исследование имеет теоретическое значение. В процессе выполнения диссертационной работы получены новые, научно-обоснованные результаты, что также определяет ее научную значимость.</p>

6/10/16



		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение, изученные ассоциации генетических полиморфизмов могут быть использованы для дальнейших клинических исследований и формированием генетического паспорта, а также предложенный алгоритм прогнозирования риска развития повторных сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства может быть внедрен в деятельность кардиологической службы.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложения для практики являются новыми. Алгоритм прогнозирования риска развития новых сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства позволяет определить пациентов для генетического тестирования на полиморфизм rs2943634 и выявить группу повышенного риска повторных сердечно-сосудистых событий с последующими превентивными мероприятиями (более частое наблюдение, модификация факторов риска). Получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом от 14 декабря 2022г, №31084.</p>
10.	Качество написания оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертация построена по классическому типу, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список литературы и приложения. Материал диссертации представлен на достаточно высоком уровне, изложен грамотно, лаконично, доступным научным языком. Принципиальных замечаний и недостатков в рецензируемой работе нет.</p> <p>Также, в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Где и как набиралась контрольная группа? 2. Включались ли в исследование только пациенты с первым эпизодом ОКС или с повторным ОКС тоже? 3. Как собиралась информация по годичному прогнозу?

Диссертационная работа Калимбетовой Акерке Бауржановны на тему: «Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий», является законченным научным трудом и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Диссертация в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 - «Медицина», а сам соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Handwritten signature

7



К.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2
НАО «Западно-Казахстанского медицинского
университет им. М.Оспанова»,
директор Актобинского филиала Ассоциации кардиологов Казахстана

Жолдин Б.К.

Подпись к.м.н., профессора Жолдина Бекболата Кулжановича
ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела кадров НАО «Западно-Казахстанский медицинский
университет им. М.Оспанова»



22.02.2023