

## РЕЦЕНЗИЯ

**официального рецензента, доктора медицинских наук  
Джолдасбековой Алии Утепбаевны, на диссертационную работу  
Кульмырзаевой Назгуль Косбергеновны «Генетические детерминанты  
ответа на клопидогрел у жителей Актюбинской области»,  
представленную на соискание ученой степени доктора философии PhD  
по специальности 6М110100 - «Медицина»**

### **1. Актуальность темы исследования**

На сегодняшний день в мире более 28% случаев смертей составляют атеросклеротическое поражение сосудов и связанный с ним атеротромбоз. Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (клопидогрел), признано обязательным у больных с ОКС, а также у лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Вместе с тем у значительной части больных, несмотря на регулярный прием комбинации антитромбоцитарных препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению риска развития тромботических событий, с одной стороны, и наблюдаемых кровотечений, с другой.

Антитромбоцитарный эффект клопидогрела зависит от генотипа изофермента CYP2C19. В гене CYP2C19, контролирующем метаболизм клопидогрела в печени, встречаются полиморфизмы, которые влияют на скорость метаболизма препарата. За нормально функционирующий метаболизм отвечает аллель гена CYP2C19\*1. Выявление генотипов CYP2C19 (\*2 и \*3), ассоциировано с медленным метаболизмом клопидогрела, у больных с ОКС/ЧКВ, можно ожидать уменьшение содержания активного метаболита препарата, меньшим подавлением функции тромбоцитов и более высокой частотой ССС, включая тромбозы стентов. По литературным данным, распространенность генотипирования изофермента CYP2C19 различна у представителей различных этнических групп, который может повлиять на клинический исход коронарных событий. Значимость выбранной темы не вызывает сомнения, учитывая многонациональный характер населения Республики Казахстан в целом и отдельных его регионов, таких как, например, Актюбинская область, изучение полиморфизма гена CYP2C19 системы биотрансформации клопидогрела в различных этнических группах имеет важнейшее практическое значение для осуществления качественной и безопасной фармакотерапии больных ОКС/ЧКВ.

Учитывая вышеперечисленное и краткую историю исследований по данной проблеме, актуальность работы Кульмырзаевой Н.К. не вызывает сомнений и подтверждает своевременность и ценность проведенного исследования.

**2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям**  
Диссертационная работа Кульмырзаевой Н.К. «Генетические детерминанты

ответа на клопидогрел у жителей Актюбинской области» изложена на 93 страницах компьютерного текста, построена по традиционному принципу, состоит из введения, включая перечень определений, обозначений и сокращений, четырех глав, включая литературный обзор, заключения, практических рекомендаций, списки использованной литературы, включающего 147 источников, в том числе на русском 11 и 136 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и 15 таблицами и 1 схемой.

Диссертационная работа Кульмырзаевой Н.К. «Генетические детерминанты ответа на клопидогрел у жителей Актюбинской области» является законченной квалификационной научной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы. Работа написана единолично и является целостной и теоритически последовательной работой. Диссертационная работа соответствуют шифру специальности 6D110100-медицина.

### **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения докторанта, сформулированных в диссертации.**

Диссертация Н.К.Кульмырзаевой является законченной научно - исследовательской работой, где рационально использованы клинические, инструментальные методы диагностики и молекулярно – генетические методы исследования для определения полиморфизма гена CYP2C19 отвечающего за метаболизм клопидогрела в организме. Такой полиморфизм определяет вариабельность ответа на проводимую двойную антиагрегантную терапию (АСК + клопидогрел), молекулярно – генетическое исследование выполнены на популяции жителей и больных с ОКС/ ЧКВ Актюбинской области смешанного проживания. Выводы и заключения аргументировались на основе клинических данных, результатов молекулярно – генетического исследования и отслеживание исходов больных ОКС через 12 месяцев.

Первое положение и 1-й вывод о фармакогенетическом тестирования лиц казахской национальности, проживающих на территории Актюбинской области, выявило высокую частоту встречаемости аллелей и генотипов по полиморфному маркеру G681A гена CYP2C19(\*2 и \*3).

Второе положение и 2-й вывод о распространенности аллелей и генотипов по полиморфному маркеру G681A гена CYP2C19 (\*2 и \*3), ассоциированных с медленным метаболизмом клопидогрела, у лиц казахской и русской национальностей, проживающих на территории Актюбинской области, выявило сопоставимость данных этнических групп.

Обоснованность и достоверность положения 3 и 3-го вывода подтверждаются наблюдениями за группой пациентов, которые принимали клопидогрел через 12 месяцев после ЧКВ с выявлением конечных точек (неблагоприятный клинический исход), определенных как сумма сердечно-сосудистых осложнениях, включавших коронарную смерть, повторный ИМ, тромбоз стента и повторная госпитализация.

Достоверность приведенных результатов исследования подтверждаются использованием при исполнении работы современных методов статистической обработки полученных данных.

#### **4. Степень новизны каждого научного результата (положения), вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.**

Новизна диссертационного исследования Кульмырзаевой Н.К. определяется тем, что работа, построенная на основе молекулярно – генетического исследования, раскрывает новые возможности в решении проблемы улучшения прогноза больных перенесших ОКС/ЧКВ, на основании молекулярно - генетического исследования впервые установлен полиморфизм гена CYP2C19 у жителей и у больных перенесших ОКС проживающих на территории Актюбинской области. На этом основании установлена необходимость проведения генетического исследования у больных ОКС /ЧКВ с ранним тромбоза стента. Результаты исследования обладают научной новизной и практически значимы.

#### **5. Оценка внутреннего единства полученных автором результатов.**

Исследование обладает внутренним логическим единством полученных результатов. Авторскому замыслу соответствует довольно стройная и продуманная структура исследований: цель, план, диссертации соответствует ее основному содержанию. В диссертационной работе Кульмырзаевой Н.К. задачи соответствуют поставленной цели, полученные результаты позволяют сформулировать основные положения и заключение.

#### **6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи**

Диссертационное исследование проведенное Кульмырзаевой Н.К. актуальным и своевременным в современной медицине и имеет свою теоритическую и прикладную значимость. Результаты проведенного исследования имеют практическое значение, так как позволяют выявить пациентов с ОКС с высоким риском сосудистых осложнений после ЧКВ и представляют интерес для врачей, работающих в области кардиологии.

#### **7. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных печатных работ, из них 3 публикация в международном научном издании, имеющем ненулевой импакт-фактор, входящем в международную базу данных по цитируемости Scopus. 3 работы в журналах, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан и в 6 сборниках и материалах международных конференций (в том числе зарубежных – 1). Результаты доложены на региональных и международных конференциях.

Все публикации Кульмырзаевой Н.К. связаны с темой диссертации и отражают ее основное содержание.

#### **8. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации**

Принципиальных замечаний не имеется. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне.

#### **9. Заключение**

Диссертация Н.К.Кульмырзаевой «Генетические детерминанты ответа на клопидогрел у жителей Актюбинской области» является законченной научно - исследовательской работой, где рационально использованы

клинические, инструментальные методы диагностики и молекулярно – генетические методы исследования. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости работа соответствует требованиям раздела 2 «Правила присуждения степеней» Комитета по надзору и аттестации в сфере образования и науки МОК РК, предъявленным к диссертациям представляемым на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 «Медицина». Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым диссертации на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D110100-«Медицина» и заслуживает присвоения степени.

Рецензент  
Главный кардиолог  
Больницы Медицинского Центра  
Управления Делами Президента  
Республики Казахстан



д.м.н. Джолдасбекова А.У.



Джолдасбекова А.У.

А. Нұрмағамбетов