

Письменный отзыв

Официального рецензента, заведующей кафедрой онкологии и лучевой диагностики
 НАО «Карагандинский Медицинский Университет»,
 к.м.н., ассоциированного профессора Кабилдиной Н.А. на диссертационную работу
 Айтмагамбетовой Маржан Алтынбековны на тему: «Эпидемиология,
 генотипирование рака молочной железы и оценка ответа на химиотерапию методом
 мониторинга двухцепочечных разрывов ДНК (γ -H2AX) в лимфоцитах» по
 специальности 6D110100 «Медицина»
 на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

№	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)	Диссертация соответствует направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – «Наука о жизни и здоровье». Работа выполнена на кафедре онкологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова» в рамках научно-технической программы финансируемой в рамках научных проектов: 1. «Сравнительная экспериментально-клиническая оценка и методы коррекции осложнений, вызванных химиотерапией неопластических процессов молочных желез, ассоциированных с мутациями генов BRCA1, BRCA2 (экспериментально-клиническое исследование)» (Номер госрегистрации №: 0118PK01065, руководитель – Жексенова А.Н., ЗКМУ им.М.Оспанова). МОН РК, 2018-2020гг. 2. «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний» (Номер госрегистрации 0117PK00036, руководитель - Рамазанова Б. А.,

			<p>КазНМУ им. Асфендиярова). МОН РК, 2019г.</p> <p>3. Внутривузовский грант НТП «Роль микроэлементного статуса, повреждений ДНК в развитии онкопатологии (на примере Актюбинской области)» руководитель - Батырова Г.А., ЗКМУ им.М.Оспанова 2020г. Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова.</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /нераскрыта	<p>Диссертационная работа вносит существенный вклад в медицинскую науку. Важность диссертационной работы обоснована решением актуальной проблемы поисков генетического профиля, биомаркеров рака молочной железы. Результаты работы позволят разработать стратегию ведения пациенток, направленную на диагностику и лечение при раке молочной железы. Содержание диссертационного исследования отчетливо демонстрирует выявленные полиморфизмы ассоциированные с высоким риском развития рака молочной железы у казашек Актюбинской области, прогностические факторы риска развития РМЖ, а также изменения показателей очагов ДЦР ДНК по каналам разрывов FITC и репарации APC в лимфоцитах у женщин с раком молочной железы.</p>
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2)Средний; 3)Низкий; 4)Самостоятельности нет;	<p>Данная работа представляет собой авторское исследование. Диссертантом самостоятельно проанализированы анализ динамики заболеваемости раком молочной железы за 2014-2018гг и 2022г. в Актюбинской области. Разработан дизайн и протокол исследования, ведение пациентов, сбор биологического материала (периферическая венозная кровь), сформированы база данных, интерпретация результатов, статистическая обработка,</p>

			проведен анализ результатов исследования.
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) <u>Обоснована;</u></p> <p>2) Частично обоснована;</p> <p>3) Не обоснована.</p>	<p>Актуальность данного научного исследования отражена в диссертации и обоснована достаточным количеством источников из баз данных, рекомендуемых мировым научным сообществом.</p> <p>Рак молочной железы (РМЖ) одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у женщин во всем мире, и основная причина смерти от рака [Ginsburg O., et al. 2017]. РМЖ – сложное заболевание, определяемое как генетическими, так и негенетическими факторами и, в большинстве случаев, без четкого наследования [Roberts E., et al. 2023], что указывает на потребность глубокого изучения генетического профиля, раннего индикатора рака и исследования биомаркеров ответа на химиотерапию.</p> <p>Диссертационная работа Айтмагамбетовой М.А. имеет достаточную актуальность и высокое практическое значение в исследовании генетического профиля рака молочной железы.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) <u>Отражает;</u></p> <p>2) Частично отражает;</p> <p>3) Не отражает</p>	<p>Работа предоставляет собой законченное научное исследование, содержание диссертации полностью раскрывает тему диссертации и вынесенные на защиту положения.</p>
		<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют;</u></p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют</p>	<p>Цель и поставленные задачи соответствуют теме исследования. Диссертантом поставлена цель - Изучение эпидемиологии рака молочной железы, полиморфизма генов, ассоциированных с раком молочной железы, и определение ценности мониторинга очагов γ-H2AX как возможного биомаркера ответа на химиотерапию. Для достижения цели сформированы следующие задачи:</p>

		<p>1. Провести анализ заболеваемости рака молочной железы в Актюбинской области за 2014-2018гг. и 2022г.</p> <p>2. Исследовать полиморфизмы генов BRCA 1, BRCA 2 у больных раком молочной железы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определить однонуклеотидные полиморфизмы генов, ассоциированных с риском развития рака молочной железы, методом Next generation sequencing (NGS) секвенирования с биоинформационным анализом.</p> <p>3. Провести пилотное исследование оценки ответа на химиотерапию у больных раком молочной железы путем мониторинга двухцепочечных разрывов ДНК в лимфоцитах (γ-H2AX). Цель и задачи диссертационной работы соответствуют теме диссертации.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) Взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы диссертации логически взаимосвязаны, имеют ясный метод изложения и последовательно раскрывает тему диссертации. Диссертационная работа характеризуется обоснованным выбором материала и методов исследования и статистических инструментов для анализа результатов. Полученные результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные</p>	<p>В диссертационной работе имеется критический анализ литературных данных и полученных собственных результатов исследования. В работе диссертанта приведены научно обоснованные и достоверные результаты, полученные на основе статистического анализа. В разделе «Обсуждение результатов исследования» проведен критический анализ опубликованных результатов, проведенных ранее систематических обзоров и мета</p>

		мнения, а цитаты других авторов.	анализов исследований, также дана оценка ранее проведенным исследованиям по раку молочной железы
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;</p> <p>2) Частично новые(новыми являются 25-75%)</p> <p>3) неновые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>В работе Айтмагамбетовой М.А. приведены новые результаты по выявлению ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в других (не BRCA1 и не BRCA2) генах с риском развития РМЖ в казахской популяции в Актюбинской области у больных с раком молочной железы. Проведено пилотное исследование по мониторингу очагов γ-H2AX как возможного биомаркера ответа на химиотерапию у пациенток с раком молочной железы.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;</p> <p>2) Частично новые(новыми являются 25-75%)</p> <p>3) неновые(новыми являются менее 25%)</p>	<p>Актуальность темы исследования обусловила научную новизну результатов и выводов. Приведенные в диссертации выводы являются частично новыми и обоснованными, отражают результаты самостоятельно проведенного автором исследования.</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) неновые(новыми являются менее 25%)</p>	<p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения не предусмотрены в рамках настоящего диссертационного исследования в виду его характера и содержания.</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 направлений подготовки по искусству и</p>	<p>Выводы, сделанные в результате проведенного исследования основаны на статистически значимых доказательствах, обоснованы ссылками на международные и отечественные исследования. Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в диссертации, обеспечены адекватной целью и задачами, дизайном исследования, достаточным и статистически</p>

		гуманитарным наукам)	обоснованным объемом выборки, набором клинических и лабораторных методов исследования, примененных автором.
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) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий</p> <p>2) средний</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да</p> <p>2) нет</p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту:</p> <p>1. Анализ динамики впервые выявленных случаев и общей заболеваемости РМЖ показал рост заболеваемости $R^2=0,3955$ ($p<0,021$) и $R^2=0,9188$ ($p<0,001$) соответственно. Прогнозируемое количество впервые выявленных случаев РМЖ в 2025 году составит 218 случаев. Прогнозируемая общая заболеваемость в 2025 году вырастет до 1766 заболевших.</p> <p>7.1 Доказано ли положение;</p> <p><u>1) доказано;</u></p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да</p> <p><u>2) нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да</u></p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий</p> <p>2) средний</p> <p><u>3) широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p><u>1) да</u></p> <p>2) нет</p> <p>2. В Актюбинской области полиморфизм гена BRCA1 (5382insC) выявлен в 0,72% и 300T>G (Cys61Gly) в 0,36% женщин с раком молочной железы по методу ПЦР.</p> <p>• Выявлены 7 рискованных статистически значимых полиморфизмов, входящих в каталог GWAS и ассоциированных с риском развития РМЖ: RARG (Rs2229774), FGFR2 (Rs2981582), ATM (Rs1800057), MAP3K1 (Rs889312), BRCA2 (Rs11571833), FGFR2 (Rs7895676), FGFR2 (Rs1219648).</p>

			<p>• Выявлена высокая генотипическая связь (генотип-фенотип) между 5 однонуклеотидными полиморфизмами и риском развития РМЖ по пяти генетическим моделям: rs2981582 гена FGFR2, rs2229774 гена RARG, rs889312 гена MAP3K1, rs137852985 гена BRIP1, rs137852576 гена AR.</p> <p>• Определены ТОП – 32 прогностических фактора риска развития РМЖ с повышением уровней рисков от 69,7% до 90,6%, из которых наиболее важными являются: «Rs137852985 (BRIP1)», «Rs2229774 (RARG)» и «Rs2981582 (FGFR2)».</p> <p>• Создана прогностическая модель риска развития РМЖ с высоким уровнем качества модели (0,88) и оценкой риска 95% при сочетании полиморфизмов, входящих в каталог GWAS: «Rs2229774 (RARG)», «Rs889312 (MAP3K1)» и показателя «Возраст, лет <54,0».</p> <p>7.1 Доказано ли положение; <u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да <u>2) нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым? <u>1) да</u> 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий 2) средний <u>3) широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да</u> 2) нет</p> <p>3. Выявленные статистически значимые изменения показателей по каналам разрывов FITC и репарации APC очагов γH2AX в лимфоцитах у женщин с раком молочной железы и</p>
--	--	--	---

			<p>доброкачественными заболеваниями позволяют использовать очаги γH2AX в качестве диагностического маркера для выявления рака молочной железы. Прогностическая модель оценки анализа очагов γ-H2AX в качестве маркера диагностики РМЖ показала «хорошее» и «среднее» качество прогноза для показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» по каналам разрывов FITC (0,70) и репарации APC (0,69). Статистически значимые результаты позволяют использовать анализ очагов γ-H2AX в лимфоцитах пациенток рака молочной железы в качестве возможного раннего индикатора оценки эффективности химиотерапии.</p> <p>7.1 Доказано ли положение; <u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да <u>2) нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым? <u>1) да</u> 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий 2) средний <u>3) широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да</u> 2) нет</p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методология достаточно подробно описана <u>1) да;</u> 2) нет	Методология диссертационного исследования достаточно подробно описана в разделе «Материалы и методы». Диссертационная работа проведена с использованием соответствующего дизайна для каждой задачи с применением критерий включений, исключений и статистического анализа результатов.

	<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)да 2)нет</p>	<p>Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Статистический анализ проводился с помощью несколько программных обеспечения. При описании ретроспективного исследования:</p> <p>Статистический анализ включал вычисление частот и процентов в исследуемых переменных в соответствии с нормальностью распределения. Были рассчитаны доверительные интервалы ДИ 95%. Общая выживаемость оценивалось по методу Каплана-Мейера. Значения $p < 0.05$ считались статистически значимым. Тренды заболеваемости определены методом наименьших квадратов. Среднегодовой темп прироста (Тпр), процентные изменения оценивались методом линейного регрессионного анализа, включая прогностический индекс на 2025 год.</p> <p>Для одномоментного поперечного исследования:</p> <p>Статистическая обработка результатов исследования (биоинформационный анализ) включала в себя расчет равновесия Харди – Вайнберга, анализ ассоциаций на основе обобщенных линейных моделей, анализ ассоциаций между полиморфизмами и фенотипом доминантной генетической модели наследования. В целом, генотип-фенотип ассоциация оценивалась с использованием 5 различных моделей наследования: доминантная, ко-доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и логарифмическая модель наследования. Для выявления аллелей, статистически значимо связанных с течением РМЖ в казахской популяции (связи фенотип-генотип в группе РМЖ при использовании доминантной модели наследования) была использована логистическая</p>
--	---	---

		<p>регрессия с применением поправки Бонферрони для значений p при множественном сравнении.</p> <p>Для пилотного исследования: Для описания числовых шкал использовались среднее значение и стандартное отклонение в виде «$M \pm S$». Сравнения двух групп по числовым переменным проводились с помощью непараметрического метода Манна-Уитни. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи-квадрат Пирсона.</p> <p>Анализ динамики переменных в случае сравнения двух периодов осуществлялся на основе непараметрического метода Уилкоксона, в случае сопоставления трех и более измерений – при помощи непараметрического критерия Фридмана.</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)да; 2)нет</p>	<p>Основные положения и выводы доказаны статистически значимыми результатами ретроспективного исследования, одномоментного поперечного исследования, исследования «случай-контроль» и пилотного когортного исследования.</p>
	<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично <u>Подтверждены</u>/не подтверждены ссылками на актуальную и</p>	<p>В диссертационной работе использованы актуальные и достоверные материалы из 248 источников отечественной и зарубежной литературы.</p>

		достоверную научную литературу.	
		8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора	Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1)да; 2)нет	Теоретическое значение научной работы не вызывает сомнения, результаты которой могут быть использованы в учебном процессе, по направлению онкологии, генетики.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1)да; 2)нет	Диссертационная работа Айтмагамбетовой М.А. касается актуальной проблемы современной медицины по определению генетического профиля рака молочной железы. Результаты исследования могут быть использованы в здравоохранении в практической деятельности специалистов в области онкологии, онкогенетики.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1)полностью новые; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Степень новизны практических рекомендации диссертанта являются частично новыми, убедительными и имеют достаточную степень научной обоснованности. Практические рекомендации, предложенные автором позволяют идентифицировать предрасположенность к наследственным формам рака и направлять усилия на профилактику и раннюю диагностику рака молочной железы. Внедрение мониторинга анализа очагов γ -H2AX (focilint mean- среднее значение интенсивности для всех очагов) у больных раком молочной железы является частью персонифицированного подхода
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2)среднее; 3)ниже среднего;	Диссертация состоит из введения, обзор литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендации и

		4)низкое.	<p>списка использованных литературных источников.</p> <p>Материалы диссертации изложены в логической последовательности и документированы статистическими данными.</p> <p>По содержанию диссертации имеются следующие замечания и рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в тексте диссертации имеется неудачно сформулированные предложения и орфографические ошибки; - в дальнейшем хотелось бы внести предложение по исследованию биомаркера γH2AX в ткани опухоли и сравнить с результатами данной работы по лимфоцитам периферической крови. <p>Однако, перечисленные замечания не имеют принципиального значения. Они не касаются актуальности темы исследования, логики и методологии диссертации, научной новизны и практической значимости, а так же положений и выводов, выносимых на защиту и, носить, в основном рекомендательный характер.</p> <p>Следовательно, диссертация Айтмагамбетовой М.А. на тему «Эпидемиология, генотипирование рака молочной железы и оценка ответа на химиотерапию методом мониторинга двухцепочечных разрывов ДНК ($\gamma\text{-H2AX}$) в лимфоцитах» выполнено автором самостоятельно, является законченным исследовательским трудом, имеет важное научное и клиническое значение. В заключение были предоставлены научно обоснованные выводы, которые соответствовали поставленным задачам.</p> <p>Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина», и ее автор</p>
--	--	-----------	--

			Айтмагамбетова Алтынбековна присвоение искомой степени.	Маржан заслуживает
--	--	--	---	-----------------------

Рецензент:

Заведующая кафедрой онкологии и лучевой диагностики
 НАО «Карагандинский Медицинский Университет»
 кандидат медицинских наук, профессор.
 Н.А. Кабилдина


 РАСТАЙМЫН
 КОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДИНЫ»
 Подлинность подписи
 ЗАВЕРЯЮ
 Директоры
 директор ДУЧР

