

Письменный отзыв

Официального рецензента, руководителя отдела стратегического развития и науки АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», доцента кафедры акушерства и гинекологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан, к.м.н. Салимбаевой Дамили Нургазыевной на диссертационную работу Ким И.С. «Клинические и генетические маркеры костного метаболизма у детей до года в казахской популяции», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
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:  <b>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</b>                      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).</p>	<p>Исследование соответствует приоритетным направлениям развития науки (Наука о жизни и здоровье) и Постановления Правительства Республики Казахстан от 24 ноября 2022 года № 945 «Об утверждении Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года», а именно Раздел 5. Основные принципы развития отрасли, Направление 2. Совершенствование организации медицинской помощи (улучшение здоровья женщин и детей).</p> <p>Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам Республики Казахстан подтверждается, тем что диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования «Комитета науки Министерства образования науки РК», научно-технический проект ИРН AP09563003, «Клинические и генетические маркеры D витаминного статуса у детей до года казахской популяции» 2021 г., № государственной регистрации 0121PK00543, договор №255/12-2 от 15.06.21 г., также внутривузовскими проектами «Клинические и генетические маркеры статуса витамина D у новорожденных и детей раннего возраста в казахской популяции» (приказ № 13/2-18-124 от 26.02.2020 г. и.о. Председателя правления-Ректора ЗКМУ) и «Клинические и генетические маркеры костного метаболизма у детей казахской популяции» (приказ № 13/2-18-303н/к от 24.05.2021 г. Председателя правления- Ректора ЗКМУ).</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u> /не раскрыта.	<p>Диссертационное исследование является одним из первых исследований в педиатрии Казахстана по изучению костного метаболизма у детей до года, в рамках которого впервые проведена комплексная оценка клинических и молекулярно-генетических особенностей костного метаболизма у детей до года в казахской популяции.</p> <p>Важность полученных результатов подтверждается свидетельствами о</p>

			<p>внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Так получен Патент «Способ доклинической диагностики недостаточности витамина D у детей до года», № 6968 от 14.10.2022 года, внедрены методические рекомендации «Витамин D и костный метаболизм у детей до года» (2022 г.)</p> <p>Таким образом, представленная диссертационная работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p><b>1) высокий;</b></p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет.</p>	<p>Диссертационная работа представляет собой завершённый, самостоятельно выполненный научный труд.</p> <p>Диссертант на всех этапах исследования самостоятельно осуществляла набор клинического материала, обработку полученных данных, научный анализ результатов исследования, подготовку научных публикаций, что подтверждает высокий уровень самостоятельности исследователя в процессе выполнения диссертационной работы.</p> <p>Все основные разделы данной научно-исследовательской работы (сбор материала, проведение процедуры забора материала, статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, интерпретация результатов, написание и оформление полученных данных в виде диссертации) выполнены при непосредственном участии автора на всех этапах исследования.</p> <p>Диссертант также являлась сотрудником временного научного коллектива по гранту Комитета науки Министерства образования науки РК.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p><b>1) обоснована;</b></p> <p>2) частично обоснована;</p> <p>3) не обоснована.</p>	<p>Во многих странах мира заболевания, связанные с костно-суставной системой, имеют существенное влияние на заболеваемость и качество жизни населения. В последние десятилетия весьма актуальными являются нарушения костного метаболизма, остеопении и остеопороз, которые оказывают значимое медико-социальное влияние на состояние здоровья населения, что представляет несомненный научный интерес. Особый интерес представляют дети, в силу того, что в детском возрасте выделяются критические периоды развития, во время которых биологические процессы активизируются, что приводит к ускоренному росту костей скелета и дифференцировке костной ткани. Важность изучения особенностей костного метаболизма в указанные критические периоды, такие как первый год жизни ребенка, не вызывает сомнений. Кроме этого костный метаболизм (максимальная костная масса, скорость её снижения и др.) детерминируется генетическими факторами. Поэтому изучение генетических маркеров костного метаболизма у детей</p>

		<p>раннего возраста с учетом их этнической принадлежности является весьма перспективным для внедрения персонализированного превентивного и профилактического подхода к ведению пациентов.</p> <p>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.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p><b>1) отражает;</b></p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>Содержание диссертационного исследования строго выверено, полностью отражает тему диссертации.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p><b>1) соответствуют;</b></p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Диссертационная работа характеризуется внутренним единством цели, задач исследования и посвящена решению одной научной проблемы – изучению полиморфизмов генов <i>VDR</i> (rs1544410, rs2228570) и <i>RANKL</i> (rs9594738, rs9594759), их вкладу в костный метаболизм у детей до года в казахской популяции. Для достижения данной цели поставлены конкретные задачи, которые раскрыты, решены с помощью современных методов. Каждая последующая задача последовательно и логично направлена на реализацию цели исследования.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p><b>1) полностью взаимосвязаны;</b></p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>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.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p><b>1) критический анализ есть;</b></p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других</p>	<p>Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены в сравнении с известными решениями.</p> <p>Критический анализ есть.</p> <p>Так с учетом известных решений и полученных в ходе диссертационной работы результатов диссертант представил новые подходы для диагностики недостаточности витамина D у детей до года, предложен «Алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года», что имеет несомненный практический прогностический интерес и</p>

		авторов; 4) анализ отсутствует.	ценность (Патент № 6968 от 14.10.2022 г; Акты внедрения №7 от 10.10.2023 г. и №8 от 10.10.2023 г.).
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p><b>1) полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Степень новизны положений, выносимых на защиту, выводов по результатам диссертационной работы не вызывает сомнений.</p> <p>Научные результаты и положения обладают достаточной степенью научной новизны:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Определен уровень обеспеченности витамином D детей в возрасте от 0 до 1 года казахской популяции в г. Актобе. Впервые установлено, что наиболее выраженное снижение концентрации витамина D и высокая частота встречаемости наблюдаются в неонатальном периоде, определены наиболее значимые факторы, способствующих гиповитаминозу витамина D у младенцев.</li> <li>2. Установлено, что остеокальцин, являясь индикатором формирования костной ткани, представляет собой наиболее чувствительный показатель, который колеблется в одном и том же направлении при изменении уровня витамина D.</li> <li>3. Впервые проведено исследование, которое оценивало частоту различных аллельных вариантов генов <i>VDR</i> (rs2228570, rs1544410) и <i>RANKL</i> (rs9594759, rs9594738) у детей до года казахской популяции.</li> <li>4. Доказано, что полиморфизмы генов <i>VDR</i> (rs2228570, rs1544410) и <i>RANKL</i> (rs9594759, rs9594738) имеют корреляцию с параметрами метаболизма костной ткани у детей младше одного года в казахской популяции.</li> <li>5. Впервые разработан и представлен алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года казахской популяции.</li> </ol>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p><b>1) полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Выводы диссертационной работы логически обоснованы и содержат достаточную степень новизны.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p>	<p>Технические решения, как практический алгоритм, позволяющий прогнозировать нарушения в костном метаболизме у детей до одного года в казахской популяции на доклинической стадии, являются доказанными и обоснованными.</p>

		<p><b>1) полностью новые;</b>  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%).</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>Основные научные результаты, выводы и заключение диссертации являются обоснованными и достоверными с учетом достаточного количества обследованных, применения современных методов исследования и достоверных статистических данных.  Все выводы диссертационной работы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и хорошо обоснованы. Исследование выполнено на высоком научном и методологическом уровне с использованием современных методов и статистической обработки полученных результатов.  Дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование, выбран согласно цели и задачам исследования. Следует отметить, что протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov (Идентификационный номер: NCT05375331), что подтверждает его достаточно высокий методологический уровень и значимость в мировой базе проводимых клинических исследований.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:  7.1 Доказано ли положение?  <b>1) доказано;</b>  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  <b>2) нет;</b>  3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.  7.3 Является ли новым?</p>	<p>Положения диссертационного исследования доказаны, новые, не являются тривиальными, доказаны в статьях и выступлениях на международных конференциях. Уровень применения положений – средний.  Положение 1. Выявлены достоверные различия в уровнях показателей костного метаболизма, таких как общий кальций (<math>p &lt; 0,001</math>), фосфор (<math>p &lt; 0,01</math>), кальцитонин (<math>p &lt; 0,001</math>), остеокальцин (<math>p &lt; 0,01</math>) и витамин D (<math>p &lt; 0,001</math>) в различных возрастных группах.  7.1 Доказано ли положение?  <b>1) доказано;</b>  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  <b>2) нет;</b></p>

		<p><u>1) да;</u>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.  7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  <u>3) широкий;</u>  4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.  7.5 Доказано ли в статье?  <u>1) да;</u>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.  7.3 Является ли новым?  <u>1) да;</u>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.  7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  <u>2) средний;</u>  3) широкий;  4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.  7.5 Доказано ли в статье?  <u>1) да;</u>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.  Положение 2. Установлено, что частота генотипа GG rs1544410 полиморфного варианта гена VDR у детей до года казахской популяции составляет 59%. В то время как, частота генотипа CC rs9594759 полиморфизма гена RANKL варьирует в пределах 43%. Возможным маркером повышенного риска развития нарушения костного метаболизма у детей до года казахской популяции является наличие генотипа GG (<math>p &lt; 0,05</math>) rs1544410 полиморфизма гена VDR.  7.1 Доказано ли положение?  <u>1) доказано;</u>  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.  7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  <u>2) нет;</u>  3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.  7.3 Является ли новым?</p>
--	--	---	--

			<p>1) да;  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:  1) узкий;  <b>2) средний;</b>  3) широкий;  4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?  <b>1) да;</b>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p> <p>Положение 3. Выявлена достоверная средняя связь носительства генотипа GG (<math>p &lt; 0,05</math>) rs1544410 полиморфного варианта гена VDR со сниженным уровнем витамина D и фосфора у детей до года казахской популяции. Обнаружена статистически значимая средняя корреляция между наличием генотипа CT rs9594759 полиморфизма гена RANKL и концентрацией кальцитонина у детей этой же группы.</p> <p>7.1 Доказано ли положение?  <b>1) доказано;</b>  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?  1) да;  <b>2) нет;</b>  3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?  <b>1) да;</b>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p>
--	--	--	---

			<p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p><b>2) средний;</b></p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p><b>1) да;</b></p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>
8.	<p>Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии – обоснован или методология достаточно подробно описана:</p> <p><b>1) да;</b></p> <p>2) нет.</p>	<p>Выбор методологии достоверно обоснован репрезентативностью выборки первичного материала (250 детей), современными информативными методами исследования и статистическими программами, доказавшими достоверность научных результатов исследования.</p>
<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><b>1) да;</b></p> <p>2) нет.</p>		<p>Применялись современные методы обследования.</p> <p>Материал обработан с использованием программы пакета статистического анализа (SPSS «STATISTICA 10.0» и SPSS 25; программа Gene Expert (<a href="http://gen-exp.ru/calculator_or.php">http://gen-exp.ru/calculator_or.php</a>)).</p> <p>Для достижения поставленных целей и задач диссертантом четко и корректно разработан дизайн исследования.</p> <p>Эффективность методологии базируется на репрезентативной выборке, а также использованных прикладных программ-калькулятора «Epi Info7.2.5.0» для расчета выборки исследования.</p> <p>Для изучения рисков возникновения нарушений костного метаболизма при сочетании нескольких факторов использовали метод «Древо решений» (метод построения: исчерпывающий chaid, позволяющий использовать переменные в узлах нескольких уровней).</p>	
<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам</p>		<p>Диссертация носит прикладной клинический характер без экспериментального компонента.</p>	



		результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да; <b>2) нет.</b>	
		8.4 Важные утверждения <b>подтверждены</b> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Ключевые утверждения подтверждены ссылками на научную литературу, в заключении проводится детальный анализ научного материала в сравнении с литературными данными, даются ссылки на современную, актуальную и достоверную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы <b>достаточны</b> /не достаточны для литературного обзора.	Диссертант провел тщательный и всесторонний литературный обзор по теме диссертации. Список включает 209 позиций, из которых 162 написаны на английском языке.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <b>1) да;</b> 2) нет.	Полученные результаты имеют теоретическое значение, могут быть применены в других областях медицины, а также в учебном процессе медицинских высших учебных заведений, что подтверждено 2 актами внедрения в учебный процесс: 1. «Использование показателя витамина Д сыворотки крови в оценке уровня нарушения метаболизма у новорожденных» №178 от 25.10.2021 г. 2. «Полиморфизм генов костного метаболизма у детей до года» №295 от 06.03.2023 г.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <b>1) да;</b> 2) нет.	Диссертационная работа имеет практическую направленность с перспективой использования данных исследования у детей с нарушением костного метаболизма, что подтверждено 2 актами внедрения в практическое здравоохранение («Городская поликлиника №2» на ПХВ ГУ УЗ Актюбинской области и ТОО ТТК) «Алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года» (акт №7 от 10.10.2023г и акт №8 от 10.10.2023г.).
		9.3 Предложения для практики являются новыми: <b>1) полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, являются новыми и обоснованными.

10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: <b>1) высокое;</b> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	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. Основной текст диссертации занимает 107 страниц и включает 49 таблицу, а также 14 иллюстраций.
11.	Замечания к диссертации	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.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)		
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Таким образом, после рецензирования диссертационной работы Ким Ирины Сергеевны «Клинические и генетические маркеры костного метаболизма у детей до года в казахской популяции», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 «Медицина» следует отметить, что представленная работа является завершённым научным трудом. По актуальности проблемы, поставленной цели, задачам, научной новизне, объёму исследований соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 «Медицина», соискатель заслуживает присуждения искомой степени. Рекомендуется ходатайствовать перед Комитетом для присуждения докторанту степени доктора философии (PhD).	

Рецензент:

руководитель отдела стратегического развития и науки  
АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»  
доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики  
НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,  
к.м.н.



Салимбаева Д.Н.