

Письменный отзыв

Официального рецензента, заведующей кафедрой детских болезней имени профессора Н.А.Барлыбаевой НАО «Казахского национального медицинского университета имени С. Д. Асфендиярова», Республика Казахстан, д.м.н. Ташеновой Гульнар Галиповны 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 Медицина.

№ 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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемой(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 приоритетному направлению развития науки, утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан — «Наука о жизни и здоровье». Работа выполнена на кафедре «Детские болезни №1 с неонатологией» НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова». Диссертация выполнена в рамках финансируемых проектов: 1) «Клинические и генетические маркеры статуса витамина D у новорожденных и детей раннего возраста в казахской популяции». Внутривузовский проект, приказ № 13/2-18-124 от 26.02.2020г. 2) «Клинические и генетические маркеры D витаминного статуса у детей до года казахской популяции». Комитет науки Министерства образования науки РК. Научно-технический проект ИРН АР09563003 № государственной регистрации 0121РК00543, договор №255/12-2 от 15.06.21г. 3) «Клинические и генетические маркеры костного метаболизма у детей казахской популяции». Внутривузовский проект, приказ № 13/2-18-303н/к от 24.05.2021г.	научи, развитие науки, Республики Казахстан
2.	Важность для науки	Работа вносит существенный вклад науку, а ее важность хорошо раскрыта.	Значимость диссертационного исследования определяется проблемой снижения костной массы, которая характеризуется уменьшением ее плотности и ухудшением качества. Недостаточная минерализация костной ткани, возникающая в детские годы, нередко приводит к росту хрупкости костей и повышенному риску переломов. Это в состоянии может стать причиной потери трудоспособности в старшем возрасте и представляет собой важную клиническую проблему. Многочисленные исследования показывают, что до 80% пикового уровня костной массы и скорость её уменьшения зависят от генетических факторов. Работа вносит значительный вклад в науку, изучая полиморфизмы SNP генов VDR (rs2228570, rs1544410) и RANKL (rs9594759, rs9594738), которые связаны с нарушениями костного метаболизма.	

3. Принципы самостоятельности

Уровень самостоятельности:
1) высокий;

Результаты исследования позволяют оценить взаимосвязь между молекулярно-генетическими маркерами и параметрами костного метаболизма для разработки диагностических алгоритмов. Полученные данные имеют как теоретическое, так и практическое значение для медицины, в особенности для изучения нарушений костного метаболизма у детей до года в казахской популяции.

Диссертантом детально изучены научные источники по теме диссертации. На всех этапах исследования самостоятельно проведен набор клинического материала, статистическая обработка полученных данных, а также дальнейший анализ результатов, что подчеркивает высокую степень самостоятельности диссертанта в процессе реализации научного исследования. Полученные данные позволили автору формулировать выводы и практические рекомендации.

На сегодняшний день тема нарушения костного метаболизма является актуальной медико-социальной проблемой и привлекает усиленное внимание исследователей различных областей. У детей 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, не вызывает сомнений. Многочисленные исследования подтверждают, что максимальная костная масса и скорость её снижения во многом зависят от генетических факторов.

Обсуждается также влияние генетических факторов на риск развития нарушений костного метаболизма. Изучение генетических маркеров костного метаболизма у детей раннего возраста с учетом их этнической принадлежности является перспективным. С этих позиций актуальность работы вполне обоснована.

Диссертационная работа представляет собой завершённый труд, содержание которого отражает процесс научного поиска. Все части, и основные положения работы связаны друг с другом логической последовательностью. Результаты собственных исследований изложены стройно, они базируются на данных, полученных в ходе проведенных исследований. Выводы обоснованы и следуют из поставленных целей и задач.

Цель и задачи полностью соответствуют теме диссертации. Докторантом поставлена цель изучить полиморфизм генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) и их вклад в костный метаболизм у детей до года в казахской популяции. Для выполнения поставленной цели определены конкретные задачи исследования:

1. Исследовать показатели костного метаболизма (остеокальцин, витамин D, Ca, P, кальцитонин, ПТГ, дезоксипиридинолин) у детей до года в казахской популяции.
2. Определить частоту аллельных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs 9594738, rs9594759) у детей до года в казахской популяции.

4. Принципы внутреннего единства

4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:
1) отражает:

4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:
1) соответствуют;

3. Оценить связь между наличием аллельного полиморфизма генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) и показателями костного метаболизма у детей до года в казахской популяции.

4. Разработать алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года в казахской популяции.

Полученные результаты соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам.

4.4 Все разделы и положения диссертации и логически характеризуются внутренним единством логически взаимосвязаны. Диссертационная работа характеризуются последовательностью, обоснованным выбором материала и методов исследования и статистических инструментов для анализа результатов. Полученные результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам.

4.5 Предложенные автором новые полученные собственные результаты исследования. Приведены научно обоснованные и решения (принципы, методы) достоверные результаты, полученные на основе статистического анализа. аргументированы и оценены по сравнению На основании полученных результатов и проведенного анализа, автором был разработан с известными решениями: «Способ доклинической диагностики недостаточности витамина D у детей до года». 1) критический анализ есть: Получен патент № 6968 от 14.10.2022г. Внедрена методическая рекомендация «Витамин D и костный метаболизм у детей до года».

Основные результаты диссертационного исследования обладают достаточной степенью научной новизны:

5.1 Научные результаты и положения максимальной выраженностью у детей периода новорожденности. Впервые определен уровень обеспеченности витамином D детей до года казахской популяции в г. Актобе. Показана высокая частота витамина D- дефицитного состояния с Впервые изучена частота различных аллельных вариантов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) у детей до года казахской популяции.

Впервые доказана взаимосвязь полиморфизмов генов VDR (rs1544410, rs2228570), RANKL (rs9594738, rs9594759) и показателями костного метаболизма у детей до года в казахской популяции.

Впервые разработан алгоритм для донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года казахской популяции.

5.2 Выводы диссертации являются полнотью новыми. Выявлены достоверные различия в уровнях показателей костного метаболизма, маркером повышенного риска развития нарушения костного метаболизма у детей до года казахской популяции является наличие генотипа GG ($p < 0.05$) rs1544410 полиморфизма гена VDR. Выявлена достоверная средняя связь носительства генотипа GG ($p < 0.05$) rs1544410 полиморфного варианта гена VDR со сниженным

5. Принцип научной новизны

уровнем витамина D и фосфора у детей до года казахской популяции.

На основе изученных данных предложен практический алгоритм, позволяющий на доклиническом уровне диагностировать нарушения костного метаболизма у детей до года казахской популяции, что представляет новизну исследования и подтверждает значимость представленных результатов.

В практическое здравоохранение («Городская поликлиника №2» на ПХВ ГУ УЗ Актобинской области и ТОО ТТИК) внедрен «Алгоритм донозологической диагностики нарушений костного метаболизма у детей до года» (акт №7 от 10.10.2023г и акт №8 от 10.10.2023г.).

6. **Обоснованность основных выводов**

Все основные выводы основаны/не основаны/не получены/не представлены/не исследованы основаны на основании на весомых с научной точки репрезентативной выборке первичного материала (250 детей). Обоснованность зрения доказательств либо достоверно представленных выводов работой подтверждается корректно сформулированными хорошо обоснованы (для qualitative задачами, адекватной методологией исследования, включая глубокий разноплановый research (квалиitatif ресеч) и направленный уровень статистического анализа, которые позволили получить валидные результаты. подготовки по искусству и гуманитарным Также разработанные выводы апробированы и внедрены в практику, что подтверждается наукам).

Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению отдельности.

7.1 Доказано ли положение?

- 1) доказано;
- 2) скорее доказано;
- 3) скорее не доказано;
- 4) не доказано;
- 5) в текущей формулировке проверить 1) да;

доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным?

- 1) да;
- 2) нет;

3) в текущей формулировке проверить 2. Установлено, что частота генотипа GG rs1544410 полиморфного варианта гена VDR у тривиальность положения невозможно.

7.3 Является ли новым?

- 1) да;
- 2) нет;
- 3) в текущей формулировке проверить 7.1 Доказано ли положение?

новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения:

- 1) узкий;

7. **Основные положения, выносимые на защиту**

- 1) да;
- 2) нет;
- 3) в текущей формулировке проверить 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 (p<0,05) rs1544410 полиморфизма гена VDR.

7.4 Уровень для применения:

- 1) узкий;

2) средний;
3) широкий.

4) в текущей формулировке проверить для применения:
уровень применения положения 3) широкий;
невозможно.

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

2) нет;

3) в текущей формулировке проверить до года казахской популяции. Обнаружена статистически значимая средняя корреляция показанность в статье между наличием генотипа СТ rs9594759 полиморфизма гена RANKL и концентрацией кальцитонина у детей этой же группы.

7.1 Доказано ли положение?

1) доказано;

7.2 Является ли тривиальным?

1) да;

7.3 Является ли новым?

1) да;

7.4 Уровень для применения:

2) средний;

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

Выбранная автором методология достаточно обоснована и подробно описана в самой диссертации. Диссертационная работа проведена с использованием соответствующего дизайна для каждой задачи с применением критериев включения, исключения и статистического анализа результатов. Опубликован ряд научных работ:

- 3 статьи в изданиях индексированных в информационной базе Scopus.

- 3 статьи в журналах рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства образования и науки Республики Казахстан.

- 3 тезиса.

- 1 методическая рекомендация.

- Получены 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.
- 1 патент на полезную модель.

В учебный процесс внедрены - 2 акта.

В практическое здравоохранение - 2 акта.

8. Принцип достоверности, Достоверность источников информации и предоставляемой информации

8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:

1) да;

Результаты диссертационной работы получены с использованием современных научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий.

8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. 1) да.

Достоинством работы является использование оформления диссертационной работы в виде таблиц, рисунков, подтверждающих статистическую обработку результатов с помощью современных статистических методов исследования таких как, U-теста Манна-Уитни, рангового анализа Kruskal-Wallis и медианного теста в случае нескольких независимых переменных. Для оценки качественных переменных применялся критерий Пирсона Хи-квадрат, меру связи оценивали при помощи критерия Стател V, рассчитывались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы. Для всех анализов статистически значимым считалось значение $p < 0.05$. Для статистической обработки данных использовалась программа Gene Expert (http://gen-exp.ru/calculator_of.php).

Также для изучения рисков возникновения нарушений костного метаболизма при сочетании нескольких факторов использовали метод «Древо решений» (метод построения: исчерпывающий shaid, позволяющий использовать переменные в узлах нескольких уровней). Используемая программа - IBM SPSS «STATISTICA 10.0» фирмы StatSoft, Inc. и SPSS 25.

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): 1) да.

8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.

8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора. В списке использованных источников содержится 209 позиций, из которых 162 источника достаточны/не достаточны для написания на английском языке. В проведенной работе проведен критический анализ состояния проблемы нарушения костного метаболизма у детей до 1 года.

9.1 Диссертация имеет теоретическое значение. Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнений, результаты в целом расширили представление о роли SNP полиморфизмов гена VDR (rs2228570, rs1544410) и RANKL (rs9594759, rs9594738) у детей до года казахской национальности.

9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных перспективных результатов на практике:

Диссертационная работа Ким И.С. содержит практическую направленность с вероятностью применения полученных результатов исследования у детей с нарушением костного метаболизма. Возможные области применения: педиатрия, генетика, неонатология.

1) да;

9.3 Предложения для практики являются новыми:
1) полностью новые;

Практические рекомендации, предложенные автором, позволяют идентифицировать полиморфизмы генов VDR (rs2228570, rs1544410) и RANKL (rs9594759, rs9594738) и направлять усилия на выявление генетического профиля нарушенный костного метаболизма.

Диссертации состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Методы и материалы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов» и «Заключение». Основной текст диссертации занимает 107 страниц и включает 49 таблиц, а также 14 иллюстраций. Материалы диссертации изложены в логической последовательности и документированы статистическими данными.

Материал диссертации представлен на достаточно высоком уровне, изложен грамотно, лаконично, доступным научным медицинским языком.

10. Качество написания и оформления
1) высокое;

Качество академического письма:

В тексте диссертации имеются некорректно сформулированные предложения и орфографические ошибки; - в использованной литературе встречаются источники более 10 летней давности. Некоторые из них необходимо заменить актуальной литературой, учитывая тенденции времени. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

11. Замечания к диссертации

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые вопросы: Чем обусловлен выбор возраста детей от 0 до 1 года в Вашем исследовании? Имеются ли исследования по изучению полиморфизма генов костного метаболизма у детей других национальностей в РК?

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 пункту 28 (согласно Типового положения)

Позволя итог рецензирования диссертации 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 заключить, что данное исследование является законченной диссертационной работой. В ней содержится новое решение научной задачи, имеющей прикладное значение для своевременной диагностики и прогнозирования нарушений костного метаболизма у детей до года в казахской популяции. Диссертация

соответствует критериям и требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина и ее автор заслуживает ходатайство перед Комитетом для присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) или доктора по профилю.

Официальный рецензент:

Д.м.н., заведующей кафедрой детских болезней им. проф. Н.А. Барлыбаевой
НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова»,
главный внештатный педиатр МЗ РК.

Заверяю

Начальник отдела кадров НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова»



Ташенова Г.Т.

Сапақова М.М.