

Письменный отзыв

официального рецензента, д.м.н. Нугмановой Дамили Сакеновны о диссертационной работе Космуратовой Райкуль Насреддиновны на тему: «Анализ повреждений ДНК при ожирении и влияние метформина на двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови» по специальности 6 D110100 «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	Соответствие приоритетным направлениям развития науки и/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	Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при правительстве республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье». Исследование проведено в рамках: - Научно-технической программы «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан», финансируемого МЗ РК на 2017 – 2019 г. Регистрационный номер: 0117РК00026. - Научно-технической программы «Молекулярно-генетические аспекты ожирения у этнической популяции казахов» регистрационный номер 0119РКИ0255 на 2019-2021 г. кафедры внутренних болезней №1, финансируемой Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова.

2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> / не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> / нераскрыта.	Важность диссертационного исследования обоснована актуальной проблемой - пандемии ожирения и ассоциированных с ожирением заболеваний. Работа вносит определенный вклад в науку, решение вопроса поиска биомаркеров для раннего выявления повреждений ДНК на фоне ожирения отчетливо демонстрирует необходимость профилактических мер геномной нестабильности. Предложенные докторантом критерии диагностического поиска имеют теоретическое и практическое значение.
3.	Принцип самостоятельности единства	Уровень самостоятельности. 1) Высокий. 2) Средний 3) Низкий. 4) Самостоятельности нет.	Активное участие докторанта осуществлялось на всех этапах организации исследования в рамках выполнения диссертационной работы. Самостоятельно проведен обзор литературных источников, создана база данных клинического материала, проведен статистический анализ и изложены его результаты, обсуждение, заключение, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации 1) Обоснована. 2) Частично обоснована. 3) Не обоснована.	4.1 На современном этапе ожирение остается одной из актуальных проблем здравоохранения. ВОЗ признала проблему ожирения как эпидемию XXI века. Ожирение усугубляет течение многих хронических заболеваний и уменьшает продолжительность жизни населения. Вопрос поиска биомаркеров раннего повреждения ДНК на фоне ожирения, персонализированный подход не только в вопросах усовершенствования диагностики избыточного веса, но и разработка профилактических мер от осложнений избыточной массы тела и ожирения требует дальнейшего изучения.

			<p>Таким образом, диссертационная работа Космуратовой Р.Н. является актуальным исследованием и представляет интерес как для науки, так и практического здравоохранения.</p>
		<p>4.2. Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает. 3) Не отражает.</p>	<p>4.2. Диссертационная работа представляет собой законченный труд, содержание которого отражает процесс научного поиска. Однако работа требует уточнений по географии исследования. Так, указан Западно-Казахстанский регион исследования, однако, автор подразумевал под этим регионом только Актыобинскую и Западно-Казахстанскую области. Вместе с тем, общепринятым является отнесение к Западному Казахстану еще и Атырауской, Мангистауской и Кызылординской областей. Также само исследование названо «одномоментным поперечным исследованием», хотя дизайн исследования не соответствует таковым. Одномоментные поперечные исследования – основной инструмент эпидемиологических исследований преваленса (распространенности) заболеваний. Необходимо убрать из текста все упоминания слов «одномоментные поперечные исследования»</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>4.3. Докторантом поставлена цель изучить взаимосвязи ожирения с двухцепочными разрывами ДНК лимфоцитов крови и анализ влияния метформина на повреждение ДНК. Для выполнения поставленной цели определены конкретные задачи, для решения которых методологические правильно выбраны объекты исследования, современные информативные методы</p>

			обследования, проведен анализ результатов лабораторного и генетического исследования.
		4.4. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	4.4. Все разделы и положения диссертации характеризуются внутренним единством и логически взаимосвязаны. Обсуждение результатов исследования, заключение и выводы аргументированы на большом текстовом, табличном и графическом материале диссертационного материала в соответствии с целью и поставленными задачами научного исследования.
		4.5. Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. 1) <u>критический анализ есть</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет событие не собственные мнения, а цитаты других авторов.	4.5. Автором был проведен подробный анализ по диагностике ожирения. Разработанные диссертантом диагностические критерии прогнозирования ранних признаков геномной нестабильности на фоне ожирения, включающие результаты клинического и лабораторного мониторинга повреждения ДНК, конкретны, могут быть использованы для выявления риска онкопроцесса. Практические рекомендации целесообразно широко внедрять в практику врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов, онкологов. Выводы и практические рекомендации могут быть использованы в процессе обучения вопросов избыточного веса в медицинских вузах до и последипломного образования.
5	Принцип научной новизны	5.1. Научные результаты и положения являются новыми? 1) Полностью новые.	5.1. Все основные положения и научные результаты диссертационной работы отражают определенные элементы новизны.

		<p>2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) Неновые (новыми являются менее 25%);</p>	<p>В рамках исследования впервые изучена взаимосвязь лептина и индекса массы тела у взрослого населения Западного региона Казахстана. Впервые проведен анализ двухцепочечных разрывов ДНК лимфоцитов крови с учетом индекса массы тела, а также до и после применения метформина в сравнительном аспекте у пациентов с ожирением. Выявлены рисковые факторы, влияющие на нестабильность ДНК при избыточной массе тела и ожирении.</p>
		<p>5.2. Выводы диссертации являются новыми? 1) Полностью новые; 2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>5.2. Выводы, полученные в результате проведенного диссертационного исследования, представлены логично и содержат достаточную степень новизны.</p>
		<p>5.3. Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными. 1) Полностью новые. 2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>5.3. Разработанные диагностические критерии на основе диссертационного исследования являются новыми и обоснованными. Возможность выделения группы риска по развитию эпигенетических механизмов достоверно увеличит процент прогнозирования развития нестабильности генома, и в дальнейшем развитие онкопатологии и позволят своевременно начать профилактику канцерогенеза у пациентов с ожирением.</p>
6	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весомых, с научной	6. Все основные выводы основаны автором на весомых с научной точки зрения доказательствах с применением

		<p>точки зрения, доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>соответствующего клинического материала и статистической обработкой результатов научного исследования.</p>
7	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да;</u> 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий 2) средний; 3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>7. Все основные положения, выносимые на защиту, являются доказанными и логически взаимосвязанными.</p> <p>В равной мере все положения нетривиальны. Являются новыми и имеют перспективы широкого применения в клинической практике у пациентов с ожирением.</p> <p>Отражены в научных публикациях, в том числе и индексируемых в международной базе Scopus, актах внедрения в практическое здравоохранение, учебный процесс образовательной программы по специальности резидентуры «Эндокринология взрослая, детская».</p>

8	Принцип достоверности и Достоверность источников представляемой информации	8.1. Выбор методологии-обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) нет.	8.1. Выбор методологии обоснован. Методический и методологический уровни, дизайн исследования не полностью соответствуют международным стандартам и требованиям выполнения научных исследований (см. выше). По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 4 опубликованы в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus, 2 статьи в журналах рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 1 статья индексируемая в базе РИНЦ, 3 тезиса в международных научных конференциях. Получены 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.
		8.2. Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	8.2. Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. Анализ полученного материала проведен с использованием современных статистических программ. При моделировании вероятности рисков классов целевых событий использован метод – деревья классификации, последовательно изучены влияния отдельных переменных и одномерное ветвление для анализа вклада всех показателей. Для оценки качества сформированных деревьев применялся ROC-анализ.

			Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.
		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; 2) нет.	8.3 Диссертация носит прикладной клинический характер. Основные положения диссертационной работы, теоретические выводы, выявленные закономерности и взаимосвязи основаны на результатах клинко-лабораторных обследований и доказаны в условиях клинического исследования.
		8.4. Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	8.4. Важные утверждения подтверждены ссылками по факту сопоставления полученных результатов с данными на достоверные научные источники.
		8.5. Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.	8.5. Список использованной литературы источников содержит 196 наименований. В диссертационной работе проведен критический анализ состояния проблемы ожирения по данным отечественной и зарубежной литературы.
9.	Принцип практической ценности	9.1. Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да;	9.1. Полученные данные вносят вклад в решение проблемы ожирения. Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования с позиции клинко-

		2) нет.	прогностической значимости вопросов ожирения несомненна.
		9.2. Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	9.2. Основные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Космуратовой Р.Н. содержат практическую направленность с перспективой использования данных исследования у пациентов с ожирением.
		9.3. Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25-25%);	9.3. Практические рекомендации, предложенные автором, являются новыми, выполнимыми для отдельных пациентов для уточнения риска сердечно-сосудистых и других осложнений у больных с ожирением для назначения персонализированного лечения в амбулаторных и стационарных условиях.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое	10. Диссертация построена по традиционной структуре. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных литературных источников. Качество написания и оформления диссертационной работы достаточно высокое, изложено грамотно доступным научным языком. По содержанию диссертационной работы имеются следующие замечания и рекомендации: - диссертация частично отражает процесс научного поиска. Так, указан Западно-Казахстанский регион исследования,

однако, автор подразумевал под этим регионом только Актюбинскую и Западно-Казахстанскую области. Вместе с тем, общепринятым является отнесение к Западному Казахстану еще и Атырауской, Мангистауской и Кызылординской областей.

- Также само исследование названо «одномоментным поперечным исследованием», хотя дизайн исследования не соответствует таковым. В одномоментных поперечных исследованиях необходимо четко указывать географию, официальное количество населения (если популяция для изучения – все население, как в случае у соискателя) географического региона, его поло-возрастной состав на момент начала исследования

- в диссертации приведена формула для расчета репрезентативной выборки для клинического обследования 1200 жителей, но формула не заполнена конкретными цифрами, нет общего количества населения заявленного возраста старше 18 лет. Нет данных, на основании которых рассчитывалось число 1200 человек. Например, исследование распространенности диабета среди женщин в возрасте 40-60 лет в городе «А» должно включать выборку всех женщин в возрасте 40-60 лет в этом городе.

- Затем надо было обязательно указывать по какому принципу отбирались лица для приглашения в исследование ДНК, конкретно проведен набор лиц для получения информированного согласия, выяснения соответствуют ли они критериям включения и исключения. Были ли это подворовые обходы с учетом всех районов

			<p>города Актобе, или рандомизированный отбор торговых центров, куда приходили исследователи, опрашивался ли каждый пятый или десятый проходящий мимо человек. Как учитывали люди, отказавшиеся от участия в исследовании. Какой процент из опрошенных был согласен на участие в исследовании?</p> <p>- Как рассчитывалась выборка из 236 лиц для изучения ДНК, откуда получена цифра для лечения метформином? Выдавались ли анкеты на предмет сопутствующих заболеваний, бланки информированного согласия? В диссертации не ответа на эти важные составляющие одномоментных</p> <p>Таким образом, непонятен дизайн исследования ни для выявления лиц с ожирением в двух областях, ни для набора лиц из пяти групп для дальнейшего обследования и лечения. Раздел «Материалы и методы» диссертационной работы требует переделки.</p> <p>-В разделе 3.1 в «Основных результатах», где описываются лица ожирением, приведены только относительные цифры (проценты)</p> <p>- Почему для ЛПНП взята граница нормы в 2,0 ммоль/л, а не 2,6 ммоль/л или 3,0 ммоль/л (рисунок 7)?</p> <p>- в таблице 6 «Общая характеристика и биохимические показатели участников исследования» и таблицах 8, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 40 непонятно, какие группы сравнивали между собой</p>
--	--	--	---

		<p>Остальные, более мелкие замечания были представлены в тексте диссертации в виде замечаний на полях.</p> <p>После получения замечаний диссертант дала исчерпывающие устные и письменные ответы. Выявленные недостатки будут учтены соискателем в дальнейшей работе.</p> <p>Перечисленные замечания, в целом носят рекомендательный характер и не меняют положительную оценку диссертации.</p> <p>По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 «Медицина». Сам автор, Космуратова Райкуль Насреддиновна заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).</p>
--	--	--

д.м.н., Президент Ассоциации
семейных врачей Казахстана

31 августа 2022 г.



Нугманова Дамиля Сакеновна

Подпись Нугмановой Д.С. заверяю.
Нугманова Д.С. заместитель Д.С.С.С.
Жапарова А.М. 31.08.2022 г.

