

Письменный отзыв

официального рецензента, д.м.н., профессора Ошакбаева Куата Пернекуловича по диссертационной работе Космуратовой Райкуль Насреддиновны на тему: «Анализ поврежденных ДНК при ожирении и влияние метформина на двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов крови» по специальности 6 D110100 «Медицина» на соискание ученой степени доктора философии (RhD).

| № | 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). | Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при правительстве республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье». Диссертационная работа проведена в рамках: 1) Научно-технической программы «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан», финансируемой МЗ РК на 2017-2019 г., рег. № 0117РК00026. 2) Научно-технической программы «Молекулярно-генетические аспекты ожирения у этнической популяции казахов», рег. № 0119РКИ0255 на 2019-2021 г. кафедры внутренних болезней №1, финансируемой Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова. |

| | | | |
|----|------------------------------------|---|--|
| | | <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научной-технической комиссией при правительстве Республики Казахстан</p> | |
| 2. | Важность для науки | <p>Работа <u>вносит</u> существенный вклад в развитие медицинской науки, а ее важность грамотно <u>раскрыта</u>.</p> | <p>Результаты диссертационной работы являются новым уровнем изучения частоты выявления избыточной массы тела и ожирения в Западном регионе Казахстана, а также взаимосвязи ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК лимфоцитов крови и анализ влияния метформина на повреждение ДНК среди здоровых лиц.</p> |
| 3. | Принцип самостоятельности единства | <p>Уровень самостоятельности. <u>1) Высокий.</u> 2) Средний 3) Низкий. 4) Самостоятельности нет.</p> | <p>Диссертант принимала активное участие в разработке цели и задач диссертационной работы, сбор и согласование данных клинических, лабораторных, молекулярных исследований, проведении статистической обработки результатов работы, формулирование выводов и рекомендаций.</p> |
| 4. | Принцип внутреннего единства | <p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: <u>1) Обоснована.</u> 2) Частично обоснована. 3) Не обоснована.</p> | <p>4.1 Диссертационная работа по дизайну изучения причинно-следственных связей имеет полный законченный вид. Задачи раскрывают цель исследования, научная новизна исходит непосредственно из результатов проведенного исследования. Основными условиями, определившими актуальность диссертационной работы, являлись следующие объективные обстоятельства:</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>-проблема распространенности среди населения избыточного веса остро стоит по всему миру и прогнозируется ее дальнейший рост; -особенности клинического течения ожирения с множественным развитием ассоциированной патологии. Совокупность вышеуказанных обстоятельств послужило основанием актуализации проблемы в целом и обоснования необходимости изучения двухцепочечных разрывов ДНК лимфоцитов крови как маркера ранней диагностики геномной нестабильности и прогностического критерия риска развития рака. 4.2. Содержание диссертации в целом и по структурным компонентам полностью отражает тему диссертационной работы.</p> <p>4.3. Цель научного исследования соответствует теме диссертации, в соответствии с которой определены задачи, направленные на изучение роли повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от индекса массы тела.</p> <p>4.4. Все разделы и положения диссертации логически полностью взаимосвязаны на основе очевидного принципа, представленного четкими определениями актуальности проблемы ожирения в практике, обоснованием цели и задач диссертационной работы и прогнозированием ожидаемых результатов научного исследования.</p> |
| <p>4.2. Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает. 3) Не отражает.</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> | | |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>4.5. Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями.</p> <p>1) <u>критический анализ есть</u></p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет событие не собственные мнения, а цитаты других авторов.</p> | <p>4.5. Диссертантом проведен анализ результатов и отмечен факт геномной нестабильности при ожирении. В равной мере результаты исследования и новые решения являются аргументированными исследовательской работой.</p> |
| <p>5</p> <p>Принцип научной новизны</p> | <p>5.1. Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые.</p> <p>2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u></p> <p>3) Неновые (новыми являются менее 25%);</p> <p>5.2. Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;</p> <p>2) <u>Частично новые</u></p> | <p>5.1. При выполнении диссертационной работы в рамках исследования впервые изучены:</p> <ul style="list-style-type: none"> - взаимосвязь лептина и индекса массы тела у взрослого населения Западного региона Казахстана - повреждения ДНК лимфоцитов крови с учетом индекса массы тела - двухцепочечные разрывы ДНК лимфоцитов при применении метформина у пациентов с ожирением. - рисковые факторы, влияющие на нестабильность ДНК при избыточной массе тела и ожирении среди здоровых лиц. <p>5.2. В результате проведенного научного исследования диссертантом аргументировано сформулированы заключение и выводы, имеющие достаточную степень новизны.</p> |

| | | | |
|---|---------------------------------|--|--|
| | | <p><u>(новыми являются 25-75%);</u> 3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.3. Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обособленными.</p> <p>1) Полностью новые. 2) <u>Частично новые</u> (<u>новыми являются 25-75%);</u> 3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p> | <p>5.3. Предложенные автором обособленные методы проведенного комплексного исследования научных данных о взаимосвязи повреждения ДНК лимфоцитов и избыточного веса могут быть в дальнейшем использованы для персонализированного раннего подхода диагностики целостности генома. Мониторинг лептина и инсулинорезистентности может стать важной частью усовершенствования диагностики для раннего выявления риска развития предракловых изменений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Результаты исследования могут быть использованы государственными органами при разработке стандартов и протоколов лечения для прогноза неблагоприятных исходов и осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.</p> |
| 6 | Обоснованность основных выводов | <p>Все основные выводы основаны/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>6. Все выводы и положения диссертационной работы Космуратовой Р.Н. основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах. Диссертационная работа имеет строго научный и логический вид. Сперва изучена эпидемиологическая распространенность (активное выявление, одномоментное поперечное исследование) избыточной массы тела и ожирения по отдельности. Затем изучается частота уровня повреждения ДНК лимфоцитов крови в зависимости от показателя индекса массы тела (одномоментное описательное исследование). И в заключении проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование с элементами вмешательства с целью коррекции двухцепочечных разрывов ДНК с</p> |

| | | | |
|---|----------------------------------|---|--|
| | | | <p>применением метформина у пациентов с ожирением. Структура и содержание диссертации соответствует регламентирующим положениям. Основопологающим элементом диссертационной работы является обоснование актуальности научно-исследовательской работы по результатам критического анализа современного состояния проблемы по данным литературных источников, что является свидетельством того, что докторант хорошо ориентируется в изучаемой проблеме. Так в частности представлены новые сведения об двухцепочечных разрывах ДНК при избыточной массе тела и ожирении. Вместе с тем проведено пилотное исследование, посвященное анализу роли метформина при разрывах ДНК у лиц с ожирением. В этой связи справедливо обоснована актуальность проблемы и необходимость проведения ранней диагностики геномной нестабильности. В соответствии с вышеуказанным определены цель и реально выполнимые задачи исследования.</p> <p>С целью реализации задач научного исследования на базе научно-практического центра Западно-Казахстанского медицинского университета проведено исследование двухцепочечных разрывов ДНК лимфоцитов крови.</p> <p>Определены критерии включения и исключения участников исследования. Статистическая обработка и графическое представление статистических данных выполнены с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.</p> |
| 7 | Основные положения, выносимые на | Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в | <p>7. На защиту внесены 4 основных положения:</p> <p>1. У взрослых в Западном регионе Казахстана частота избыточного веса составила 48% при этом, у женщин чаще встречается ожирение</p> |

| | | |
|--|--|--|
| защиту | <p>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) нет</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>(1,7 раз) и избыточная масса тела (2,4 раза).</p> <p>2. Выявлена достоверная взаимосвязь между концентрацией лептина с ИМТ, с уровнем инсулина и индексом НОМА.</p> <p>3. Анализ рисков повреждений ДНК дерева решений показал, что наличие одного из ключевых факторов «ИМТ $\geq 39,4$» и «Индекс талия/рост $\geq 0,7$» увеличивает уровень абсолютного риска по показателю «Клетки с очагами разрывов». Для показателя «Среднее количество очагов на одну клетку» тремя ключевыми статистически значимыми факторами развития риска являются «ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 39,4$» и «HbA1C-Гликированный гемоглобин, $\% \geq 5,6$»</p> <p>4. Пероральное применение метформина в дозе 850 мг/сутки в течение 3-х месяцев у пациентов с ожирением (ИМТ более 30 $\text{кг}/\text{м}^2$) приводит к уменьшению среднего количества разрывов ДНК на одну клетку и повышение уровня репарации.</p> <p>Все 4 основных положения, выносимых на защиту, являются достоверными, доказанными, логически взаимосвязанными, имеющих соответствующий юридический статус (авторские свидетельства) результатами научных исследований, выполненных в рамках диссертационной работы. В равной мере все положения нетривиальны, доказаны научными публикациями в рецензируемых международных журналах и имеют перспективы широкого применения у пациентов с ожирением в клинической практике.</p> |
| 8 Принцип достоверности Достоверность источников и представляемой информации | <p>8.1. Выбор методологии обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет.</p> | <p>8.1. Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Методический и методологический уровни, дизайн исследования соответствуют международным стандартам и требованиям выполнения научных исследований.</p> <p>Проведен полный научно-клинический цикл исследования – от выявления факторов риска в эпидемиологическом исследовании,</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | | <p>изучения воздействия факторов риска на физиологические структуры, и до проспективного исследования с изучением эффекта вмешательства на физиологические структуры организма. Изучены этио-патогенез, диагностика и лечение осложненной избыточной массы тела и ожирения. Охвачен полный цикл клинико-эпидемиологических исследований, при котором вероятность выявления причинно-следственных связей с точки зрения доказательной медицины приближается к уровням В и А.</p> <p>По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 5 опубликованы в изданиях, индексированных в базе данных Scopus и Web of Science, в том числе 1 статья в журнале с импакт-фактором 3,84 (Q3) Получены 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.</p> <p>8.2. Анализ полученного материала проведен с использованием современных статистических программ. Сбор, накопление и систематизация исходной информации проводилась в базах данных MS Excel 2016. Дальнейшая статистическая обработка и графическое представление данных производилось с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.</p> |
| <p>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.</p> | <p>8.3 Основные положения диссертационной работы, теоретические выводы, выявленные закономерности и взаимосвязи основаны на</p> | |
| <p>8.3. Теоретические выводы, модели выявленные</p> | | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | | <p>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>результатах клинко-лабораторных обследований и доказаны в условиях проспективного клинического исследования</p> |
| | <p>9. Принцип практической ценности</p> | <p>9.1. Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет.</p> | <p>8.4. Каждое важное утверждение подтверждено по факту сопоставления полученных результатов с данными достоверной научной информации и ссылками на соответствующий источник.</p> <p>8.5. В диссертационной работе проведен критический анализ состояния проблемы ожирения по данным отечественной и зарубежной литературы. Список использованной литературы источников содержит 196 наименований, из них на английском языке - 186.</p> <p>9.1. Теоретическая значимость результатов диссертационной работы с позиции клинко-прогностической значимости вопросов ожирения несомненна и может быть использована как учебно-методический материал в системе до - и последипломного образования.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>9.2. Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.</p> <p>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%);</p> | <p>9.2. Основные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Космуратовой Р.Н. имеют несомненную практическую направленность с перспективой использования результатов исследования у пациентов с ожирением.</p> <p>9.3. Практические рекомендации, предложенные автором, являются новыми, реально выполнимыми и воспроизводимыми в клинической практике.</p> |
| <p>10. Качество написания и оформления</p> | <p>Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое</p> | <p>10. Диссертация изложена на 107 страницах компьютерного текста, традиционна по своей структуре и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Материал представлен на достаточном высоком уровне, изложен грамотно, лаконично, доступным научным языком. По содержанию диссертационной работы имеются следующие замечания, вопросы и рекомендации: 1) Вопрос: есть ли отличие в повреждении ДНК при наличии избыточной массы тела и ожирения? 2) Какие факторы риска определены, влияющие на нестабильность ДНК при избыточной массе тела и ожирении? Есть ли при этом</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>отличия и особенности при избыточной массе тела и при ожирении?</p> <p>3) В чем причина воспалительных процессов на фоне избыточной массы тела и при ожирении? Есть ли отличие в механизмах развития воспалительных процессов при избыточной МТ и при ожирении?</p> <p>4) В вашем исследовании выявлено, что почти половина взрослого населения (48%) имеет избыточный вес и ожирение (ИМТ более 30кг/м2). Как эти данные согласуются в сравнении с остальными регионами Казахстана, а также в сравнении с другими странами?</p> <p>5) На рисунках 11, 12, 15 и 16 показаны размахи параметров канала разрывов (FITC) с учетом ИМТ. Чем объяснить, что параметры «повреждение клеток» увеличиваются при показателях ИМТ 25,0-29,9 и $\geq 40,0$, а при интервале 30,0-34,9 и 35,0-39,9 уменьшаются?</p> <p>6) Были ли разделены пациенты (n=27) в группе метформина на пациентов с ожирением и с избыточной массой тела?</p> <p>7) Какие конкретно результаты вашего исследования могут быть использованы государственными органами при разработке стандартов и протоколов лечения для прогноза неблагоприятных исходов и осложнений у пациентов с ожирением?</p> <p>8) В связи с тем, что в работе исследовались взаимосвязи ожирения с двухцепочечными разрывами ДНК только среди здоровых лиц, а также критерием исключения во всех группах исследования были пациенты с хроническими заболеваниями, то в заключении и в выводах работы следует добавлять словосочетание «среди здоровых лиц».</p> <p>Перечисленные замечания и вопросы имеют рекомендательный характер, не имеют прямого отношения к методологии диссертации, научной новизне, достоверности полученных результатов, выводов и практической значимости работы, а также к положениям, выносимых на защиту.</p> <p>С учетом вышеуказанного, диссертация Космуратовой Райкуль</p> |
|--|--|--|

