

## 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  
Туляевой Анар Балкашевны на тему: «Эпидемиологические особенности рака  
желудка, во взаимосвязи с показателями биомаркеров и репарационной активностью  
двухнитевых разрывов ДНК» 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 приоритетному 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 «Анализ эпидемиологической ситуации и мониторинг лечения онкологических заболеваний методом репарации двухнитевых разрывов ДНК в лимфоцитах на примере рака желудка и молочной железы» финансируемой из собственных средств Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова. № государственной регистрации: 12/4-1-17/163 от 30.01.2018.

2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /нераскрыта	Диссертационная работа вносит существенный вклад в медицинскую науку. Важность диссертационной работы обоснована решением актуальной проблемы поисков биомаркеров рака желудка. Результаты работы, в дальнейшем позволят разрабатывать стратегию ведения пациентов и направленную терапию при раке желудка. Содержание диссертационного исследования отчетливо демонстрирует клинико-морфологическую особенность классификации Лоурен, значимость биомаркеров пролиферативной активности (Ki67), ангиогенеза (Her2) и антипролиферативный биомаркер регулирующий митохондриальный апоптоз (Bcl2) в оценке прогноза выживаемости. Оценка количественной оценки двухнитевых разрывов ДНК с репарационной активностью во взаимосвязи с биомаркерами, раскрывает суть химиорезистентности опухоли желудка. Полученные данные вносят теоретический и практический весомый вклад в развитие медицины, в частности онкологии по опухолям желудка.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2)Средний; 3)Низкий; 4)Самостоятельности нет;	Автором самостоятельно проанализированы стандартизованные показатели заболеваемости раком желудка в Актюбинской области с учетом возрастного аспекта, данные электронного регистра онкологических больных, разработан дизайн и протокол исследования, ведение пациентов, сбор биологического материала (ткань желудка, образцы крови), сформированы база данных, интерпретация результатов, статистическая обработка, проведены анализ результатов исследования.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Актуальность данного научного исследования отражена в диссертации, обоснованно достаточным количеством источников из базы данных, рекомендуемых мировым научным сообществом. Рак желудка является пятым, по частоте диагностируемым видом рака и третьим по значимости причин смертности от рака во всем мире. Агрессивным, молчаливым течением, имеющий различный морфологический облик, патогенез и генетический профиль [Mukkamalla SKR,

		<p>Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. [Updated 2023 Jan 15]. Available from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/</a>].</p> <p>Что указывает на потребность глубокого изучения механизмов возникновения и распространения опухоли желудка с биологической особенностью, проявляющейся своей химиорезистентностью.</p> <p>Таким образом, диссертационная работа Туляевой А.Б., несомненно, имеет достаточную актуальность и высокое практическое значение в аспекте исследования морфологической и молекулярно-генетической составляющих рака желудка.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p><u>1) Отражает;</u>  2) Частично отражает;  3) Не отражает</p>	<p>Работа предоставляет собой законченное научное исследование, которое полностью раскрывает тему диссертации. Внутренним единством научного поиска соответствует поставленным задачам. Результаты собственных исследований изложены последовательно, основанных на данных клинико-морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом методах, характеризующих особенности агрессивного течения рака желудка.</p>
	<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p><u>1) соответствуют;</u>  2) частично соответствуют;  3) не соответствуют</p>	<p>Диссертантом поставлена цель - изучить корреляционные взаимосвязи одно- и пятилетней выживаемости при различных типах рака желудка с содержанием клеточных биомаркеров, активностью репарации разрывов нитей ДНК. Для достижения цели сформированы следующие задачи:</p> <p>1.Провести анализ тренда заболеваемости раком желудка по Актюбинской области на период 2009-2018 гг. (10 лет) и пятилетней выживаемости 2014-2018 гг. (5 лет).</p> <p>2.Исследовать биомаркеры пролиферации (Ki67, Her2) и апоптоза (BCL2) при различных типах рака желудка (по Lauren), и установить связь с данными пятилетней выживаемости.</p> <p>3.Изучить взаимосвязь между разрывами и репарацией нитей ДНК (<math>\gamma</math>H2AX, 53BP1) в лимфоцитах, с клеточными биомаркерами и одногодичной выживаемостью у пациентов с раком желудка.</p>

			Цель и задачи диссертационной работы соответствуют теме диссертации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) Взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы диссертации взаимосвязаны и находятся в логической последовательности. Диссертационная работа характеризуется 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 решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов.	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, полученных ранее систематическим обзором, мета анализ исследования, также дана оценка ранее проведенным исследованиям по биомаркерам рака желудка.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) Полностью новые; 2) <u>Частично новые(новыми являются 25-75%)</u> 3) не новые (новыми являются менее 25%)	В работе Туляевой А.Б. приведены новые результаты по изучению иммуногистохимических биомаркеров с корреляционной связью с молекулярно-генетическими биомаркерами у пациентов с раком желудка при клиническом исследовании, таких работ ранее в Казахстане не проводилось. Поэтому новизна работы неоспорима.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) Полностью новые; 2) <u>Частично новые(новыми являются менее 25%)</u>	Актуальность темы исследования обусловила научную новизну результатов и выводов. Все выводы за исключением одного (Вывод 1) являются принципиально новыми и отражают результаты самостоятельно проведенного автором исследования. Вместе с тем Вывод 1 (самые

		являются 25-75%) 3) новые (новыми являются менее 25%)	молодые люди до 39 лет, показали худшую медиану выживаемости - 5,0 месяцев после постановки диагноза при выживаемости 29,4%. По морфологическому типу согласно результатам классификации Laugen, которое свою очередь эпидемиологически и эпигенетически различен под типами повлияла на общую пятилетнюю выживаемость (30,7% против 25,9% и 19,5%, лонгранговый критерий $p < 0,047$ ) согласуется с результатами опубликованных многоцентровых исследований, проведенных на репрезентативных когортах больных, и, таким образом, является достоверным научным фактом.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%) 3) новые (новыми являются менее 25%)	Технические, технологические, экономические или управленческие решения не предусмотрены в рамках настоящего диссертационного исследования ввиду его характера и содержания.
6.	Обоснованность основных выводов	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 гуманитарным наукам)	Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в диссертации, обеспечены адекватной целью и задачами, методологией исследования, достаточным и статистически обоснованным объемом материала, набором клинических и лабораторных методов исследования, примененных автором. Оценки заслуживают применения наряду с традиционными статистическими методами, элементы унивариатной и мультивариатной регрессии Кохса, смешанную модель Кохса, что продиктовано спецификой изучаемой проблемы и объекта исследования.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в	Основные положения, выносимые на защиту: 1. В Актюбинской области тренд заболеваемости составил - aAPC 3,2%, с потенциалом дальнейшего роста ( $p < 0,001$ ). В ретроспективном исследовании,

		<p>отдельности:</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>пятилетняя выживаемость составила 28,4%. При общей медиане выживаемости 8,0 месяцев, у молодых лиц отмечалась худшая медиана выживаемости - 5,0 месяцев, <math>p=0,008</math>. Выявлено достоверное различие пятилетней выживаемости среди подтипов классификация Lauren. Интерстициальный тип - 30,7%, Диффузный тип - 25,9%, Смешанный тип - 19,5%, <math>p=0,047</math>.</p> <p>2. В поперечном исследовании: Диффузный тип составил 61% и выявлен при запущенных формах РЖ, тогда как интерстициальный тип составил 39%, при общей низкой 5-летней выживаемости, составившей 19%. Высокий индекс <math>Ki67&gt;50\%</math> связан с низкой дифференцировкой опухоли (<math>p=0,005</math>), Her2+ с лимфогенным метастазированием (<math>p=0,027</math>). Биомаркер BCL2 не взаимосвязан с клинико-патологической характеристикой РЖ. При BCL2+ выявлена высокая 1-годовая выживаемость (61%), в отличие BCL2- которая составила 30%. Наилучшая 5-летняя выживаемость среди всех биомаркеров отмечается при BCL2 положительных пациентов - 25,4% (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>При индексе <math>Ki67&lt;50\%/BCL2+</math> риск быстрого наступления неблагоприятного исхода ниже на 74% по сравнению с <math>Ki67&gt;50\%/BCL2-</math> (<math>p=0,0002</math>).</p> <p>3. В пилотном исследовании: после гастроэктомии с лимфодиссекцией в объеме Д2, при сравнении количественных показателей параметров двухнитевых разрывов ДНК в лимфоцитах (<math>\gamma H2AX</math>), отмечается положительная обратно пропорциональная связь с количеством разрывов и иммунореактивностью BCL2, <math>r=-0,504</math> (<math>p=0,003</math>). Тогда как 53BP1 (репарация) в параметре «количество репарации на клетку» положительно коррелирует с BCL2, <math>r=0,280</math> (<math>p=0,029</math>). После комбинированного лечения отмечается увеличение репарационной активности двух нитевых разрывов ДНК (53BP1) с BCL2+ пациентов, <math>r=0,263</math> (<math>p=0,04</math>). Самая высокая однолетняя выживаемость среди всех биомаркеров при BCL2+ 51,5% (<math>p=0,019</math>).</p> <p>Каждое положение, выносимое на защиту доказано результатами исследований, не</p>
--	--	---	--

			является тривиальными, имеет широкий уровень практического применения и предоставлено в собственных публикациях.
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». Большое внимание уделено описанию методологии комбинированного дизайна. Диссертационная работа проведена с использованием соответствующего дизайна для каждой задачи с применением критерий включений, исключений и статистического анализа результатов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий; <u>1)да</u> 2)нет	Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Статистический анализ проводился с помощью несколько программных обеспечения. При описании ретроспективного когортного исследования: Расчёты проводились в Statistica.10 (Dell Technologies, Round Rock, Texas, США), по программе SPSS.v.25. Для всех тестов двусторонняя ошибка типа I $p=0,05$ при 95% доверительном интервале (ДИ) считалась статистически значимой. Грубый (rough) показатель заболеваемости РЖ (на 100 000 человек) вычислен общепринятыми статистическими методами. Тренды заболеваемости определены методом наименьших квадратов. Среднегодовой темп прироста ( $T_{пр}$ ), процентные изменения оценивались методом линейного регрессионного анализа, включая прогностический индекс на 2019-2020 годы. Изменения в показателях заболеваемости были представлены в качестве сводного показателя тенденции за фиксированный период времени и выражены в виде средних ежегодных изменений в процентах (Annual Percent Change). Для поперечного исследования: Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение; медиана (межквартильный диапазон) и категориальные переменные в виде количества (в процентах), с расчётом 95% доверительного интервала. Клинико-патологические факторы в разных подгруппах по комбинированной

			<p>экспрессии BCL2, Ki-67% Her2 сравнивали с использованием непараметрического критерия <math>\chi^2</math>.</p> <p>Анализ выживаемости определялся методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier analysis). Были построены кривые выживаемости Каплана–Мейера, стратифицированные по экспрессии маркеров, и с помощью лонгрангового критерия были изучены прогностические различия между группами. Лонгранговый (Longrank) критерий способен определять межгрупповые различия. Использовано Унивариантный (Univariable analysis) и Мультивариантный анализы (Multivariable analysis) регрессии пропорциональных рисков Кокса. Результаты были статистически значимым при значении <math>p &lt; 0,05</math>. Данные анализировались с использованием статистического программного обеспечения R (<a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a>).</p> <p>Для пилотного исследования:  Для показателей, характеризующих качественные признаки, указаны абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для проверки двух не связанных групп использовано критерий Мани Уитни. (Контрольная группа условно здоровых №30, основная группа пациентов впервые выявленные с верифицированным диагнозом РЖ №30). Для определения порогового значения двухнитевых разрывов ДНК ROC анализ, с чувствительности и специфичности PPV (<a href="https://www.medcalc.org/">https://www.medcalc.org/</a>).</p> <p>Для проверки нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах использовали критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Использован дисперсионный анализа Фридмана с применением коэффициента конкардации Кендала (Непараметрическая Anova).</p> <p>Для определения существования связей между качественным ранговым параметром и количественными параметрами коэффициент корреляции Тау Кендалла.</p> <p>Для определения существования связей между качественными параметрами и количественными параметрами использован непараметрический критерий Wald-Wolfowitz.</p> <p>Показатели одногодичной выживаемости</p>
--	--	--	--



			<p>оценивались с помощью: Анализа Каплана-Мейера с определением различий между группами с применением лонгрангового критерия, с 95% доверительными интервалами.</p> <p>Для выявления как фактор влияния на выживаемость в количественных параметрах использован многофакторный смешанный анализ пропорциональных рисков Кокса (Proportional hazard mixed Cox model).</p> <p>Данные анализировались с использованием статистического программного обеспечения R (v.4.1.0., Вена, Австрия). (<a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a>).</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) <u>да</u>; 2) <u>нет</u></p>	<p>Основные положения и выводы доказаны статистически значимыми результатами, ретроспективного когортного, поперечного обсервационного и пилотным исследованиями.</p> <p>Основные положения и выводы диссертационной работы апробированы на международных научных конференциях.</p> <p>Результаты и выводы ретроспективного когортного исследования опубликованным, в журнале Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, на сегодняшний день имеет цитирование зарубежными исследователями.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично <u>Подтверждены/не</u> подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>В диссертационной работе использованы актуальные и достоверные материалы из 339 источников отечественной и зарубежной литературы.</p>
		<p>8.5 <u>Использованные</u> источники литературы <u>достаточны/не</u> достаточны для литературного обзора</p>	<p>Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора.</p>

9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1)да;</u> <u>2)нет</u>	Теоретическое значение научной работы не вызывает сомнения, результаты которой могут быть использованы в учебном процессе, по направлению онкологии, гистологии, молекулярно генетической биологии.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1)да;</u> <u>2)нет</u>	Диссертационная работа Туляевой А.Б., касается актуальной проблемы современной медицины, в частности раскрывает биологию, патогенез рака желудка. Результаты исследования могут быть использованы в здравоохранении в практической деятельности специалистов в области онкологии, онкоморфологии, онкогенетики.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: <u>1)полностью новые;</u> <u>2)частично новые (новыми являются 25-75%);</u> <u>3) не новые (новыми являются менее 25%)</u>	Практические рекомендации, предложенные автором по использованию классификации Лаурен, клеточных и молекулярных биомаркеров с диагностической ценностью позволит, повысить тактику ведения и лечение пациентов с РЖ.
10	Качество написания и оформления	Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> <u>2)среднее;</u> <u>3)ниже среднего;</u> <u>4)низкое.</u>	Диссертация состоит из введения, обзор литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных литературных источников. Материалы диссертации изложены в логической последовательности и документированы статистическими данными и микрофотографиями. По содержанию диссертации имеются следующие замечания и рекомендации: - в тексте диссертации имеются неудачно сформулированные предложения и орфографические ошибки; - для будущих исследований хотелось бы внести предложения о том что параллельное исследование $\gamma$ H2AX, 53BP1 с патоморфозом опухоли укрепило бы при подборе лечения опухолей желудка. Однако, перечисленные замечания не имеют

			<p>принципиального значения. Они не касаются актуальности темы исследования, логики и методологии диссертации, научной новизны и практической значимости, а также положений и выводов, выносимых на защиту и, носят, в основном рекомендательный характер.</p> <p>В месте тем по мере ознакомления с материалами диссертации, возникли следующие вопросы к соискателю:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проводили ли вы унивариатный и мультивариатный анализ индекса Ki67/Her2, Her/Bcl2?</li> <li>2. Исследовали ли вы биомаркеры <math>\gamma</math>H2AX, 53BP1 с корреляционной связью классификации Лоурен?</li> </ol> <p>Следовательно, диссертация Туляевой А.Б. на тему «Эпидемиологические особенности рака желудка, во взаимосвязи с показателями биомаркеров и репарационной активностью двухнитевых разрывов ДНК» 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 а присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 «Медицина», и ее автор Туляева Анар алкашевна заслуживает присвоение искомой степени.</p>
--	--	--	---

**Рецензент:**

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

