

### Письменный отзыв

Официального рецензента, заведующая кафедрой клинической онкологии и ядерной медицины имени Д.Р. Мусинова, НАО

«Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан,  
PhD, ассоциированный профессор Пақ Ж.А. на диссертационную работу

Айтмағамбетовой Маржан Айтғынбековны на тему:

«Эпидемиология, генотипирование рака молочной железы и оценка ответа на химиотерапию методом мониторинга двух-цепочечных разрывов ДНК ( $\gamma$ -H2AX) в лимфоцитах»  
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	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». Диссертация выполнена в рамках финансируемой проектов: 1. «Сравнительная экспериментально-клиническая оценка и методы коррекции осложнений, вызванных химиотерапией неопластических процессов молочных желез, ассоциированных с мутациями генов BRCA1, BRCA2 (экспериментально-клиническое исследование» (Номер государственности №: 0118PK01065, руководитель – Жексенова А.Н., ЗКМУ им.М.Оспанова), МОН РК, 2018-2020 гг. 2. «Новые молекулярно-генетические способы диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний» (Номер государственности 0117PK00036, руководитель - Рамазанова В. А., КазНМУ им. Асфендиярова), МОН РК, 2019 г. 3. Внутривзрывской грант НТТИ «Роль микроэлементного статуса, поврежденный ДНК в развитии онкопатологии (на примере Актобинской области)» руководитель - Батырова Г. А., ЗКМУ им.М.Оспанова 2020 г. Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова.

	<p>Государственной программы (указать название программы) 3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	
2.	<p>Важность для науки</p> <p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта / не раскрыта</p>	<p>Важность диссертационного исследования обоснована актуальной проблемой – РМЖ по заболеваемости и смертности стоит на первом месте в мире. Работа вносит определенный вклад в науку, SNP полиморфизмов ассоциированных с риском развития РМЖ, решения вопросов поиска биомаркеров (который может служить ранним индикатором рака) двуххромосомных разрывов ДНК у-N2AX в лимфоцитах. Результаты работы, в дальнейшем позволят разрабатывать стратегию ведения пациентов, направленную на диагностику и лечение при раке молочной железы.</p> <p>Полученные данные вносят теоретический и практический весомый вклад в развитие медицины, в частности онкологических процессов молочной железы.</p>
3.	<p>Принцип самостоятельности</p> <p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1)Высокий; 2)Средний; 3)Низкий; 4)Самостоятельности нет;</p>	<p>Айтмагамбетова М.А. непосредственно принимала участие во всех этапах исследования в рамках выполнения диссертационной работы. Самостоятельно проанализированы показатели заболеваемости рака молочной железы, разработан дизайн и протокол исследования, ведение пациентов, сбор биологического материала (образцы крови), составлена база данных для каждого этапа, интерпретация результатов, статистическая обработка данных. Полученные данные позволили автору сформулировать выводы и разработать практические рекомендации.</p>
4.	<p>Принцип внутреннего единства</p> <p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p>	<p>Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым раком у женщин и занимает второе место среди причин смертности. Данные литературы показали, что прошлые и текущие исследования имеют огромное значение для улучшения</p>



	<p>1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Клинических результатов при раке молочной железы. Это объясняется прогрессом, достигнутым в области скрининга, диагностики и терапевтических стратегий, используемых при лечении рака молочной железы (Mohammed Fahad Ullah, 2019; Jaf El Magri, Sheha Rhadke, 2022) и указывает на необходимость проведения исследования по изучению генетических полиморфизмов ассоциированных с РМЖ, а также ранних и независимых методов контроля эффективности химиотерапии.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>Диссертационная работа представляет собой завершённый труд, содержание которого отражает процесс научного поиска. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Результаты собственных исследований изложены последовательно, основаны на данных, полученных из проведенных генетических исследований и определения очагов двуцепочечных разрывов ДНК на автоматизированной системе «Акклидес», характеризующих особенности рака молочной железы.</p>
	<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>Докторантом поставлена цель изучить эпидемиологию рака молочной железы, полиморфизм генов, ассоциированных с раком молочной железы, и определить ценность мониторинга очагов <math>\gamma</math>-H2AX, как возможного биомаркера в ответ на проведение химиотерапии. Для выполнения поставленной цели определены конкретные задачи исследования:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Провести анализ заболеваемости рака молочной железы в Актобинской области за 2014-2018 гг. и 2022 г.</li> <li>2. Исследовать полиморфизмы генов BRCA 1, BRCA 2 у больных раком молочной железы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и определить однонуклеотидные полиморфизмы генов, ассоциированных с риском развития рака молочной железы, методом Next Generation Sequencing (NGS) секвенирования с биоинформационным анализом.</li> <li>3. Провести пилотное исследование оценки ответа на химиотерапию у больных раком молочной железы путем мониторинга двуцепочечных разрывов ДНК в лимфоцитах (<math>\gamma</math>-H2AX).</li> </ol>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p>	<p>Полученные результаты соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Все разделы и положения диссертации характеризуются внутренним единством и логически взаимосвязаны. Диссертационная работа характеризуется последовательностью, обоснованным выбором материала и методов исследования и</p>

	<p>1) полностью взаимосвязаны; 2) Взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>статистических инструментов для анализа результатов. Полученные результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов.</p>	<p>В диссертационной работе имеется критический анализ литературных данных и полученных собственных результатов исследования. В работе приведены научно обоснованные и достоверные результаты, полученные на основе статистического анализа. Разработанные диссертантом диагностические критерии прогнозирования ранних признаков геномной нестабильности, включающие результаты мониторинга повреждения двуцепочечных разрывов ДНК, могут быть использованы для выявления онкопроцесса.</p>
<p>5. Принципы научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%) 3) новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Основные результаты диссертационного исследования обладают достаточной степенью научной новизны: 1. Впервые проведен генетический анализ мутации генов BRCA1 (мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAАА, 3875delGTCT, 300T&gt;G (C&gt;G61Gly), 2080delA), BRCA2 (мутация 6174delT) методом ПЦР и секвенирование 113 кандидатных генов с использованием технологий NGS секвенирования (Next generation sequencing, Illumina), молекулярно-генетическое генотипирование с применением технологий чип-систем, биоинформационный анализ у казашек с РМЖ в Актобинской области. 2. Проведено пилотное исследование очагов γ-H2AX как биомаркера ответа на химиотерапию РМЖ путем мониторинга двуцепочечных разрывов ДНК в</p>

	<p>5.2. Выводы диссертации являются новыми?  1) Полностью новые;  2) Частично новые (новыми являются 25-75%)  3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>лимфоцитах с помощью системы Akkides (MEDPAN, Германия), состоящей из флюоресцентного анализатора и программного обеспечения AKKIDES Nuk.</p> <p>Выводы, полученные в результате проведенного 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) Частично новые (новыми являются 25-75%)  3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Разработанные диагностические критерии на основе диссертационного исследования являются новыми и обоснованными.</p> <p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения не предусмотрены в рамках настоящего диссертационного исследования ввиду его характера и содержания.</p>	
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны, /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research)</p>	<p>Диссертационная работа имеет свою завершенность, научный анализ проведен с использованием соответствующих методов и критериев. Автором четко сформулированы 3 вывода, обоснование которых представлено на достаточно высоком уровне, и их достоверность не вызывает сомнений:</p> <p>1. Анализ динамики впервые выявленных случаев и общей заболеваемости РМЖ показали рост заболеваемости <math>R^2=0,3955</math> (<math>p&lt;0,021</math>) и <math>R^2=0,9188</math> (<math>p&lt;0,001</math>) соответственно. Прогнозируемое количество впервые выявленных случаев РМЖ в</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><u>1) доказано;</u></p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p>	<p>2025 году составит 218 случаев. Прогнозируемая общая заболеваемость в 2025 году вырастет до 1766 заболевших.</p> <p>2. В Актобинской области полиморфизм гена BRCA1 (53821nsC) выявлен в 0,72% и 300T&gt;G (Cys61 Gly) в 0,36% женщин с раком молочной железы по методу ППР.</p> <p>При NGS секвенировании выявлены 6 статистически значимых полиморфизма генов ATM (rs1800057), RARG (rs2229774), BRCA2 (rs11571833), MАР3К1 (rs889312), FGFR2 (rs2981582), BRP1 (Rs137852985) ассоциированных с высоким риском развития рака молочной железы у казашек Актобинской области.</p> <p>3. Выявленные статистически значимые изменения показателей по каналам разрывов ПТС и репарации АРС очагов γН2АХ в лимфоцитах у женщин с раком молочной железы и доброкачественными заболеваниями позволяют использовать очаги γН2АХ в качестве диагностического маркера для выявления рака молочной железы. Прогностическая модель оценки анализа очагов γ-Н2АХ в качестве маркера диагностики РМЖ показала «хорошее» и «среднее» качество прогноза для показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» по каналам разрывов ПТС (0,70) и репарации АРС (0,69).</p> <p>Статистически значимые результаты позволяют использовать анализ очагов γ-Н2АХ в лимфоцитах пациенток рака молочной железы в качестве возможного раннего индикатора оценки эффективности химиотерапии.</p> <p>Основные положения, выносимые на защиту:</p> <p>1. Анализ динамики впервые выявленных случаев и общей заболеваемости РМЖ показал рост заболеваемости <math>R^2=0,3955</math> (<math>p&lt;0,021</math>) и <math>R^2=0,9188</math> (<math>p&lt;0,001</math>) соответственно. Прогнозируемое количество впервые выявленных случаев РМЖ в 2025 году составит 218 случаев. Прогнозируемая общая заболеваемость в 2025 году вырастет до 1766 заболевших.</p> <p>7.1 Доказано ли положение;</p> <p><u>1) доказано;</u></p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да</p>
----	--	--	---

	<p>1) да 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий 2) средний 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да 2) нет</p>	<p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий 2) средний 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да 2) нет</p> <p>2. В Актобинской области полиморфизм гена BRCA1 (5382insC) выявлен в 0,72% и 300T&gt;G (Cys61Gly) в 0,36% женщин с раком молочной железы по методу ПЦР.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Выявлены 7 рисков статистически значимых полиморфизмов, входящих в каталог GWAS и ассоциированных с риском развития РМЖ: RARG (Rs2229774), FGFR2 (Rs2981582), ATM (Rs1800057), MАРЗК1 (Rs889312), BRCA2 (Rs11571833), FGFR2 (Rs7895676), FGFR2 (Rs1219648).</li> <li>Выявлена высокая генотипическая связь (генотип-фенотип) между 5 однонуклеотидными полиморфизмами и риском развития РМЖ по пяти генетическим моделям: rs2981582 гена FGFR2, rs2229774 гена RARG, rs889312 гена MАРЗК1, rs137852985 гена BRP1, rs137852576 гена AR.</li> <li>Определены ТОП – 32 прогностических фактора риска развития РМЖ с повышением уровней рисков от 69,7% до 90,6%, из которых наиболее важными являются: «Rs137852985 (BRP1)», «Rs2229774 (RARG)» и «Rs2981582 (FGFR2)».</li> <li>Создана прогностическая модель риска развития РМЖ с высоким уровнем качества модели (0,88) и оценкой риска 95% при сочетании полиморфизмов, входящих в каталог GWAS: «Rs2229774 (RARG)», «Rs889312 (MАРЗК1)» и показателя «Возраст, лет &lt;54,0».</li> </ul> <p>7.1 Доказано ли положение: 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано;</p>
--	--	---

8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии достоверно подробно описана 1) да; 2) нет</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий 2) средний 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да 2) нет</p> <p>3. Выявленные статистически значимые изменения показателей по каналам разрывов ГТГС и репарации АРС очагов γН2АХ в лимфоцитах у женщин с раком молочной железы и доброкачественными заболеваниями позволяют использовать очаги γН2АХ в качестве диагностического маркера для выявления рака молочной железы. Прогностическая модель оценки анализа очагов γ-Н2АХ в качестве маркера диагностики РМЖ показала «хорошее» и «среднее» качество прогноза для показателя «Среднее значение интенсивности для всех очагов» по каналам разрывов ГТГС (0,70) и репарации АРС (0,69).</p> <p>Статистически значимые результаты позволяют использовать анализ очагов γ-Н2АХ в лимфоцитах папилеток рака молочной железы в качестве возможного раннего индикатора оценки эффективности химиотерапии.</p> <p>Выбор методологии диссертационного исследования обоснован. Диссертационная работа проведена с использованием соответствующего дизайна для каждой задачи с применением критерий включения, исключения и статистического анализа результатов.</p> <p>По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи – в изданиях Scopus – 2 статьи – в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 6 – тезисов в сборниках международной конференции (в том числе зарубежных) - 3 и индексирuемых на базе Scopus – 2, на базе Web of Science – 1).</p>
----	--	--



		<p>Получены 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.</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>1) да 2) нет</p>	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке.</p> <p>Достоинством работы является иллюстративность оформления диссертационной работы в виде таблиц, рисунков, подтверждающих статистическую обработку результатов с помощью современных статистических методов исследования таких как, расчет равновесия Харди – Вайнберга, логистическая регрессия с применением поправки Бонферрони для значений p при множественном сравнении, с помощью непараметрического метода Манна-Уитни, с использованием метода Хи-квадрат Пирсона, непараметрического метода Уилкоксона, непараметрического критерия Фридмана.</p> <p>Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.</p>
	<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по</p>	<p>Диссертация носит прикладной клинический характер. Основные положения диссертационной работы, теоретические выводы, выявленные закономерности и взаимосвязи основаны на результатах клинико-лабораторных обследований и доказаны в условиях клинического исследования.</p>

	<p>Педагогическим наукам Резюме Доклады на основе педагогического эксперимента)</p> <p>1) Да: 2) Нет</p>	
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены /частично</p> <p>Подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Важные утверждения подтверждены ссылками по факту сопоставления полученных результатов с данными на достоверные научные источники.</p>
	<p>8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Список использованной литературы содержит 248 наименований. В диссертационной работе проведен критический анализ состояния проблемы диагностики рака молочной железы по данным отечественной и зарубежной литературы.</p>
<p>9. Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) Да: 2) Нет</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных</p>	<p>Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнений, результаты в целом расширили представление о роли SNP полиморфизмов в канцерогенезе РМЖ.</p> <p>Диссертационная работа Айгмагамбетовой М.А. содержит практическую направленность с перспективной использованием данных исследований у пациентов с РМЖ. Резюме исследования могут быть использованы в практической деятельности специалистов в области онкологии, генетики.</p>

	<p>результатов на практике:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Практические рекомендации, предложенные автором позволяют идентифицировать полиморфизмы генов ассоциированных с риском развития РМЖ и направлять усилия на выявление генетического профиля рака молочной железы, внедрение неинвазивного метода контроля за химиотерапии – мониторинг анализа очагов γ-N2AX (focilit пепсн- среднее значение интенсивности для всех очагов) у больных раком молочной железы как части персонализированного подхода.</p>
<p>10.</p>	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Диссертация состоит из введения, обзора 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.</p> <p>По содержанию диссертации имеются следующие замечания и рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- в тексте диссертации имеются некорректно сформулированные предложения и орфографические ошибки;</li> <li>- в использованной литературе встречаются старые источники. Некоторые из них необходимо заменить актуальной литературой, учитывая тенденции времени.</li> </ul> <p>Однако, перечисленные замечания не имеют принципиального значения. Они не касаются актуальности темы исследования, логики и методологии диссертации, научной новизны и практической значимости, а так же положений и выводов, выносимых на защиту и, носят, в основном рекомендательный характер.</p> <p>Таким образом, диссертация Айтмагамбетовой М.А. на тему «Эпидемиология, генотипирование рака молочной железы и оценка ответа на химиотерапию методом мониторинга двухлоропеченчных разрывов ДНК (γ-N2AX) в лимфоцитах» выполнено автором самостоятельно, является законченным исследовательским трудом, имеет важное научное и клиническое значение. В заключение были представлены научно обоснованные выводы, которые соответствовали поставленным задачам.</p>



		Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина», и ее автор Айтамамбетова Маржан Алтынбековна заслуживает присвоение искомой степени.
--	--	---

**Рецензент:**

Заведующая кафедрой клинической онкологии и ядерной медицины имени профессора Д.Р. Мусинова  
НАО «Медицинский университет Семей»  
PhD, Ассоциированный профессор

Д.А. Пак

