ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Рашовой Мадины Ганикызы на тему «Эффективность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита *in vivo*», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 - 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, 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).	Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования МОН РК №AR19678427 «Исследование взаимодействия биокомпозита на основе наноцеллюлозы в модели костного дефекта трубчатой кости в эксперименте *in vivo*» в НАО Карагандинском медицинском университете. Диссертационное исследование полностью соответствует приоритетным направлениям медицинской науки Республики Казахстан, относится к направлению «Наука о жизни и здоровье».
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Диссертация вносит существенный вклад в развитие экспериментальной травматологии и ортопедии, а также в разработку инновационных биоматериалов для направленной регенерации костной ткани. Актуальность темы обусловлена медицинской и социально-экономической необходимостью внедрения безопасных

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			материалов для локальной пластики костных дефектов. На защиту выносится наиболее значимый результат работы: экспериментальное доказательство безопасности и перспективности использования наноцеллюлозного биокомпозита в комплексной терапии хронического остеомиелита. Эффективность данного метода лечения подтверждена результатами клинико-лабораторных, гистологических и микробиологических исследований. Научная ценность и практическая значимость исследования раскрыты полно, достоверно и аргументированно.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности диссертанта является высоким. Автором сформулированы цель, задачи, выводы исследования, подобраны методы исследования, разработан дизайн исследования, проведён анализ отечественной и зарубежной литературы (глубина до 10 лет). Автором выполнены экспериментальные исследования на лабораторных животных с дальнейшим наблюдением и исследованием различного направления. Систематизация, анализ и оформление результатов исследования выполнены соискателем самостоятельно.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования обоснована. Связано это с тем, что остеомиелит в 20-30 % случаев имеет рецидивы даже после успешного лечения. Болезнь приводит к инвалидности пациентов, следовательно, имеет высокую медико-социальную значимость. Автором предложено альтернативное лечение с локальным применением безопасных и эффективных материалов.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. В обзоре литературы описана микробная этиология остеомиелита; преобладание штамма *S. aureus* в развитии хронического остеомиелита как этиологического фактора; современные технологии стимуляции репаративного остеогенеза; использование наноцеллюлозы в тканевой инженерии. Методы исследования подобраны в соответствии с целью и вытекающими из неё задачами:

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			гематологические, гистологические, микробиологические. В исследовательской части представлены результаты оценки токсичности, антимикробной активности, микробиологического мониторинга, ремоделирования биокомпозита и высвобождения гентамицина *in vivo*. Структура и содержание диссертации последовательно и полно раскрывают заявленную тему.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи исследования полностью соответствуют теме диссертации, подчинены единой логике, логически определяют основные этапы и последовательность дальнейшего поиска от теоретического анализа к практическим выводам.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Структура диссертации отличается строгой логической последовательностью: все её разделы и положения взаимосвязаны и вытекают одно из другого. Анализ современной литературы обосновывает выбор *S. aureus* в качестве целевого патогена и наноцеллюлозы как основы для биоматериала. Раздел «Материалы и методы» описывает дизайн, этапы и методы эксперимента, а практические результаты последовательно подтверждают безопасность, антимикробные свойства и терапевтическую эффективность разработанного биокомпозита при лечении хронического остеомиелита.
		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;	Автор сопоставил свои выводы с актуальной научной литературой и экспериментами, проводя их критический анализ. В результате было обосновано лечение хронического остеомиелита с помощью биокомпозита из наноцеллюлозы и антибиотика. Биокомпозит на основе наноцеллюлозы является нетоксичным материалом при имплантации в костную ткань *in vivo*. Данный метод лечения обеспечивает значительный антимикробный эффект, и его функция запускает процессы заживления костей.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научные положения и выводы диссертации обладают очевидным приоритетом и высокой степенью новизны. Впервые дана оценка общей токсичности биокомпозита на основе наноцеллюлозы. Впервые изучена гистологическая характеристика регенерации костного дефекта при применении биокомпозита на основе нанофибриллярной наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита. Впервые оценена возможность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы в качестве локального транспорта антибиотика (гентамицина) в очаг хронического остеомиелита.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются научно обоснованными, новыми, вытекающими из результатов собственного исследования. Установлена общая безопасность биокомпозита на основе наноцеллюлозы, что подтверждено гистологически и статистически ($p>0,05$). Гистологическая картина регенерации в модели хронического остеомиелита показала, что применение комплекса на основе наноцеллюлозы снижает лейкоцитарную инфильтрацию в 2,0 раза ($p = 0,0008288$), также отмечается активное восстановление костной пластинки в 2,0 раза в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002271$). Биокомпозит (наноцеллюлоза с антибиотиком) проявил эффективную антибактериальную активность in *vitro* и обеспечил пролонгированное высвобождение гентамицина *in vivo* для дальнейшего эффективного лечения. Полученные выводы отражают результаты исследования и соответствуют цели и поставленным задачам диссертации.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		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%).	Разработанные в диссертационной работе решения являются новыми и научно обоснованными. В рамках исследования разработан и обоснован способ лечения хронического остеомиелита на основе биокомпозита биологического и антибактериального характера. Автором получены 5 патентов и 4 свидетельства о государственной регистрации прав на объекты, охраняемые авторским правом, оформлены 3 акта внедрения. Результаты исследования внедрены в образовательный процесс при подготовке студентов медицинских вузов по дисциплинам «Микробиология», «Травматология и ортопедия». Полученные данные о микроорганизмах имеют значение для микробиологии и пополнят сведения о них.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Все основные выводы диссертации основаны на весомых научных доказательствах. В исследовании использованы экспериментальные модели на лабораторных животных с созданием картины остеомиелита. В результате изучены клинические симптомы, анализы и рентгенологические изменения, морфологическое исследование тканей. Дана оценка антимикробной активности биокомпозита. Полученные результаты статистически достоверны. Выводы соответствуют цели, задачам, полученным результатам и не выходят за пределы результатов собственного исследования.
7.	Основные положения, выносимые на защиту (необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности)	7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да;	Основные положения, выносимые на защиту, следует оценить как доказанные, поскольку их обоснование строится на целостной исследовательской логике. Научные положения полностью доказаны комплексным подходом, включающим биохимические, поведенческие, клинико-гематологические, гистологические и микробиологические методы анализа. Экспериментально подтверждено, что имплантация наноцеллюлозы не вызывает выраженного общего токсического эффекта. Это свидетельствует о биосовместимости материала в рамках изученных параметров. Положения диссертационной работы не являются тривиальными, поскольку имеют научно-обоснованное доказательство

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	положительного влияния биокомпозита на процессы репаративной регенерации костной ткани при хроническом остеомиелите. Существенным является то, что автор подтверждает представленные положения различными методами исследования. Положения, представленные в диссертационной работе, следует признать новыми, поскольку предложено эффективное применение биокомпозита на основе наноцеллюлозы и антибиотика гентамицина, также эффективно использование биокомпозита в качестве транспорта антибиотика в очаг хронического остеомиелита. Совокупность указанных результатов формирует самостоятельный научный вклад диссертанта в лечение остеомиелита. Уровень применения широкий, так как результаты имеют значение не только для медицины, но и для науки и образования. Основные положения диссертационного исследования отражены в опубликованных научных трудах и патентах автора. Положения имеют научную и практическую значимость и соответствуют представленным результатам исследования.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.	Выбор методологии является обоснованным, в соответствии с целями и задачами.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий. В работе использованы клинико-инструментальные, гематологические, гистологические и микробиологические методы на основе современного оборудования и методов. Микробиологические исследования проведены на основе коллекционных тест-штаммов микроорганизмов из Американской коллекции культур микроорганизмов (ATCC). Для сравнения двух независимых выборок применен критерий Манна–Уитни, для качественных данных — точный критерий Фишера. Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica.
		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.	Предложенные теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием.
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Основные положения работы подтверждены ссылками на актуальные, современные отечественные и зарубежные источники.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.	Список литературы включает 155 источников и является достаточным для формирования теоретической базы исследования и сопоставления собственных результатов с данными других авторов.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.	Диссертационная работа имеет теоретическое значение, поскольку пополняет информацию по лечению хронического остеомиелита наноцеллюлозой. Также пополняет информацию о микроорганизмах.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	Практическая значимость работы определяется внедрением данного метода в лечение остеомиелита.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Практические предложения авторов являются новой, разработанной методикой биокомпозита для поверхностного лечения дефектов костей и хронического остеомиелита, подтвержденной экспериментально. Тесты доказали безопасность материала, его антимикробное действие и стимулирующий регенеративный эффект. Новизна и прикладная ценность работ подтверждаются полученными патентами и свидетельствами о регистрации интеллектуальной собственности.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма оценивается как высокое. Диссертационная работа изложена в академическом стиле, структурирована, логично оформлена, последовательно изложена и соответствует требованиям. Табличный, иллюстративный материал и список литературы информативен и соответствует содержанию работы.
11.	Замечания к диссертации	Принципиальных замечаний, снижающих ценность работы, нет.	
12.	Научный уровень статей докторанта по		Научный уровень статей высокий, подтверждается оригинальными результатами, оформленными 15 трудами, в том числе двумя

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
	теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи)		статьями, индексированными в базе данных Scopus, 4 публикациями, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан; 5 патентами, 3 актами внедрения.
13.	**Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)**	**Рецензируемая диссертация Рашовой Мадины Ганикызы на тему «Эффективность применения биокомпозита на основе наноцеллюлозы с антибиотиком в модели хронического остеомиелита *in vivo*», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD). На основании проведенного рецензирования рекомендую присудить Рашовой Мадине Ганикызы степень доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10100 «Медицина».**	

Официальный рецензент:
Ведущий научный сотрудник ТОО

«Научно-производственное предприятие «Инноватор»,

кандидат медицинских наук,

г. Астана, Республика Казахстан

Ануарбекова С. С.

Подпись Ануарбековой С.С. подтверждаю
Директор Исакова Д.М.