

Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу на соискание степени доктора философии (PhD)

Амановой Даны Ерлановны на тему «Влияние ревактуляризации мезентериального кровотока на транслочкацию кишечной микрофлоры (экспериментальное исследование)» по специальности 8D10100 - Медицина

№ п/п	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	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Исследования в сфере здоровья входят в число приоритетных направлений развития науки РК - Наука о жизни и здоровье.</p> <p>Согласно списку приоритетных направлений развития науки (Наука о жизни и здоровье), утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан</p> <p>Данное исследование является фрагментом темы НИР с грантовым финансированием МОН РК ИРН № AP05134304</p>
2	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее	Работа вносит заметный вклад в науку, а ее важность хорошо

		<p>важность хорошо раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Раскрыта. Содержание диссертационной работы в полной мере отражает актуальность изучения проблем остроого нарушения мезентериального кровотока, а также микробной транслокации, предложенные авторские методы моделирования мезентериальной ишемии вносит заметный вклад в экспериментальную хирургию, являются оригинальными, репрезентативными, этичными, расширяют фундаментальные основы изучения патофизиологических процессов.</p>
3	<p>Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; Самостоятельности нет</p>	<p>В цикле исследований явления транслокации бактерий из просвета кишечника в кровотоки и брюшную полость, изучение транслокации при мезентериальном тромбозе в эксперименте проведена самостоятельная работа диссертанта, выполненная на достаточном количестве экспериментальных животных</p>
4	<p>Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Тенденция роста пожилого контингента населения, высокая летальность при развитии синдрома мезентериальной ишемии, трудности прогнозирования, диагностики и большой процент осложнений обосновывают актуальность диссертации. Несмотря на низкий процент общей заболеваемости (от 0,09 до 0,2% всех экстренных обращений в отделения неотложной помощи), и то, что мезентериальная ишемия является редкой причиной абдоминального болевого синдрома, смертность при данной патологии остается достаточно высокой (от 50 до 80%). Патофизиологически нарушение эпителиального барьера в стенке кишечника приводит к транслокации кишечной микрофлоры и диссеминации ее в системном кровотоке и внутренних органах. Восстановление кровотока хирургическим путем - реваскуляризация кишечника, является одним из важнейших патофизиологических механизмов,</p>

			<p>угнетающим прогрессирующую гипоксию и приводящее к энлостоксемии во многих случаях, осложняющих течение заболеваний. Т.е. нежелательно рассматривать изучение феномена транслокации микрофлоры при брыжеечной ишемии в отрыве от изучения процессов реваскуляризации. При этом каскад реакций, возникающий в организме в ответ на транслокацию кишечной микрофлоры при реперфузии, не ограничивается пределами ЖКТ, поэтому комплексная оценка данного явления крайне актуальна и необходима.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u>; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>Содержание диссертации во всех разделах полностью отражает тему диссертации</p>	
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют темедиссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>Цель сформулирована четко, конкретно, задачи соответствуют темедиссертации и цели исследования, направлены на реализацию данной цели.</p>	
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы и положения диссертации полностью логически взаимосвязаны. Глубина изучения литературных данных в обзоре литературы не превышает 20 лет, превалирует количество зарубежных источников, также приведены актуальные данные изучения проблемы в Казахстане, в полной мере отражают суть проблемы, наличие научных вопросов в изучении микробной транслокации, современные тенденции в экспериментальном изучении механизмов мезентериальной ишемии и микробной</p>	

		<p>транслокации. Дизайн исследования, расчет объема выборки, методы исследования направлены на выполнение поставленных задач и достижение цели исследования, выбор статистических критериев отражает достоверность полученных результатов. Выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам.</p> <p>Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями.</p> <p>Критический анализ есть.</p> <p>1) Разработанная автором экспериментальная модель мезентериальной ишемии позволяет изучить патоморфологию процесса транслокации степени развития ишемии и реперфузии кишечной стенки. Технически модель позволяет соблюсти асептические условия, снижает вероятность развития осложнений. В представленном обзоре литературы проведен анализ ранее известных моделей, детально обсуждаются их технические недостатки и проблемы в осуществлении. Таким образом автором представлены убедительные доказательства эффективности разработанной модели, ее преимуществ перед ранее существующими, такие как асептичность, аодактильность, репрезентативность и контролируемость.</p> <p>2) Выбранные в качестве маркера транслокации флюоресцентные штаммы кишечной палочки, разработанная авторская методика введения маркера визуально описывают процесс транслокации и в будущем могут широко использоваться для различных научных целей. По данным литературы использование</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) критический анализ есть;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	

<p>флюоресцентных штаммов E.Coli для изучения процессов ишемии и реперфузии использованы в редких случаях, комплексная оценка в совокупности с данными других биомаркеров ранее не проводилась. Данные утверждения подкреплены проведенным микробиологическим исследованием органов и тканей, в которых обнаружены штаммы маркерного микроорганизма.</p> <p>3) Изучение характера взаимодействия маркеров ишемии и системного воспаления в эксперименте комплексно подтверждает роль микробной транслокации в патогенезе мезентериальной ишемии, что наглядно отражено в схеме, прилагаемой к диссертации.</p>		
<p>Следует отметить высокий методический и научный уровень дизайна исследования: четко определенные тип и категория исследования, критерии включения и исключения пациентов, индикаторы эффективности хирургического лечения в обеих группах.</p> <p>Все научные результаты, полученные автором, базируются на значительном экспериментальном материале, обобщены применением современных высокоинформативных и достоверных лабораторных методов исследований. Все полученные количественные и качественные данные подвергнуты статистической обработке с расчетом статистической значимости различий в группах, с применением соответствующих статистических критериев.</p> <p>Научные результаты и положения являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны.</p> <p>Впервые разработанная авторская методика моделирования мезентериальной ишемии является</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	

аподактивной, атраватичной, репрезентативной и выгодно отражающей результаты проведенного исследования. По сравнению с ранее существующими методиками моделирования при данной модели снижается риск интра- и послеоперационных осложнений, увеличивается выживаемость животных. Впервые разработан и задокументирован метод введения маркерных штаммов. Метод является оригинальным, новым, доступным и позволяет достичь поставленной цели исследования. Впервые для детекции транслокации кишечной микрофлоры на оригинальной модели мезентериальной ишемии и реперфузии использованы флюоресцентные штаммы GFP E.Coli Впервые на экспериментальной модели мезентериальной ишемии с реперфузией произведены комплексное морфологическое исследование, оценка динамики уровней биомаркеров транслокации кишечной микрофлоры, системной воспалительной реакции организма и ишемии в их взаимосвязи Впервые разработана схема, отражающая роль транслокации кишечной микрофлоры в патогенезе развития осложненной экспериментальной острой мезентериальной ишемии и восстановления кровотока и методов ее верификации Все разработанные методики являются интеллектуальной собственностью, получены подтверждающие документы (свидетельства).

5	Принцип научной новизны	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (<u>новыми</u> являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертации являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны, логически обоснованы.</p>
6	Обоснованность основных выводов	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (<u>новыми</u> являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <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>Технические решения, как аподактивный метод моделирования тромбоза мезентеральных сосудов с обратной ишемией и реперфузией, введение взвеси микроорганизмов в желудочно-кишечный тракт крыс является новыми (получены свидетельства) и обоснованными;</p> <p>Автором четко сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам исследования, их достоверность подтверждена статистическими методами. Обоснование выводов проведено на высоком доказательном уровне.</p> <p><i>Вывод 1.</i> Сформулирован на основании проведенного экспериментального моделирования мезентеральной ишемии и реперфузии и патоморфологического исследования. Оценка эффективности модели проведена на достаточном количестве животных, выбранные статистические критерии отражают данное утверждение</p>

7	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдележности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; не доказано</p>	<p><u>Вывод 2.</u> Сформулирован на основании проведенного микробиологического исследования после введения взвеси флюоресцентных E.Coli, при котором установлена частота положительных посевов, количественное распределение бактерий в органах и тканях. Гематогенный путь диссеминации доказан исследованием печени и селезенки.</p> <p><u>Вывод 3.</u> Значимость L-лактата как маркера ишемии определена данными иммуноферментного анализа, также статистически доказано, что ферритин выступает в роли маркера воспаления.</p> <p><u>Вывод 4.</u> Основан на данных проведенного иммуноферментного анализа с дальнейшей статистической оценкой достоверности полученных результатов. Убедительно и логично доказано, что наиболее показательным маркером является LBP, в то время как РСТ и СРБ менее показательны. ИЛ-6 выполняет протнностическую функцию.</p> <p><u>Вывод 5.</u> Обоснован данными проведенного корреляционного анализа и определения взаимосвязи между изучаемыми явлениями (транслокацией и ишемией). Полученные результаты не противоречат логическим и научным данным, наглядно иллюстрированы в авторской схеме роли транслокации.</p> <p>7.1 Доказаны</p> <p>7.2 Не является тривиальными</p> <p>7.3 Новые</p> <p>7.4 Уровень для применения средний</p> <p>7.5 Доказаны в статье</p> <p>Положения диссертационного исследования доказаны проведенными исследованиями.</p> <p><u>Положение 1.</u> Доказано в статье, опубликованной в журнале уровня Q3 в БД Scopus и Clarivate, доложено</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>на двух международных конгрессах, опубликованы в виде тезисов в журналах, рецензируемых в БД Scirivante. <u>Положение 2.</u> Доказано в 2х статьях, опубликованных в рецензируемых журналах уровня Q3 БД Scopus и Scirivante.</p> <p><u>Положение 3.</u> Доказано в статье, опубликованной в журнале уровня Q3 из БД Scopus и Scirivante, доложены на европейском конгрессе хирургических исследований, результаты опубликованы в виде тезисов.</p> <p><u>Положение 4.</u> Доказано в двух статьях, опубликованных в журналах, индексируемых в БД Scopus и Scirivante и входят в перечень ККСОН.</p> <p><u>Положение 5.</u> Доказано в статьях, опубликованных в журналах, индексируемых БД Scopus и Scirivante, с ненулевым импакт-фактором.</p>
8	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет</p>	<p>Выбор методологии – обоснован. Методология описана достаточно подробно.</p> <p>В диссертационном исследовании использовались авторские и общеклинические (иммуноферментный анализ маркеров, микробиологическое исследование). Статистические методы достоверно доказывают результаты, логично использованы в выводах.</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>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием</p>

		1) да; 2) нет		
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу		Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу
		8.5 Исползованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора		Достаточны. Для литературного обзора использовано более 100 литературных источников, большинство из которых на английском языке, что говорит о международном интересе и актуальности проблемы, глубина поиска не превышает 20 лет Обзор литературы содержит подробный анализ известных исследований и акцентирован на нерешенных вопросах изучения мезентериальной ишемии и реперфузии, а также транслокации микрофлоры, из которого логично следует актуальность и значимость собственного диссертационного исследования.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет		Да Исследование носит фундаментальный характер, раскрывает механизмы патологических процессов, изученные показатели могут быть использованы для дальнейших клинических исследований на людях.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да;		Да Экспериментальные методики внедрены в учебный и научный процесс, опубликована монография, Полученные результаты исследования маркеров в сыворотке крови также могут быть экстраполированы в клиническую практику.

	2) нет		
	9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)		Полностью новые Предложенные экспериментальные методы являются новыми, прогностическое и клиническое значение изучения биомаркеров микробной транслокации актуально.
10.	Качество написания оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	высокое Диссертация написана в традиционном стиле: включает введение, обзор литературных данных, описание материалов и методов исследования, анализ собственных исследований из 2 глав, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список использованных 112 источников, при этом свыше 85% представлены публикациями последних 10-15 лет.

**К.м.н., доцент,
старший научный сотрудник
ННЦО имени академика Н.Д. Батпенова**



М.М. Махамбетчин