

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

**Маратқызы Мереке на тему «Морфофункциональная характеристика нейтрофильных внеклеточных ловушек при колоректальном раке» по специальности 6D110100 - 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>Тема исследования диссертанта соответствует одному из ключевых приоритетных направлений развития науки РК - приоритету «Наука о жизни и здоровье», утвержденному Высшей научно- технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.</p> <p>Диссертация работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы проектно-целевого финансирования № BR05236771 «Персонафицированный подход в управлении ряда значимых заболеваний». Данный научный проект был одобрен Национальным Научным Советом МЗ РК (03.02.2018) в рамках Конкурса на программно-целевое финансирование по научным, научно-техническим программам на 2018-2020 годы. Реализация данного проекта согласно п.3.10 Договора о совместной деятельности № 121 от 01.09.2017, заключенного между КГП «ООД» г. Караганды и РГП ПХВ «КГМУ» МЗ РК.</p>
2	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Работа вносит заметный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта. Содержание диссертационной работы в полной мере отражает актуальность изучения проблем диагностики колоректального рака, а именно о механизмах образования и морфофункциональную характеристику нейтрофильных внеклеточных ловушек при колоректальном раке. Тем самым вносит заметный вклад в изучении нейтрофильных внеклеточных ловушек, являются оригинальными,

			репрезентативными, этичными, расширяют фундаментальные основы изучения микроокружении опухоли.
3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; Самостоятельности нет	В исследовании диссертанта самостоятельно выполнен отбор больных, изготовлены в достаточном количестве мазки-отпечатки методом «Определение внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) в тканях опухоли при колоректальном раке» (Жумалиева В. А., Маратқызы М., Кабилдина Н. А., Сирота В. Б., 2020г.) с рассеченной по центру, периферии опухоли и здоровой ткани в послеоперационном материале на предметных стеклах, а так же проведено окрашивание и подсчет количества внеклеточных сетей ДНК.
4	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Неуклонный рост заболеваемости и смертности больных с колоректальным раком в мире и в Республике Казахстан, низкий показатель выявляемости в начальных стадиях, низкий процент продолжительности выживаемости, трудности прогнозирования обосновывают актуальность диссертации. Несмотря на совершенствование хирургической техники и химиотерапии, еще не преодолена болезнь полностью из-за метастазов. Опять-таки, появление более точных дополнительных факторов прогноза могло бы в значительной степени облегчить выбор наиболее целесообразной схемы терапии и усовершенствовать лечение конкретных пациентов с колоректальным раком, поэтому комплексная оценка данного явления крайне актуальна и необходима.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертации во всех разделах полностью отражает тему диссертации
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют;	Цель сформулирована четко, конкретно, задачи соответствуют теме диссертации и цели исследования, направлены на реализацию данной цели.

		3) не соответствуют	
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>полностью взаимосвязаны;</u></li> <li>2) взаимосвязь частичная;</li> <li>3) взаимосвязь отсутствует</li> </ol>	<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 микроокружении опухоли, современные представления нейтрофильных внеклеточных ловушек в онкогенезе. 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>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>критический анализ есть;</u></li> <li>2) анализ частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</li> </ol>	<p>Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Критический анализ проведен. В представленном обзоре литературы проведен анализ ранее известных научных работ в изучении нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), детально обсуждаются нехватки и недостаточность информации их применении в диагностике злокачественных новообразований. Автором представлены убедительные доказательства эффективности предложенного метода диагностики.</p>

5	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u></p> <p>3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u></p>	<p>Следует отметить высокий методический и научный уровень дизайна исследования: четко определенные тип и категория исследования, критерии включения и исключения пациентов. Все научные результаты, полученные автором, обоснованы 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. Научные результаты и положения являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны. Все разработанные методики являются интеллектуальной собственностью, получены подтверждающие документы (свидетельства). Во всех выше указанных научных исследованиях для определения количественного показателя НВЛ при злокачественном процессе, а так же описания его характеристики использовалась периферическая кровь пациента или плазма крови. В связи с этим, хочется подчеркнуть преимущество данной исследовательской работы, впервые используется ткань опухоли для определения роли НВЛ при колоректальном раке</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u></p> <p>3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u></p>	<p>Выводы диссертации являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны, логически обоснованы</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u></p> <p>3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u></p>	<p>Технические решения, определения нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и в ткани опухоли у больных с колоректальным раком являются новыми (получены свидетельства) и обоснованными</p>

6	Обоснованность основных выводов	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>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 определения количественного уровня нейтрофильных ловушек в крови до и после проводимого лечения больных колоректальным раком. Оценка количества нейтрофильных ловушек крови проведена на достаточном количестве больных, а так результаты отражают статистически значимое утверждение.</p> <p><i>Вывод 2.</i> Сформулирован на основании определения количественного уровня нейтрофильных ловушек в ткани опухолей больных колоректальным раком. Доказывается статистически достоверное различие выброса нейтрофильных ловушек в периферии, центре, здоровой ткани опухолей.</p> <p><i>Вывод 3.</i> Имеется значимое различие выброса в крови а так же в ткани опухоли в зависимости от стадии злокачественного процесса. Данное утверждение статистически доказано.</p> <p><i>Вывод 4.</i> Сформулирован на основании данных определения количественных влияния выброса нейтрофильных внеклеточных ловушек на продолжительность жизни. Результаты достоверно статистически доказаны, имеют прогностическую ценность.</p>
7	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>7.1 Доказаны 7.2 Не является тривиальными 7.3 Новые 7.4 Уровень для применения средний 7.5 Доказаны в статье</p> <p>Положения диссертационного исследования доказаны проведенными исследованиями.</p> <p><u>Положение 1.</u> Доказано в статьях, опубликованной журнале уровня Q3 в БД Scopus и Clarivate. Доложено на</p>

		<p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>международных конференциях, опубликованы в виде тезисов сборниках международных и республиканских конференции</p> <p><u>Положение 2</u> Доказано в статьях, опубликованной журнале уровня Q3 в БД Scopus и Clarivate. Доложено на международных конференциях, опубликованы в виде тезисов сборниках международных и республиканских конференции</p> <p><u>Положение 3.</u> Доказано в статьях, опубликованной журнале уровня Q3 в БД Scopus и Clarivate. Доложено на международных конференциях, опубликованы в виде тезисов сборниках международных и республиканских конференции</p>
8	<p>Принцип достоверности источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Выбор методологии – обоснован. Методология описана достаточно подробно.</p> <p>В диссертационном исследовании использовались авторские и общеклинические (морфологические, биохимические) методы исследований. 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>1) да;</p> <p>2) нет</p>		<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием</p>	
<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>		<p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	
<p>8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>		<p>Достаточны.</p> <p>Для литературного обзора использовано более 150 литературных источников, большинство из которых на английском языке, что говорит о международном интересе и актуальности проблемы, глубина поиска не превышает 20 лет</p>	

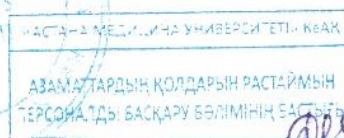
			изучения нейтрофильных внеклеточных ловушек при колоректальном раке , из которого логично следует актуальность и значимость собственного диссертационного исследования.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Да Исследование носит фундаментальный характер, Полученные результаты позволили сформулировать выводы о механизмах изменения содержания НВЛ крови и опухолевой ткани при колоректальном раке.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Да Результаты исследования позволяют расширить представление о роли НВЛ крови, опухоли и здоровой ткани вокруг опухоли в прогнозе и течении колоректального рака. Методы определения количества тканевых нейтрофильных внеклеточных ловушек для прогнозирования выживаемости внедрены в клиническую практику на базе КГП ООД г. Караганды, а так же в учебный и научный процесс НАО МУК.
		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 рекомендации по количественному определению нейтрофильных внеклеточных ловушек в тканях и в крови у больных с колоректальным раком являются новыми.
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 3 глав, заключение, выводы и приложения, а также список использованных 158 источников. при этом свыше 85% представлены публикациями последних 10-15 лет.

Официальный рецензент,  
проректор по научной работе НАО «Медицинский университет Астана», д.м.н.  
г. Нур-Султан, Республика Казахстан



*Handwritten signature of V.V. Koykov*

**В.В. Койков**



*Handwritten signature of the official reviewer*