

Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу на соискание степени доктора философии (PhD) Огизбаевой Алины Виталиевны на тему «Динамика маркеров бактериальной транслокации кишечной микрофлоры, как предиктор инфекционно-воспалительных осложнений в хирургии колоректального рака» 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 государственными программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u></p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной 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 входит в число приоритетных направлений развития науки РК - Наука о жизни и здоровье.</p> <p>Данное исследование является фрагментом двух научно-исследовательских работ с финансированием по гранту МОН РК ИРН АР08956335 «Детекция биомаркеров бактериальной транслокации в ранней диагностике инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с кишечной непроходимостью опухолевого генеза» и ИРН АР09260597 «Прогностическая значимость маркеров бактериальной транслокации в качестве предикторов инфекционно-воспалительных осложнений при острой механической кишечной непроходимости».</p>
2	Важность для науки	<p>Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо</u> раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Содержание диссертационной работы в полной мере отражает актуальность изучения надежных биомаркеров бактериальной транслокации в качестве предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с колоректальным раком. Важность изучения данного вопроса хорошо раскрыта. Предложенные авторские методики математической модели количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах с использованием технологии real-time ПЦР, а также методика определения риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у пациентов с колоректальным раком вносят</p>

3	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>заметный вклад в науку и клиническую хирургию, являются оригинальными и репрезентативными.</p> <p>Диссертантом самостоятельно проведены сбор, обработка и анализ материала, систематизация и описание результатов исследования, оформление научной работы в виде диссертации.</p> <p>Диссертант являлся ответственным исполнителем двух научно-исследовательских работ с финансированием по гранту МОН РК.</p>
4	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Отражает</u>; 2) Частично отражает; 3) Не отражает <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует 	<p>На сегодняшний день у пациентов с колоректальным раком остаются высокими показатели послеоперационных осложнений и летальности. Нарушения проницаемости кишечной стенки вследствие опухоли, а также кишечной непроходимости, вызывает усиленную транслокацию кишечных бактерий и их эндотоксинов в системный кровоток, вызывая системно-воспалительную реакцию организма с выработкой маркеров бактериальной транслокации. Определение надежных маркеров бактериальной транслокации в качестве предикторов неблагоприятных исходов у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, обосновывают актуальность диссертации.</p> <p>Содержание диссертации во всех разделах полностью отражает тему диссертации.</p> <p>Цель сформулирована четко, конкретно, задачи соответствуют теме исследования и направлены на реализацию данной цели.</p> <p>Все разделы и положения диссертации полностью логически взаимосвязаны. Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования. Глубина изучения большинства литературных данных не превышает 10 лет, превалирует количество зарубежных источников, но также приведены актуальные данные изучения проблемы в Республике Казахстан. Дизайн исследования, расчет объема выборки, методы исследования направлены на выполнение поставленных задач и достижение цели исследования, выбор статистических критериев отражает достоверность полученных результатов</p>

		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов 	<p>Выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов, соответствуют поставленным задачам и цели исследования.</p> <p>Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями в главе «Заключение».</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Разработанная автором математической модель количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах с использованием технологии real-time ПЦР позволяет определить микробную ДНК в широком диапазоне ее концентраций (КОЕ/мл от 10^2 до 10^8) и внедрена в научно-практическую деятельность ЛКП НИЦ НАО «МУК». 2) По установленным критическим значениям LBP и sCD14-ST автором разработана методика определения риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у пациентов с колоректальным раком. Данная методика внедрена в работу хирургических отделений 3-х стационаров г. Караганды.
5	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Разработана новая математическая модель количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах с использованием технологии real-time ПЦР.</p> <p>Впервые изучена динамика биомаркеров микробной транслокации (LBP и sCD14-ST) у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, и их значимость в развитии SIRS, послеоперационных инфекционных воспалительных осложнений, органных дисфункций и летального исхода.</p> <p>Впервые на основании установленных критических уровней LBP и sCD14-ST разработана и внедрена новая методика определения риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у пациентов с колоректальным раком.</p> <p>Все разработанные методики являются интеллектуальной собственностью, получены подтверждающие документы (свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом).</p>

		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Выводы диссертации являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны, логически обоснованы и взаимосвязаны.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обособанными:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Технические решения, как разработанная математическая модель количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах с использованием технологии real-time ПЦР и методика определения риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у пациентов с колоректальным раком. являются новыми и обособанными (получены свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом).</p>
6	Обоснованность основных выводов	<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>Автором четко сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам исследования, их достоверность подтверждена статистическими методами. Обоснование выводов проведено на высоком доказательном уровне.</p> <p><u>Вывод 1.</u> Сформулирован на основании результатов микробиологического и молекулярно-генетического исследований. Оценка эффективности математической модели количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах проведена на достаточном количестве исследуемых.</p> <p><u>Вывод 2.</u> Сделан на основе проведенного иммунологического исследования и результатов гистологического исследования. Достоверность результатов подтверждена статистическими методами.</p> <p><u>Вывод 3.</u> Сделан на основе проведенного иммунологического исследования ЛВР и клинических данных исследуемых пациентов (наличие/отсутствие неблагоприятного исхода). Достоверность результатов подтверждена статистическими методами.</p> <p><u>Вывод 4.</u> Сделан на основе проведенного иммунологического исследования sCD14-ST и клинических данных исследуемых пациентов</p>

			<p>(наличие/отсутствие неблагоприятного исхода). Достоверность результатов подтверждена статистическими методами.</p> <p><u>Вывод 5.</u> Сделан на основе ROC-анализа биомаркеров бактериальной транслокации (LBP и sCD14-ST) при неблагоприятном течении послеоперационного периода у пациентов с колоректальным раком. Убедительно и логично доказано, что установленные критические значения LBP и sCD14-ST позволяют определить пациентов с риском развития неблагоприятного исхода хирургического лечения колоректального рака.</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>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) <u>узкий</u>;</p> <p>2) <u>средний</u>;</p> <p>3) <u>широкий</u></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p>	<p><u>Положение 1.</u> Доказано в статье, опубликованной в журнале, рекомендованном КОКШВО, доложено на республиканском конгрессе, опубликованы в виде тезисов в журнале, рекомендованном КОКШВО. Получены свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Получены акты внедрения методик в ЛКП НИЦ НАО «МУК». Являются не тривиальными со средним уровнем применения.</p> <p><u>Положение 2.</u> Доказано в 2х статьях, опубликованных в рецензируемых журналах БД Scopus (процентиль 54% и 58% на момент публикации Q2), доложено и опубликовано в материалах международных и республиканских конференций. Являются не тривиальными со средним уровнем применения.</p> <p><u>Положение 3.</u> Доказано в 2х статьях, опубликованных в рецензируемых журналах БД Scopus, доложено и опубликовано в материалах международных и республиканских конференций. Являются не тривиальными со средним уровнем применения.</p> <p><u>Положение 4.</u> Доказано в 2х статьях, опубликованных в рецензируемых журналах БД Scopus, доложено и опубликовано в материалах международных и республиканских конференций. Являются не тривиальными со средним уровнем применения.</p> <p><u>Положения 5.</u> Получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Получены акты внедрения в хирургические отделения 3-х стационаров г. Караганды. Являются не тривиальными со средним уровнем применения.</p>
8	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p>	<p>Диссертация выполнена на высоком методологическом уровне, в исследовании использовались разработанные автором и общепринятые высокоинформативные и специфичные исследования: иммуноферментный анализ маркеров, микробиологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование.</p>

предоставляемой информации		Статистические методы достоверно доказывают результаты, логично использованы в выводах.
	<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>Статистическая обработка результатов и графического оформления исследования проводилась с использованием STATISTICA v8.0. (StatSoft), MedCalc (MedCalc Software Ltd), R statistics и табличного редактора Excel из пакета офисных программ Microsoft Office 2010.</p>
	<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены проведенным исследованием в виде математического моделирования количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах, проведенного статистического анализа, в том числе ROC-анализа и установления критических значения LBP и sCD14-ST.</p>	<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены проведенным исследованием в виде математического моделирования количественного определения наличия микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах, проведенного статистического анализа, в том числе ROC-анализа и установления критических значения LBP и sCD14-ST.</p>
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все утверждения в диссертации подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу (процент литературных источников за последние 10 лет - 75%), статьи, на которые есть ссылки включены в международные базы данных и имеют высокое качество.</p>
	<p>8.5 Исползованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Для литературного обзора использовано 218 литературных источников, большинство из которых на английском языке, что говорит о международном интересе и актуальности проблемы, глубина поиска большинства источников не превышает 20 лет (95,5%).</p> <p>Обзор литературы содержит подробный анализ известных исследований и акцентирован на нерешенных вопросах изучения маркеров бактериальной транслокации в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с колоректальным раком, из которого логично следует актуальность и значимость собственного диссертационного исследования.</p>

9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>9.3 Предложения для практики 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>Исследование носит фундаментальный характер, изученные показатели могут быть использованы для дальнейших клинических исследований.</p> <p>Разработанные методики внедрены в ЛКП НИЦ НАО «МУК», а также в хирургические отделения 3-х стационаров г. Караганды. Методика определения риска развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у пациентов с колоректальным раком может быть широко внедрена в деятельность стационаров, существует вероятность включения ее в клинические протоколы диагностики и лечения пациентов с колоректальным раком.</p> <p>Предложенные методы являются полностью новыми, внедрены в научный и учебный процесс ВУЗа; работу хирургических отделений 3-х стационаров г. Караганды.</p> <p>Клиническое применение изучения маркеров бактериальной транслокации в практической медицине может оптимизировать лечение пациентов, оперированных по поводу колоректального рака и быть основанием для объективного прогнозирования неблагоприятных исходов.</p>
10.	Качество написания оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>;</p> <p>2) <u>среднее</u>;</p> <p>3) <u>ниже среднего</u>;</p> <p>4) <u>низкое</u>.</p>	<p>Диссертация написана в традиционном стиле: включает введение, обзор литературных данных, описание материалов и методов исследования, анализ собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список использованных 218 источников. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована 40 рисунками, схемами, 30 таблицами и клиническими примерами. Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.</p>

Вопрос к диссертанту:

Пресепсин, как маркер сепсиса, известен давно, что вносит нового ваша работа?

Рекомендуется дополнить раздел практические рекомендации следующим положением: в случае снижения уровня LBP на 3-и сутки после операции <700 нг/мл и при повышении sCD14-ST от исходного уровня до операции, необходимо провести поисковые мероприятия, направленные на исключение/подтверждение осложнений со стороны органов брюшной полости, сформированного толстокишечного анастомоза и пр., путем последовательного использования УЗИ, КТ, лапароскопии/лапаротомии. В случае исключения осложнений необходима организация мониторинга указанных маркеров осложнений. Рекомендации не принципиальны и не снижают научную и практическую ценность работы.

Заключение:

Диссертационная работа Огизбаевой Алины Виталиевны «Динамика маркеров бактериальной транслокации кишечной микрофлоры, как предиктор инфекционно-воспалительных осложнений в хирургии колоректального рака» является завершенным квалифицированным научным трудом, который по своей актуальности, поставленной цели, задачам, объему проведенных исследований, научной новизне и практической ценности, в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 - «Медицина», а сам соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени.

**Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры хирургических болезней
Медицинского института
Бюджетного учреждения высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»**

Ильканич А.Я. Ильканич А.Я.

