

**Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу на соискание степени доктора философии (PhD)
Жумакаевой Сабины Сакенкызы на тему «Влияние адьювантной химиотерапии на биохимические показатели крови больных
раком молочной железы» 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>Исследования в сфере здоровья входит 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 проведено в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования оригинального лекарственного препарата «Арглабин» в комплексной терапии рака молочной железы в повышенной дозе. Идентификационный код AR01/1.</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 проблему влияния химиотерапии на окислительный метаболизм и метаболизм пуринового ряда, оценка токсических проявлений химиотерапии. Исследование является оригинальным, репрезентативным, этичным, расширяет фундаментальные основы диагностики осложнений проводимого лечения.

3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; Самостоятельности нет	проведена самостоятельная работа диссертанта, выполненная на достаточном количестве исследуемых больных
4	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	Вопрос об увеличении выживаемости больных раком молочной железы, применение маркеров в диагностике и прогнозировании рака молочной железы высокая токсичность от проводимого химиотерапевтического лечения, поиск новых противоопухолевых препаратов определяет актуальность данной проблемы.
		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; 3) не соответствуют	Цель сформулирована четко, конкретно, задачи соответствуют теме диссертации и цели исследования, направлены на реализацию данной цели.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	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 токсичности противоопухолевого лечения, современные тенденции в изучении окислительного стресса и его маркеров. Дизайн исследования, расчет объема выборки, методы исследования направлены на выполнение поставленных задач и достижение цели исследования, выбор

			<p>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: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Предложенные автором новые решения (применение показателей окислительного стресса и метаболитов пуринового обмена в оценке токсичности химиотерапии) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Критический анализ есть. 1) Предложенная автором новая схема лечения рака молочной железы позволяет улучшить показатели общей выживаемости больных раком молочной железы и применение биохимических показателей в качестве маркеров прогнозирования и диагностики рака молочной железы. В представленном обзоре литературы проведен анализ токсичности от противоопухолевых препаратов, представляющих собой серьезную проблему. Таким образом, автором представлены убедительные доказательства эффективности применения биохимических показателей в качестве маркеров диагностики и оценки эффективности проводимого лечения. 2) В диссертации схематично отображено влияние адъювантной химиотерапии на метаболиты пуринового обмена, их ключевой роли в лечении рака молочной железы, их возможном применении в качестве прогностических маркеров проводимого лечения. 3) Предложенная новая схема лечения рака молочной железы менее токсична и обладает избирательностью по отношению к клеткам.</p>

		<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u></p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Следует отметить высокий методический и научный уровень дизайна исследования: четко определенные тип и категория исследования, критерии включения и исключения пациентов, индикаторы эффективности проведенного лечения.</p> <p>Все научные результаты, полученные автором, базируются на проведенном лечении, 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.</p> <p>Научные результаты и положения являются новыми или несут в себе определенный элемент новизны.</p> <p><u>Впервые</u> предложенная автором схема лечения рака молочной железы позволит увеличить показатели общей выживаемости, снизить явления токсичности проводимой химиотерапии.</p> <p><u>Впервые</u> предложено применение показателей окислительного стресса и метаболитов пуринового обмена в качестве прогностических маркеров. Метод является оригинальным, новым, доступным и позволяет достичь поставленной цели исследования.</p> <p><u>Впервые</u> новая схема лечения улучшает показатели общей выживаемости больных раком молочной железы.</p> <p>Все разработанные методики являются интеллектуальной собственностью, получены подтверждающие документы (свидетельства).</p>
5	Принцип научной новизны	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u></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	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 проведенного исследования. Оценка гематологической токсичности проведена на достаточном количестве больных, выбранные статистические критерии отражают данное утверждение</p> <p><i>Вывод 2.</i> Сформулирован на основании проведенного анализа и выявления корреляции между стадией опухолевого процесса и биохимическими показателями.</p> <p><i>Вывод 3.</i> Применение схемы лечения АС+арглабин приводит к достоверному снижению метилглиоксаля и малонового диальдегида.</p> <p><i>Вывод 4.</i> Убедительно и логично доказано, что применение АС+арглабин достоверно снижает уровень метаболитов пуринового обмена в крови больных раком молочной железы, что говорит об уменьшении циркуляции ДНК опухолевых клеток</p> <p><i>Вывод 5.</i> Обоснован данными проведенной выживаемости: проведении адъювантной химиотерапии включение арглабина в схему АС статистически значимо повышает безрецидивную выживаемость. Полученные результаты не противоречат логическим и научным данным.</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;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>не доказано</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>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><u>Положение 1.</u> Доказано в изложенной диссертации и подано в статью.</p> <p><u>Положение 2.</u> Доказано в статье, опубликованной в рецензируемых журналах уровня Q3 БД Scopus.</p> <p><u>Положение 3.</u> Доказано в статье, опубликованной в журнале уровня Q3 из БД Scopus.</p> <p><u>Положение 4.</u> Доказано на съездах онкологов и радиологов, результаты опубликованы в виде тезисов.</p>
8	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<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 (биохимический анализ маркеров). 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): 1) да; 2) нет</p>	<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены клиническими исследованиями</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и</p>	<p>Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>

		достоверную научную литературу	
		8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора	Достаточны. Для литературного обзора использовано более 200 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 токсичности от химиопрепаратов, 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 влияние химиотерапии на окислительные процессы и пуриновый обмен, 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; 2) нет	Да Экспериментальные методики внедрены в учебный и научный процесс. Полученные результаты исследования биохимических показателей в плазме крови также могут быть экстраполированы в клиническую практику.
		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 методы являются новыми, прогностическое и клиническое значение изучения метаболитов пуринового обмена актуально.

		3) не новые (новыми являются менее 25%)	
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 состоящее 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,
PhD, ассоциированный профессор,
заведующая кафедрой клинической онкологии и ядерной медицины
НАО «Медицинский университет Семей»,
Республика Казахстан



Л.А. Пак