

**Письменный отзыв официального рецензента**  
**на диссертацию Жумакаевой Сабины Сакенкызы**  
**на тему «Влияние адъювантной химиотерапии на биохимические**  
**показатели крови больных раком молочной железы» на соискание степени**  
**PhD по специальности 6D 110100 – 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>Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям развития науки: «Науки о жизни и здоровье», утвержденной в Высшей научно-технической комиссии при правительстве Республики Казахстан постановлением правительства республики Казахстан №519 от 16 мая 2011г.; Государственная программа «Денсаулык» на 2016-2019 год.</p> <p>Диссертация выполнена в рамках проекта «Грантового финансирования научных исследований» Медицинского Университета Караганды. Диссертационная работа написана в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования оригинального лекарственного препарата «Арглабин» в комплексной терапии рака молочной железы в повышенной дозе, идентификационный код AR 01/1.</p> |
| 2.    | Важность для науки   | Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта  | Совершенствование подходов в химиотерапии рака молочной железы актуально в связи с высокой частотой встречаемости данного новообразования у женщин в Республике Казахстан и в мире. Важность данного диссертационного исследования хорошо раскрыта в работе. Автором получены результаты, демонстрирующие снижение токсичности адъювантной полихимиотерапии, влияние ее на процессы окислительного метаболизма, изучены метаболиты окислительного стресса и пуринового обмена, так как эти показатели можно использовать в качестве прогностических и предсказывающих факторов в планировании, как общей стратегии лечения, так и выборе отдельных компонентов терапии.  |
| 3.    | Принцип самостоятельности  | Уровень самостоятельности:<br>1) Высокий   | <p>Автором проявлена высокая степень самостоятельности при выполнении диссертационной работы. Проанализированы и изучены литературные данные по эффективности адъювантной химиотерапии рака молочной железы в Республике Казахстан и мире, теоретические данные по окислительному стрессу и пуриновому обмену при онкопатологии.</p> <p>Диссертант самостоятельно обосновала и доказала научные положения, выносимые на защиту, аргументировала актуальность темы исследований, сбор и обработку первичного материала.</p> <p>Автором непосредственно выполнена клиническая часть диссертационной работы в отделении маммологии МБ №3 г. Караганды,</p>  |

|    |                              |   |   |
|----|------------------------------|---|---|
|    |                              |   | самостоятельное ведение больных раком молочной железы, проведена оценка эффективности предлагаемой схемы химиотерапии, влияния ее на показатели окислительного стресса и пуринового обмена.   |
| 4. | Принцип внутреннего единства | 4.1 Обоснование актуальности диссертации:<br>1) Обоснована  | Актуальность диссертационной работы обоснована. Исследование проводилось в соответствии с Протоколом «Многоцентровые клинические исследования оригинального лекарственного препарата «Арглабин» в комплексной терапии рака молочной железы в повышенной дозе» в рамках Научно-технической программы О.0676 «Разработка новых фармакологических соединений-субстанций лекарственных препаратов и их производных». Договор №48 от 01.07.2017 г.   |
|    |                              | 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:<br>1) Отражает  | Содержание диссертации полностью отражает тему диссертации и защищаемые положения   |
|    |                              | 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:<br>1) соответствуют.   | Цели и задачи диссертационной работы согласованы между собой, соответствуют теме диссертации. Диссертантом поставлены четыре задачи, которые последовательно выполнены.   |
|    |                              | 4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:<br>1) полностью взаимосвязаны.   | Диссертационная работа изложена на 90 страницах компьютерного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 разделов собственных исследований, заключения и практических рекомендаций, 5 приложений, списка использованных литературных источников, включающего 209 наименований. Диссертация содержит 32 таблицы, 19 рисунков. Все разделы и положения диссертации логически и полностью взаимосвязаны, выводы диссертационной работы являются результатом собственных практических исследований. |
|    |                              | 4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:<br>1) критический анализ есть. | Присутствует критический анализ полученных данных и предложенных решений. Полученные автором новые результаты аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Получены свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права за №12094 и №12097 от «22» сентября 2020 года МЮ РК.  |
| 5. | Принцип научной новизны      | 5.1 Научные результаты и положения являются новыми?<br>1) полностью новые   | Научные результаты и положения являются новыми, что подтверждается наличием публикаций в материалах международных научно-практических конференциях, статей в международных научных изданиях, входящих в базу Web of Science, 2 свидетельствами о государственной регистрации прав на объект авторского права и актов внедрения в практическую работу.   |
|    |                              | 5.2 Выводы диссертации являются новыми?<br>2) частично новые (новыми являются 75%);   | Сделанные в диссертации выводы о тематологической токсичности адьювантной химиотерапии с арглабином, влиянии адьювантной химиотерапии на показатели окислительного стресса и пуринового обмена, влиянии на показатели безрецидивной выживаемости больных, являются полностью  |

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
|    |   |   | новыми. Определение показателей окислительного стресса и метаболитов пуринового обмена у больных раком молочной железы до проводимого лечения являются частично новыми.   |
|    |   | 5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:<br>1) полностью новые.  | Технические и технологические решения, используемые для достижения поставленной задачи, являются новыми, так как предложен новый подход в проведении адъювантной химиотерапии рака молочной железы, показаны преимущества его через влияние на биохимические процессы и безрецидивную выживаемость пациенток.   |
| 6. | Обоснованность основных выводов         | Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах  | Все основные выводы вытекают из результатов выполненных исследований, полученных при анализе проводимой работы, научно обоснованы, имеют обсуждение с ссылками на источники зарубежной и отечественной литературы.  |
| 7. | Основные положения, выносимые на защиту | Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:<br>7.1 Доказано ли положение?<br>1) доказано<br>7.2 Является ли тривиальным?<br>2) нет<br>7.3 Является ли новым?<br>1) да<br>7.4 Уровень для применения:<br>3) широкий<br>7.5 Доказано ли в статье?<br>1) да | 1. Показатели гематологической токсичности значительно ниже у больных раком молочной железы, получавших в адъювантном режиме ПХТ по схеме АС+Арглабин. Положение доказано в результате проведенных исследований с оценкой гематологической и негематологической токсичности по международным критериям. Положение не тривиально, обладает новизной. Уровень применения широкий. Имеются публикации подтверждающие результаты.<br>2. В плазме крови больных РМЖ независимо от стадии болезни происходит одновременное повышение малонового диальдегида, реактивных карбонильных производных белков и метилглиоксаля. В эритроцитах крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни наблюдается статистически значимое снижение РКПБ при значимом росте метилглиоксаля. Положение доказано в результате проведенных исследований. Положение не тривиально, обладает новизной. Уровень применения широкий. Имеются публикации подтверждающие результаты.<br>3. Применение схемы АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению уровня метилглиоксаля и мембраносвязанный гемоглобин в плазме крови больных РМЖ при сравнении с АПХТ АС. Положение доказано результатами проведенных исследований. Положение не тривиально, ново, что подтверждается Свидетельством о государственной регистрации прав на объект авторского права № 12094 МЮ РК, Актами внедрения. Уровень применения широкий. Имеются публикации, подтверждающие данные результаты.<br>4. После проведения АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, в эритроцитах крови наблюдается статистически значимое снижение показателей гуанина, гипоксантина и аденина; в плазме крови выраженная тенденция к снижению этих показателей. Положение доказано в результате проведенных исследований. Положение не тривиально, обладает новизной, что подтверждается Свидетельством о государственной регистрации прав на объект |

|    |  |  |   |
|----|--|--|---|
|    |  |  | авторского права № 12097 МЮ РК, Актами внедрения. Уровень применения широкий. Имеются публикации подтверждающие результаты.<br>5. При проведении адъювантной химиотерапии включение арглабина в схему АС статистически значительно повышает безрецидивную выживаемость на 9,5%. Положение доказано в результате проведенных исследований. Положение не тривиально, ново, подтверждается публикацией и актом внедрения и требует дальнейшего исследования. |
| 8. | Принцип достоверности<br>Достоверность источников и предоставляемой информации | 8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана<br>1) да   | Выбор методологии исследований обоснован и достаточно подробно описан в разделе диссертации «Материалы и методы исследования». В диссертационной работе используются как современные, так и общепринятые методы исследований.   |
|    |  | 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:<br>1) да  | Результаты диссертационной работы были получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки. Данные были обработаны в программе «Statistica 10.0» и Excel, выживаемость определялась с помощью метода Каплана-Мейера и Cox's F-Test, Gehan's Wilcoxon Test.   |
|    |  | 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):<br>1) да | Теоретические выводы и выявленные закономерности были доказаны и подтверждены клиническими исследованиями.  |
|    |  | 8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу  | Результаты диссертационной работы имеют научное обсуждение и подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.  |
|    |  | 8.5 Используемые источники литературы достаточны для литературного обзора  | Диссертантом изучено и использовано 209 источников литературы, включающие как отечественных, так и зарубежных авторов.  |
| 9  | Принцип практической ценности  | 9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:<br>1) да   | Диссертационная работа имеет фундаментальное теоретическое значение в области изучения влияния адъювантной химиотерапии на показатели окислительного стресса и пуринового обмена. Полученные результаты исследований при проведении химиотерапии могут быть использованы при прогнозировании гематологических и негематологических осложнений, повышать показатель безрецидивной выживаемости при раке молочной железы.                                   |
|    |  | 9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на  | Предлагаемый вид неоадъювантной химиотерапии (сочетание схемы АС с арглабином) при раке молочной железы имеет практическое значение и рекомендуется для применения в клинической практике врачами онкологами, химиотерапевтами  |

|     |  |   |  |
|-----|--|---|--|
|     |  | <p>практике:<br/>1) да</p>  | <p>с целью снижения токсических проявлений химиотерапии и целью повышения ее эффективности, повышения безрецидивной выживаемости.</p>  |
|     |  | <p>9.3 Предложения для практики являются новыми?<br/>1) полностью новые</p> | <p>Предложение для практического использования схемы адъювантной полихимиотерапии, включающей арглабин, при местнораспространенных стадиях рака молочной железы и его рекомендации в клиническую практику, является новым.</p> |
| 10. | <p>Качество написания и оформления</p> | <p>Качество академического письма:<br/>1) высокое</p>                       | <p>Качество академического письма - высокое, результаты и исследования представлены четко и ясно, оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации.</p>  |

**Официальный рецензент:  
проректор по научной работе и  
стратегическому развитию  
НАО «Медицинский университет  
Астана», д.м.н.**



**В. Койков**