

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: 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: 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: 1) Отражает	Содержание диссертации полностью отражает тему диссертации и защищаемые положения
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 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: 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: 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? 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? 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: 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: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет 7.3 Является ли новым? 1) да 7.4 Уровень для применения: 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 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. 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. 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. 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. 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 Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 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: 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): 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: 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: 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? 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: 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