

### Письменный отзыв официального рецензента

На диссертационную работу докторанта Кукановой Асия Маратовны на тему «Подавление KRAS мутации колоректального рака при помощи воздействия оксидативного стресса у больных после хирургического лечения», представленную на присуждение доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – Медицина

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) <u>диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого (ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертация выполнена в рамках научного проекта, финансируемого из государственного бюджета. Наименование проекта: “Разработка терапии лечения рака поджелудочной железы посредством комбинации окислительных препаратов подавляющие KRAS мутантные раковые клетки”. ИРНАР08857553, Номер госрегистрации 0120PK0055. Основной целью проекта являлась разработка комбинации окислительных препаратов для лечения больных раком поджелудочной железы и колоректальным раком. Данный проект был реализован с 2020 по 2022 год, выполнен в рамках приоритетного направления развития науки в Республике

		<p>Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не</u> раскрыта.</p>	<p>Казахстан.          Постановлением Правительства Республики Казахстан «Об утверждении Концепции развития высшего образования и науки в Республике Казахстан на 2023 – 2029 годы» от 28 марта 2023 года № 248 были утверждены 10 приоритетных направлений развития науки на 2023-2025 годы, где одним из важных направлений указана «Наука о жизни и здоровье». Поэтому работа вносит существенный вклад в клиническую онкологию. По данным всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак занимает 3-е место в мире по заболеваемости и 3-е место в мире по смертности (GLOBOCAN 2022). Согласно данным КазНИОиР, заболеваемость колоректальным раком также занимает 3-е место в Республике Казахстан, но смертность на 2-ом месте.          Методы диагностики и лечения колоректального рака совершенствуются. В данный момент в стране существует</p>
--	--	---	--

			<p>скрининговая программа по раннем выявлению рака ободочной и прямой кишки. В большинстве случаев злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки выявляется на I, II, III стадии. В данном случае проводится радикальное хирургическое лечение. Также в послеоперационном периоде проводится исследование на выявление мутации KRAS с целью дальнейшей лекарственной терапии. Но при наличии мутации KRAS, в особенности G12D и G13D, опухоль резистентна к лекарственной терапии. Также при наличии KRAS мутации G12D и G13D высокий процент рецидивов и низкая выживаемость пациентов. В данной работе предложена комбинация препаратов, подавляющая рост KRAS-мутантных раковых клеток.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>высокий</u>;</li> <li>2) <u>средний</u>;</li> <li>3) <u>низкий</u>;</li> <li>4) <u>самостоятельности нет.</u></li> </ol>	<p>При выполнении диссертационной работы принцип самостоятельности соблюден.</p> <p>Диссертация написана согласно требованиям ГОСО. Цели и задачи исследовательской работы</p>

		<p>сформированы правильно. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, логически взаимосвязаны и отражают основное значение исследования.</p> <p>Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с использованием платформ e-library, ncbi, cochrane library. Проведенный анализ демонстрирует актуальность проблемы, которая отражена во введении и литературном обзоре.</p> <p>Во второй главе приводятся материалы и методы. Дизайн первого этапа исследования – проспективное контролируемое продольное исследование проводилось с письменного информированного согласия больных с установленным диагнозом колоректальный рак. Информированное согласие было одобрено ЛЭК НАО «Медицинский университет Астана». Для экспериментальных исследований были использованы ксенографические модели мышей</p>
--	--	---

			<p>NU, NOD и лабораторные мыши CD-1. На данных моделях проводилась оценка эффективности препаратов, токсичность препаратов и определение терапевтической дозы препаратов.</p> <p>Обоснованность результатов исследований подтверждено таблицами, рисунками и выводами. Полученные результаты полностью соответствуют требованиям, предъявляемые к диссертациям PhD по специальности 8D10102 – Медицина.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>обоснована</u>;</li> <li>2) <u>частично обоснована</u>;</li> <li>3) <u>не обоснована</u>.</li> </ol>	<p>Актуальность исследования обусловлена запросами практического здравоохранения и направлена на подавление KRAS-мутантных раковых клеток с целью повысить выживаемость пациентов с колоректальным раком.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>отражает</u>;</li> <li>2) <u>частично отражает</u>;</li> <li>3) <u>не отражает</u>.</li> </ol>	<p>Содержание диссертации отражает тему диссертации.</p>
		<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>соответствуют</u>;</li> </ol>	<p>Цель и задачи соответствуют теме диссертации и отражают основную суть работы. При формировании</p>

		<p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>плана диссертационной работы поставлены 5 задач, которые раскрывают тему и позволяют получить необходимые результаты.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны;</u></p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Диссертационная работа состоит из введения, трех глав и выводов. В введении раскрыта актуальность проблемы. Все материалы и методы четко прописаны. В разделе результаты есть ответы на все задачи, поставленные в данной диссертационной работе.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть;</u></p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p> <p>4) анализ отсутствует.</p>	<p>В диссертационной работе присутствует критический анализ. Новый метод лечения, направленный на подавление KRAS-мутантных раковых клеток аргументирован и эффективность доказана экспериментальным путем.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Диссертационное исследование проводилось в рамках грантового научного проекта Министерства Здравоохранения Республики Казахстан. Данное исследование проводилось впервые в Республике. У руководителя проекта данного</p>

		<p>научного проекта, который также является научным консультантом диссертационной работы Кукановой А.М. имеется Евразийский патент на данные препараты.</p>
	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?  1) <u>полностью новые</u>;  2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);  не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В результате диссертационного исследования получены научно-обоснованные выводы, которые являются полностью новыми.</p> <p>Технические и технологические решения являются новыми о чем свидетельствуют полученные свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (№31694 от 11.01.2023г.; №38224 от 2 августа 2023г.), 3 акта внедрения в ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Астана (№2 от 07.11.2022г.; №1 от 07.11.2022г.; №1 от 17.11.2023г.), 1 акт внедрения в учебный процесс по дисциплине «Онкология» (№0000146 (23-24) от 21.06.2024г.).</p>
	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p>	<p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются полностью новыми и обоснованными. Выпуск</p>

		<p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>данных препаратов будет производить казахстанская фармакологическая компания, что снижает стоимость препаратов для страны производителя. Данные препараты прошли проверку и одобрены РГП на ПХВ «НЦЭС» РК.</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 (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>При выполнении исследования соблюдались требования законодательства Республики Казахстан в сфере здравоохранения, науки и образования. Полученные результаты и выводы являются обоснованными, достоверность которых доказана с помощью статистического анализа с применением программ Microsoft Excel Office, SPSS Statistics, Jamovi.</p> <p>Исследование было одобрено комиссией Локального этического комитета НАО «Медицинский университет Астана», осуществлялось в соответствии с очередным пересмотром Хельсинской Декларации. Все диагностические манипуляции, хирургическое лечение осуществлялись в строгом</p>

			<p>соответствии с утвержденными Министерством Здравоохранения Республики Казахстан нормативными правовыми актами и регламентирующими документами, а также требованиями Министерства науки Республики Казахстан к проведению научных исследований.</p> <p>В исследовании используются оригинальные данные больных (получено информированное согласие). Точность и достоверность полученных результатов обоснована. Все вышеперечисленное позволяет считать, что сформулированные выводы, научные положения и заключение аргументированы, обоснованы и достоверны.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: Доказано ли положение?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>доказано;</u></li> <li>2) скорее доказано;</li> <li>3) скорее не доказано;</li> <li>4) не доказано;</li> <li>5) в текущей формулировке</li> </ol>	<p>Основные положения, выносимы на защиту являются доказанными. Положения не тривиальны, новые, с широким уровнем применения. Положения и результаты доложены Кукановой А.М. на следующих международных конференциях: – 13-ом Съезде онкологов и</p>

		<p>проверить доказанность положения невозможно.  Является ли тривиальным?  1) <u>да</u>;  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.  Является ли новым?  1) <u>да</u>;  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.  Уровень для применения:  1) узкий;  2) средний;  3) <u>широкий</u>;  4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.  Доказано ли в статье?  1) <u>да</u>;  2) нет.</p>	<p>радиологов стран СНГ и Евразии, 27-29 апреля 2022г., онлайн.  - Международной конференции Центра наук о жизни «Modern perspectives for biomedical sciences», 20-21 октября 2022г., Астана, Казахстан.  - Международной научно-практической конференции «Онкологияға инновациялық технологияларды енгізудің тәжірибесі мен болашағы», 27-28 октября 2022г., Астана, Казахстан.  - Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Наука и молодежь: открытия и перспективы», 12-13 апреля 2023г., Астана, Казахстан.  - Международной научно-практической конференции «Заманауи онкологияның инновациялары және жетістіктері, өзекті мәселелері», 23-24 ноября 2023г., Астана, Казахстан.  - 14-ом Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный 30-летию АДИОР СНГ и Евразии, 25-27 апреля 2024г.,</p>
--	--	---	---

			Душанбе, Таджикистан. – Расширенном заседании кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Астана», 26 июня 2024г.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Методология в диссертационной работе продумана, разделена на два этапа. I этап – проспективное контролируемое продольное исследование. II этап исследования – доклинические исследования на ксенографических моделях NU, NOD и на лабораторных мышах CD-1 с целью оценки эффективности, токсичность и определения дозировки препаратов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Был проведен статистический анализ достаточного объема клинического материала с применением современных методов статистической обработки данных и анализа полученных результатов, имеется подробное графическое представление и систематизация результатов в виде таблиц.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и	Продуманный дизайн исследования и проведенный современный статистический анализ

		<p>подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>достаточного количества клинического и экспериментального материала позволили получить обоснованные результаты и сформировать выводы, в полной мере согласующиеся с целями и задачами данной исследовательской работы.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Полученные автором результаты исследования были сопоставлены и подтверждены с результатами научных исследований, опубликованных в авторитетных изданиях, что подтверждается наличием ссылок на соответствующие источники.</p>
		<p>8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>Автором проведен анализ достаточного количества литературных источников: всего проанализировано 90 источников, что является достаточным для проведения обзора научной литературы по теме исследования.</p>
9.	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Теоретическое значение проведенной исследовательской работы заключается в определении предикторов наличия KRAS-мутантного колоректального рака и его влияние на выживаемость и</p>

			безрецидивность больных, а также на длительность госпитализации, что вносит свой вклад в понимание течения заболевания, возможность послеоперационной лекарственной терапии.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Диссертация имеет практическое значение, так как данная комбинация препаратов АТО/D-VC подавляет KRAS-мутантные раковые клетки и повышает ответ опухоли на химиотерапию, что увеличивает выживаемость и период безрецидивности больных.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Комбинация препаратов АТО/D-VC впервые применяется в Республике Казахстан. В данный момент проходит клиническая фаза исследования на базе КазНИОиР, также планируется проведение на базе ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Астаны.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертационная работа написана в академическом стиле с высоким качеством письма и является единым научным трудом. Прослеживается логическая

			взаимосвязь всех разделов, материал изложен ясно и последовательно, легко воспринимается при чтении, имеется достаточное количество иллюстраций, что облегчает восприятие данного материала.
11.	Замечания к диссертации		Замечаний по данной работе нет.
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)		<p>Научные статьи докторанта по теме соответствуют высоким требованиям академического сообщества.</p> <p>Публикационная активность:  Докторантом опубликовано 10 научных работ, включая:  в журналах из Перечня изданий – 3 статьи;  в зарубежных журналах из базы Web of Science или Scopus: - 2 статьи (70 и 47 процентиля);  имеется 2 авторских права;</p> <p>Качество публикаций:  - Размещение статей в международных базах данных (Scopus, Web of Science) подтверждает высокий научный уровень исследований.  - Публикации в журналах, рекомендованных профильными</p>

			<p>научными комитетами, свидетельствуют о соответствии диссертационной работы требованиям научного сообщества.</p> <p>- Тематика статей строго соответствует диссертации, что демонстрирует системность подхода и глубину исследования.</p> <p>Новизна и вклад в науку:</p> <p>- В статьях докторанта представлены оригинальные данные, полученные в ходе научного проекта, что подтверждает их научную ценность.</p> <p>- Проведена оценка эффективности комбинации препаратов АТО/D-VC на ксенографтах, доказан их терапевтический эффект в подавлении KRAS-мутантных раковых клеток колоректального рака.</p> <p>- Использованы современные методы статистического анализа, что повышает достоверность выводов.</p> <p>Таким образом, научные статьи докторанта обладают высокой научной значимостью,</p>
--	--	--	--

			соответствуют международным стандартам и вносят вклад в развитие клинической и экспериментальной онкологии.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)		<p>Рассмотрев диссертационную работу докторанта Кукановой Асии Маратовны на тему «Подавление KRAS мутации колоректального рака при помощи воздействия оксидативного стресса у больных после хирургического лечения», пришел к следующим выводам:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тема диссертации является востребованной в современной онкологии, так как проблема резистентности к лекарственной терапии колоректального рака является актуальной и влияет на выживаемость пациентов и период безрецидивности злокачественного заболевания.</li> <li>- В работе представлены оригинальные научные данные по разработке, эффективности, токсичности и возможности применения комбинации препаратов АТО/D-VC.</li> <li>- Разработанная методика обоснована и подробно описана, что</li> </ul>

			<p>позволяет ее дальнейшее внедрение в клиническую практику.</p> <p>На основании анализа содержания диссертации, ее научной и практической значимости, сделан вывод, что работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям.</p> <p>Учитывая высокий уровень научного исследования, новизну полученных результатов и их практическую значимость, докторант Куканова Асия Маратовна соответствует всем требованиям для присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 - «Медицина».</p>
--	--	--	--

**Официальный рецензент:**  
 Руководитель кафедры онкологии  
 НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова,  
 кандидат медицинских наук,  
 ассоциированный профессор г Актобе



Койшыбаев А.К.

