



ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Нурписовой Тогжан Төлегенқызы на тему «Ассоциация
полиморфизма генов и молекулярных маркеров в риске развития
первичной легочной гипертензии», представленную на соискание
степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 -
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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); <u>3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Тематика диссертационной работы актуальна и имеет важное значение, как для научного сообщества, так и для практического здравоохранения, поскольку затрагивает одну из остро стоящих проблем современной медицины. Работа соответствует установленным требованиям к PhD – диссертациям по специальности «8D10100 - Медицина» и укладывается в рамки приоритетных направлений развития науки, утвержденным Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан на 2023-2025гг раздела «Наука о жизни и здоровья населения».
2.	Важность для науки	<u>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</u>	Полученные результаты вносят значительный вклад в науку, так как предложенный алгоритм ранней диагностики идиопатической (первичной) легочной артериальной гипертензии



			позволить своевременно выявить заболевание и предупредить тяжелые последствия. Важность темы исследования раскрыта полностью.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности:	Автор самостоятельно производил набор клинического материала, обработку, статистический анализ и обобщение результатов исследования и их описание, написал и оформил все главы диссертации, опубликовал 11 публикации, в том числе публикации в рецензируемых журналах, входящих в список Комитета по контролю в сфере образования и науки РК и SCOPUS. На основании результатов исследования получено 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав и объектов, охраняемые авторским правом и акты внедрения по результатам исследования, что отражает высокий самостоятельный уровень диссертанта.
		1) высокий;	
		2) средний;	
		3) низкий;	
		4) самостоятельности нет.	
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность исследования обоснована серьезными медико-социальными последствиями поздней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии, жизнеугрожающим состоянием с неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Недостаток данных о клинико-прогностических характеристиках и
		1) обоснована;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	



			оптимальной тактике ведения таких пациентов, особенно в национальной популяции, определяет научную и практическую значимость выполненного исследования.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему диссертации и включает в себя разработку алгоритма ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии.
		1) отражает;	
		2) частично отражает;	
		3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Структура и содержания диссертации корректно отражают ее тему. Все разделы диссертации вытекают из ее цели: от анализа литературных данных и выбора однонуклеидных полиморфизмов для гена BMPR2 и биомаркеров до получения собственных результатов, обсуждения их с позиций доказательной медицины и представления выводов. Содержание полностью раскрывает ключевые понятия, заявленные в названии.
		1) соответствуют;	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Все разделы и положения диссертации полностью логически взаимосвязаны между собой. Глубина изучения литературных данных по обзору литературы более 85% не превышает 10 лет, превалирует количество зарубежных источников, стран ближнего зарубежья, что в полной мере отражают суть проблемы. Диссертационная работа Нурписовой Т. Т. состоит из обзора литературы,
		1) полностью взаимосвязаны;	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	



			<p>описания материалов и методов исследования, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендации, а также списка литературных источников. Диссертация обладает внутренним единством, все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Содержание и структура работы, последовательность решенных задач, доказательства основных положений, вынесенных на защиту логически выстроены и статистический достоверны.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p>	<p>Предложенные автором новые решения, принципы, методы аргументированы. В результате критического анализа автором сформирован и предложен ранний диагностический алгоритм идиопатической легочной артериальной гипертензии, который предлагается использовать в практическом здравоохранения для раннего выявления и профилактики серьезных осложнений заболевания.</p>
		<p>1) критический анализ есть;</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>5.</p>	<p>Принцип научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p>	<p>Степень новизны положений, выносимых на защиту, выводов по результатам диссертационной работы не вызывает сомнений. Следует отметить, что это первая работа по орфанному заболеванию ИЛАГ в Казахстане, работа характеризуется высоким методологическим и научным уровнем</p>
		<p>1) полностью новые;</p>	
		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p>	
		<p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	



		<p>исследования, где впервые:</p> <ul style="list-style-type: none">-Представлены результаты системного анализа, демографические характеристики и особенности клинического течения в этнической группе казахов (Авторское свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, №53552 от 17.01.2025 г. «Анкета для пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией»).– Впервые была определена ассоциация генетических вариантов полиморфизма гена BMPR2 с риском развития ИЛАГ у пациентов в этнической группе казахов.-Определена взаимосвязь генетического полиморфизма BMPR2 с риском развития летального исхода у.– Впервые был определен комплекс биомаркеров, позволяющих прогнозировать риски прогрессирующего характера течения и неблагоприятного исхода ИЛАГ.– По результатам научного исследования разработан новый диагностический алгоритм ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии. (государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, KZ №59143 от
--	--	--



			03.06.2025 г. «Диагностический алгоритм при ИЛАГ».
			Полученные докторантом научные результаты, выводы вносят существенный вклад в развитие науки и отличаются новизной.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Все ключевые выводы базируются на обоснованных данных собственных исследований, подкрепленных статистическими методами, и не включают предположений. Методология исследования была выбрана правильно, результаты получены с использованием современных технологий.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технические решения, такие как определение генетических полиморфизмов методом ПЦР в реальном времени и биохимический анализ биомаркеров методом ИФА, являются доказанными и обоснованными.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
6.	Обоснованность основных выводов	<u>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u> либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Основные научные результаты, выводы и заключение диссертации являются обоснованными и достоверными с учетом достаточного количества выборки обследованных лиц, применения современных методов исследования и достоверных статистических данных. Вывод -1: Сформулирован на основании опросника (составленный лично докторантом) у пациентов с



		<p>ИЛАГ, по результатам которого были выявлены предикторы развития идиопатической легочной артериальной гипертензии, причины поздней диагностики и триггеры манифестации заболевания. Получено 1 свидетельство об авторском праве.</p> <p>Вывод 2: содержит данные молекулярного исследования (ИФА методом), на основании которого были определены биомаркеры (СРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1) и их ассоциации с ключевыми гемодинамическими показателями.</p> <p>Вывод -3: Сделан на основании проведенного генотипирования полиморфизмов генов, участвующих в ИЛАГ. Для каждого полиморфизма, включённого в панель генотипирования, были определены мажорные и минорные аллели, показатель частоты минорного аллеля (MAF – minor allele frequency), относительные величины для аллелей и генотипов, а также показатель значения p при расчете закона Харди- Вайнберга (HWE – Hardy–Weinberg equilibrium). Оценка ассоциации генетических полиморфизмов с заболеванием/состоянием, клиническими факторами проводилась в соответствии с дизайном случай-контроль на основе обобщенной линейной модели, предполагая основные модели</p>
--	--	---



			наследования (рецессивная, доминантная и лог-адиттивная). Вывод - 4: Сделан на основе анализа выживаемости пациентов с ИЛАГ. Достоверность доказана статистическим методом. Вывод 5: Сделан на основе полученных результатов. Разработан персонифицированный алгоритм ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий;	Все положения, выносимые на защиту, убедительно доказаны, не являются тривиальными, новые, доказана в статьях, входящих в базу данных Scopus (≥ 35 перцентилей) и ККСОН, свидетельствах о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, а также в полученных актах внедрения в лечебно-диагностических учреждениях, доложены на международных и отечественных конференциях и конгрессах.



		4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье?	
		1) да;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбор методологии обоснован. Методология описана подробно.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) да;	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Применялись современные методы обследования. Материал обработан с использованием программы пакета статистического анализа (Microsoft Excel, SPSS). Для достижения поставленных целей и задач диссертантом четко и корректно разработан дизайн исследования. Работа выполнена на статистически значимом клиническом материале с применением современных методов исследования, включающих катетеризацию правых отделов сердца, биохимические анализы крови, генетические методы исследования.
		1) да;	
		2) нет.	



		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):	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены полученными результатами клинико-лабораторных, биохимического и молекулярно-генетических исследований. Выводы, полученные в ходе настоящего исследования, являются научно-обоснованными и их достоверность не вызывает сомнения.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора.	Используемые источники достаточны для обзора литературы и, в целом, обосновывают актуальность и значимость диссертационной работы.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертационное исследование имеет теоретическое значение. В процессе выполнения диссертационной работы получены новые, научно-обоснованные результаты, что также определяет ее научную значимость.
		1) да;	
		2) нет.	
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	
		1) да;	Представленные результаты исследования могут быть применены в кардиологической практике для ранней диагностики, сокращения времени установления диагноза идиопатической легочной артериальной гипертензии и своевременного назначения патогенетической терапии.
		2) нет.	



		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются полностью новыми, внедрены в клиническую деятельность лаборатории персонализированной и геномной диагностики Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (г. Астана, Республика Казахстан), товарищества с ограниченной ответственностью «Clinic Miras» (г. Караганда, Республика Казахстан) (Акт №2, Приложение Д) и КГП «Многопрофильная больница №1 г. Караганды» (г. Караганда, Республика Казахстан).
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация написана в традиционном стиле: включает введение, обзор литературных данных, описание дизайна, материалов и методов исследования, анализ собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, а также список публикации, включающий глубину поиска 10-15 лет. Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.
11.	Замечания к диссертации	Замечаний нет. В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы: 1. В связи с тем, что диссертационная работа представляет собой первое исследование по ИЛАГ в Казахстане, представляет интерес более развернутая клиническая характеристика включённых пациентов. В частности, было бы полезным уточнить средний возраст пациентов на	



		<p>момент постановки диагноза, триггеры постановки диагноза у женщин, распределение пациентов по региону проживания, проводимая терапия (блокаторы кальциевых каналов, таргетная терапия).</p> <p>2. В диссертационной работе представлены результаты анализа генетических полиморфизмов гена VMPR2 и рассмотрены молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления при ИЛАГ. Рассматривались ли возможные взаимосвязи между генетическими вариантами и уровнями биомаркеров?</p> <p>3. При анализе генетических полиморфизмов в связи с выживаемостью вызывают интерес данные о летальности пациентов. Каковы были основные причины смертности пациентов с ИЛАГ?</p>
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)	-
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	<p>Представленная на рецензию диссертационная работа в целом заслуживает положительную оценку. Следует отметить большой личный вклад автора и научно-практический потенциал проведенного исследования. Таким образом, после рецензирования диссертационной работы Нурписовой Тогжан Толегенкызы на тему: «Ассоциация полиморфизма генов и молекулярных маркеров в риске развития первичной легочной гипертензии» следует отметить, что представленная работа является завершенным научным трудом. Диссертация в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 - «Медицина», а сам соискатель заслуживает присуждения искомой ученой степени.</p>

Официальный рецензент:
д.м.н., профессор,
профессор кафедры кардиологии
Казахского Национального медицинского
университета имени С.Д. Асфендиярова

ҚОЛЫҢ РАСТАЙМЫН
«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина
университеті» КЕАҚ Құжаттамалық қамтамасыз
ету және бақылау бөлімінің басшысы
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Руководитель отдела документационного
обеспечения и контроля
НАО «Казахский национальный медицинский
университет имени С.Д.Асфендиярова»
Джунусбекова Г.А.