

Отзыв

официального рецензента на диссертационную работу
Нурписовой Тоғжан 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); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертация посвящена актуальной научной проблеме — изучению генетических факторов и биомаркеров, влияющих на риск развития идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ) в казахской популяции. Работа соответствует установленным требованиям к PhD диссертациям по специальности 8D10100 – «Медицина» и укладывается в рамки приоритетных направлений развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан на 2023-2025гг раздела «Наука о жизни и здоровье населения».
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее	Результаты работы вносят вклад в науку, так как предложенный

		важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	алгоритм ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии позволяет выявить пациентов с ЛГ для дальнейшего обследования у специалистов с назначением ранней терапии.		
3.	Принцип самостоятельности и	Уровень самостоятельности:	Автор самостоятельно производил набор клинического материала, пробоподготовку и анализ данных. Опубликовал статьи, написал диссертацию. На основании полученных результатов получено 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом и 3 акта внедрения результатов НИР. Работа отличается междисциплинарным подходом, включает клинические, молекулярно-генетические и лабораторные исследования, что делает её значимым вкладом в персонализированную медицину и кардиологию.		
		1) высокий;			
		2) средний;			
		3) низкий;			
		4) самостоятельности нет.			
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность темы не вызывает сомнений, учитывая высокую летальность ИЛАГ и отсутствие полноценных национальных регистров и генетических исследований в Казахстане.		
		1) обоснована;			
		2) частично обоснована;			
				3) не обоснована.	
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертации отражает тему диссертации и включает разработку алгоритма ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии.		
		1) отражает;			
		2) частично отражает;			
				3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Все структурные компоненты диссертации отражают идею достижения цели. Содержание работы демонстрирует анализ предикторов развития ИЛАГ,		
		1) соответствуют;			
2) частично соответствуют;					
		3) не соответствуют.			

			взаимосвязь молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления с клинико-гемодинамическими характеристиками у пациентов с ИЛАГ, оценка полиморфизмов гена VMРR2, сравнительный анализ и разработка диагностического алгоритма.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Обзор литературы охватывает в среднем данные 20 лет. Зарубежных источников в большинстве, встречаются и отечественные работы. Диссертация обладает единством, все разделы взаимосвязаны. Материал изложен последовательно, логика исследования соблюдена. Выводы обоснованы и достоверны.
		1) полностью взаимосвязаны;	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Результатом критического анализа автора предложен алгоритм ранней диагностики идиопатической легочной артериальной гипертензии. Данный алгоритм внедрен в некоторые клиники для использования в практической медицине.
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научная новизна подтверждается впервые выявленной ассоциацией полиморфизма гена VMРR2 (rs17199249) с риском ИЛАГ и летальным исходом. Автор впервые выявил ассоциацию данного полиморфизма в казахстанской популяции, провёл комплексную оценку биомаркеров — ЭТ-1,
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			ИЛ-6, СРБ — и их связи с клиническими и гемодинамическими параметрами.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы основываются на полученных статистически достоверных результатах.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Технологические решения являются новыми и обоснованными, что подтверждается полученными свидетельствами о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом и 3 акта внедрения результатов НИР.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Диссертантом использованы современные методологические подходы (Real-Time ПЦР, ИФА, анализ OR, сравнение генотипов по моделям наследования). В результате были предоставлены статистически значимые выводы. Были выявлены предикторы развития ИЛАГ, маркеры эндотелиальной дисфункции, значимые ассоциации с полиморфизмами гена VMPR2, показаны результаты 5-летней выживаемости пациентов. Разработан диагностический алгоритм, защищённый свидетельством авторского права.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	Положения. -Продолжительность диагностического периода от времени манифестации

7.1 Доказано ли положение?	<p>клинических симптомов до установления клинического диагноза ИЛАГ составляет в среднем 7,1±6,0 г. К предикторам раннего развития ИЛАГ относятся молодой возраст и женский пол. Пациенты с ИЛАГ испытывают психопатологические расстройства: тревогу (32,6%), депрессию (38,0%), стресс (40%), страх потери дохода из-за болезни (65%).</p> <p>-В этнической группе казахов начало заболевания регистрируется в молодом возрасте (35.0–51.0 г.), соотношение женщин и мужчин составляет 6,5:1. К ранним клиническим симптомам относятся одышка при физической нагрузке (95%), слабость (85%) и утомляемость (69%). При этом на этапе верификации клинического диагноза ИЛАГ у пациентов регистрировались более выраженные симптомы, такие как кашель (ОШ = 4,67; 95% ДИ (1,17 – 25,14) и учащенное сердцебиение (ОШ = 2,83; 95% ДИ (1,29 – 11,60). Наиболее значимыми триггерами манифестации заболевания явились перенесенные острое респираторное заболевание и психоэмоциональный стресс.</p> <p>-На этапе манифестации первых клинических симптомов в реальной клинической практике эхокардиографические признаки ИЛАГ диагностированы только у 56% пациентов, что указывает на необходимость определения прицельных показаний к обследованию.</p> <p>– Высокий уровень эндотелина-1 ассоциируется с такими ключевыми гемодинамическими показателями, как среднее</p>
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;	
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.	

		<p>давление в правом предсердии ($r = 0,728; p < 0,001$) и легочно-сосудистое сопротивление ($r = 0,360; p = 0,008$), влияющими на прогноз заболевания.</p> <p>Прогрессирующее увеличение уровня интерлейкина-6 коррелирует с функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности (СН) ($H(3) = 16,12; p = 0,001$). Уровень интерлейкина-6 значительно выше у пациентов с СН: при ФК III ($W = 11; p = .0415$) и ФК IV ($W = 0; p = .036$), чем у пациентов с ИЛАГ ФК II и ФК I ($W = 128,5; p = 0,011$).</p> <p>– В этнической группе казахов присутствие полиморфизма гена <i>VMR2</i> (rs17199249) повышает риск развития ИЛАГ ($T = 70.75\%$, $G = 29.24\%$, $MAF = 0.2925$, $\chi^2 = 0.001$, $HWE p = .975$); полиморфизм гена rs17199249 имеет достоверную ассоциацию с риском развития ИЛАГ в кодоминантной (ОШ = 0.17, 95% ДИ (0.06 – 0.52); $p = 0,001$) и рецессивной модели (ОШ = 0.14, 95% ДИ (0.05 – 0.40), $p = 0,001$).</p> <p>– Носительство мутации гена <i>VMR2</i> с ИЛАГ демонстрирует высокую степень ассоциации с риском развития летального исхода в ближайшие 5 лет с момента установления диагноза (ОШ = 2.896, 95% ДИ (1.165–7.065); $p=0.022$). При этом у женщин с носительством мутации гена <i>VMR2</i> определена более высокая вероятность летального исхода (ОШ = 3.142, 95% ДИ (1.212 – 8.143); $p = 0.019$) по сравнению с мужчинами (ОШ = 1.414, 95% ДИ (0.088 – 22.64); $p = 0.806$).</p> <p>Публикация Q2 в журнале <i>Diagnostics</i>, соответствует теме диссертации и отражает</p>
--	--	---

			положения выносимые на защиту. Основные положения и научные результаты диссертационной работы, были апробированы на международных и локальных научных форумах. Выводы положений являются не тривиальными, новыми, с применением в научной и практической области.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Дизайн работы методологически на высоком уровне, использованы современные подходы (Real-Time ПЦР, ИФА, анализ OR, сравнение генотипов по моделям наследования). Группа исследования набиралась согласно критериям включения и исключения.
	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:	Для статистического анализа результатов использовали пакета IBM SPSS Statistics версии 27. Расчет необходимого объема выборки проводился с использованием онлайн-калькулятора (https://www.calculator.net/sample). Численность населения РК по этносам на 2022 г. согласно интернет-ресурсу Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан.
		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):	Положения и выводы диссертации, основанные на генетическом, биохимическом, статистическом анализе подтверждены экспериментальной группой исследования в размере 53 пациента, что допустимо для редких заболеваний.	

		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 научную литературу последних 10 лет.	
		8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.	Достаточны. В диссертации проанализированы 142 источника, что соответствует требованиям к обзору докторской диссертации. Источники актуальны по теме работы от зарубежных и локальных авторов.	
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Работа углубляет теоретическое понимание роли генетических факторов, показав, что полиморфизм <i>VMPR2</i> rs17199249 ассоциирован с предрасположенностью к идиопатической лёгочной артериальной гипертензии в казахстанской популяции. Полученные данные уточняют влияние вариаций <i>VMPR2</i> на молекулярные и гемодинамические механизмы заболевания, включая эндотелиальную дисфункцию и воспалительный ответ.	
		1) да;		
		2) нет.		
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:		Работа позволяет использовать полученные результаты в медицинской практике.
		1) да;		
2) нет.				
9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложения для практики являются новыми и направлены на раннюю диагностику идиопатической легочной			
1) полностью новые;				

		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	артериальной гипертензии.
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Текст в целом грамотный, однако местами встречаются стилистические повторы, слишком длинные предложения, сочетание научного и публицистического стиля в одном абзаце.
11.	Замечания к диссертации	<p>Замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет. В ходе рецензирования работы возникли вопросы, требующие уточнений.</p> <p>1- На основании каких параметров были выбраны именно эти четыре SNP (rs1061157, rs2228545, rs17199249, rs113305949) в гене <i>BMPR2</i>? В текущем описании не представлены критерии отбора, такие как частота варианта в популяции, предсказанная патогенность или потенциальное функциональное значение.</p> <p>2- Были ли использованы в работе методы валидации результатов? В описании методов отсутствуют сведения о валидации метода, включая оценку качества ДНК, проведение репликатов и применение контрольных образцов. Эти данные критически важны для оценки воспроизводимости исследования.</p> <p>3-Какова клиническая значимость SNP rs17199249? В разделе обсуждения отсутствует анализ возможного функционального эффекта варианта, его влияния на экспрессию или структуру <i>BMPR2</i>, а также сопоставление с данными международных когорт.</p> <p>4-В каком сигнальном пути участвует ген <i>BMPR2</i>? Не представлены визуальные схемы сигнального пути <i>BMPR2</i>. Иллюстрации значительно улучшили бы понимание роли данного гена в контексте полученных результатов.</p> <p>5-Можете подробнее раскрыть связь между уровнем биомаркеров (ЭТ-1, ИЛ-6, СРБ) и генотипом <i>BMPR2</i>? Несмотря на качественный анализ каждого биомаркера, интеграция этих данных недостаточно представлена.</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>Диссертация Нурписовой Тоғжан Төлегенқызы представляет собой самостоятельное завершённое научное исследование, отличающееся актуальностью, новизной и практической значимостью. Несмотря на отдельные замечания, работа демонстрирует высокий уровень подготовки автора, корректное использование методов и владение материалом.</p> <p>На основании проведенного рецензирования диссертационной работы, считаю, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 – «Медицина». Рекомендовано присудить степень доктора философии (PhD) Нурписовой Тоғжан Төлегенқызы по специальности 8D10100 – «Медицина».</p>

Официальный рецензент:
 PhD, ассоциированный профессор,
 ведущий научный сотрудник ТОО
 «Национальный центр биотехнологии»

e-mail: kulmambetova@biocenter.kz



Кулмамбетова Г.Н.

ТОО «Национальный центр биотехнологии»
 Адрес: Кургальжинское шоссе, здание 13/5;
 010000, г. Астана
 Телефон: 8 7172 707565
 e-mail: info@biocenter.kz