

**Письменный отзыв официального рецензента**

**на диссертационную работу на тему: «Роль генотипов и субгенотипов вируса гепатита В и Д в прогрессировании хронического вирусного гепатита в Казахстане», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100- «Медицина» соискателя Абжапаровой Балжан Сейдехановны**

№ 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	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:  <u>1) 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).</p>	<p>Тема диссертации полностью соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденной Высшей научной научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Исследования проводились в период с 2017 года по 2019 год в рамках научно-технической программы: «Новые медицинские технологии для улучшения результатов лечения хронических заболеваний и последствий травм с тяжелой утратой функций и тяжелыми осложнениями», (ClinicalTrials.gov NCT05095181 (registered on 27.10.2021)).</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Настоящая работа вносит существенный вклад в науку, в частности в гепатологию, Данное исследование посвящено изучению распространенности и влиянию генотипов и

			<p>субгенотипов вируса гепатита В и вируса гепатита Д на прогрессирование хронического гепатита, а также оптимизации диагностики и ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом В с дельта агентом на всех стадиях фиброза печени среди лиц казахской популяции в Казахстане. Также в работе были изучена роль цитокинов: IL6, IL10, IL17, IL18, TNF-<math>\alpha</math>, NTCP в диагностике и для определения фиброгенеза. Важность определения полиморфизма генов, генотипов и субгенотипов, которые являются маркером прогрессирования ВГВ и ВГД и перехода их в цирроз печени глубоко и всесторонне раскрыта и может стать основой персонализированного подхода к ведению пациента и превентивной терапии для предотвращения прогрессирования вирусного гепатита В без дельта агента и вирусного гепатита В с дельта агентом до цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p><b>1) высокий;</b></p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет.</p>	<p>Уровень самостоятельности диссертанта оценивается как высокий. Докторант осуществил планирование диссертации, организацию научного исследования на уровне гепатологических центров в регионах Казахстана, согласно задачам принимал активное участие в подборе пациентов для данного исследования, проводил анализ клинико-анамнестических данных и результатов лабораторного обследования в зависимости от определяемых</p>

			<p>генотипов и субгенотипов вируса гепатита В и Д. Для выявления стадий фиброза печени обследование пациентов на аппарате фиброскан 402 и 502 методом непрямо́й эластометрии печени проводилось диссертантом самостоятельно.</p> <p>Докторантом на основе полученных результатов в соответствие с целью и задачами исследования сформулированы основных положений, выводов и заключения диссертационной работы, а также показана практическая значимость работы.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) <b><u>обоснована;</u></b></p> <p>2) частично обоснована;</p> <p>3) не обоснована.</p>	<p>Согласно статистическим данным в Республике Казахстан сохраняется высокая распространенность хронического вирусного гепатита В и Д в продвинутых стадиях фиброза, что диктует дальнейшее изучение особенности клинического течения и факторов риска прогрессирования заболевания. В связи с этим, изучены распространенность генотипов и субгенотипов вируса гепатитов В и Д в Республике Казахстан и их влияние на клиническое течение и определение прогноза заболевания. Изучены роли цитокинов в развитии фиброгенеза при хроническом вирусном гепатите В без дельта агента и вирусного гепатита В с дельта агентом. Полученные результаты позволят повысить эффективности диагностики вирусного гепатита В с без дельта агента и без дельта агента , а также персонифицировать ведение пациентов с данными нозологиями.</p>



<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p><b>1) отражает;</b></p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>Содержание исследования согласуется с темой диссертационного исследования. Все данные, представленные в диссертации: введение, литературный обзор, материалы и методы, результаты исследования, заключение с выводами строго взаимосвязаны, свидетельствуя о формировании целостного, завершеного научного труда, и полностью соответствуют теме диссертации.</p>
<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p><b>1) соответствуют;</b></p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Автором изучалась распространенность генотипов и субгенотипов вируса гепатита В и Д в Казахстане и их влияния на клиническое течение и возможность использования в диагностике пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и хроническим вирусным гепатитом Д. Кроме того, изучена роль цитокинов на разных стадиях фиброза при данных нозологиях. Сформулированная цель и поставленные задачи исследования, согласуются с тематикой научного исследования. Проведенные исследования, используемые материалы и методы работы, выводы полностью соответствуют намеченной цели и поставленным задачам.</p>
<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p><b>1) полностью взаимосвязаны;</b></p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Логическая взаимосвязь четко сохранена в каждом разделе и положении диссертации.</p> <p>Актуальность, научная новизна, практическая значимость, все разделы диссертационной работы, а также основные положения, выносимые на защиту объединены внутренним единством полученных результатов.</p>

		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <b><u>критический анализ есть;</u></b>  2) анализ частичный;  3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;  4) анализ отсутствует.</p>	<p>Диссертантом проведен подробный анализ литературных данных по теме диссертационного исследования. На основе проведенного критического анализа автором получена аргументированная оценка современной ситуации в области исследования, выделены основные решения, применяемые в отечественном и зарубежном здравоохранении. Это позволяет выделить актуальные проблемы в данной области и определить направление дальнейших исследований. Такой подход является несомненным плюсом диссертационной работы и свидетельствует о серьезной подготовке автора к научному исследованию.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <b><u>полностью новые;</u></b>  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Научные результаты и положения, выносимые на защиту, являются полностью новыми:</p> <p>1. Впервые изучена распространенность и проведен анализ на прогрессирование гепатитов В и Д генотипов и субгенотипов гепатита В и генотипов гепатита Д среди казахской популяции в Казахстане. Впервые было определено и составлено филогенетическое дерево всех фенотипов гепатитов В и Д.</p> <p>2. Впервые проведена оценка генетической предрасположенности путем определения полиморфизмов ассоциированных с циррозом печени у лиц казахского этноса. Получен патент на изобретение № 2022/0637.1 от 03.05.2024 г. «Оценка генетической предрасположенности путем определения полиморфизмов, ассоциированных с циррозом печени у лиц казахского этноса».</p>

	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <b>полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Базируясь на анализе данной диссертационной работе, можно наглядно удостовериться в новизне сделанных выводов и результатов, в купе с их логической взаимосвязанностью и аргументированностью.</p> <p>Выводы диссертационной работы являются новыми в отношении распространенности генотипов и субгенотипов вируса гепатитов В и Д в Казахстане и оценки определении генотипов, субгенотипов и цитокинов TGFβ1, ИЛ 10 и ИЛ 17, как маркеров прогрессирования заболевания печени, а также риска перехода в цирроз печени</p>
	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <b>полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Технические, технологические, управленческие решения являются новыми и имеют определенное практическое значение. Авторы исследования использовали способ определения генетической предрасположенности к циррозу печени, включающий забор периферической венозной крови, выделение ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, проведение генотипирования, отличающийся тем, что используют биочип с подложкой с иммобилизованными специфичными нуклеотидами, в результате анализа определяют нуклеотидный состав в 120 полиморфных позициях.</p>
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы <b>основаны/не основаны</b> на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолилатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным</p>	<p>Научно-исследовательская работа выполнена на высоком уровне. Основные выводы диссертационной работы основаны на достаточном по объему и всестороннем исследовании с применением обоснованных методов и тщательно проведенного анализа результатов путем обработки данных</p>



		наукам).	современными компьютерными программами статистической обработки.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <b><u>доказано;</u></b>  2) скорее доказано;  3) скорее не доказано;  4) не доказано;  5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;  2) <b><u>нет;</u></b>  3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <b><u>да;</u></b>  2) нет;  3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;  2) средний;  3) <b><u>широкий;</u></b>  4) в текущей формулировке проверить</p>	<p>Положение 1. Результаты исследований по определению распространенности генотипов и субгенотипов достаточно широко освещены на научных конференциях и опубликованы в рецензируемом научном журнале БД Scopus и в рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК. Проведённые исследования доказали данное положение. Область применения широкая, достаточный уровень оригинальности.</p> <p>Положение 2. Доказано в лабораторных и клинических исследованиях, результаты которых представлены в статьях изданий КОКСНВО, в также доложены и обсуждены на всемирном конгрессе и опубликованы в материалах международной конференции.</p> <p>Положение 3. Доказано в ходе исследования, опубликовано в журнале, включенным в Перечень КОКСНВО. Являются не тривиальными с широким уровнем применения.</p> <p>Положение 4. Проведен анализ результатов генетической предрасположенности к циррозу печени путем определения полиморфизмов генов. Проведенное исследование доказали данное положение. В издании Перечня КОКСНВО были опубликованы результаты. Выдан патент на изобретение (Казахстан), получен акт внедрения в областных клинических центрах. Область применения широкая и является не тривиальным.</p>

		<p>уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <b>да;</b></p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	
8.	<p>Принцип достоверности.</p> <p>Достоверность источников предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:</p> <p>1) <b>да;</b></p> <p>2) нет.</p>	<p>Автором обоснован выбор методологии исследования и подробно описаны использованные методов и инструментов. Проведенные статистические тесты полностью отражают достоверность полученных результатов. В диссертации подробно описаны методы исследования по определению генотипов и субгенотипов гепатитов В и Д.</p>
		<p>и 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <b>да;</b></p> <p>2) нет.</p>	<p>Результаты исследования получены при использовании современных, информативных методов исследования. Большая выборка и использование корректных методов статистической обработки подтверждены компьютерной программой статистической обработки данных SPSS (версия 13.0, США, Чикаго), то позволило автору корректно интерпретировать данные и сформулировать достоверные выводы. Все данные были объединены с использованием описательной статистики. У-критерии Манна Уитни применялся для сравнения двух независимых непараметрических выборок. Для определения значимости взаимосвязей между</p>



	параметрами использовались корреляционный анализ. Результаты считались надежными, если $p \leq 0,05$ .
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) <u>да</u> ; 2) нет.	Сделанные автором выводы и основные положения являются логическим отражением проведенного исследования. Все выявленные взаимосвязи и закономерности подтверждены статистически значимыми данными. Данные по группам пациентов, в отношении которых проводились исследования, оценивались в сравнительном аспекте.
8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Каждое научное утверждение подтверждается ссылкой на актуальную и достоверную научную литературу, что полностью соответствует принципам доказательной медицины.
8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора.	Докторант в своей работе проанализировал целый ряд актуальных данных, как в отечественных, так и международных научных источников. В диссертационной работе проведен критический анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников. Число и качество использованных источников достаточно. Список использованных источников включает в себя 225 наименований. Глубина поиска большинства источников не превышает 10 лет. Обзор литературы демонстрирует тщательный анализ известных исследований, и подчеркивают нерешенные вопросы гепатологии и вирусологии, из которого логично

			следует актуальность и значимость диссертационного исследования.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Диссертация имеет теоретическое значение, поскольку расширяет наши представления о распространенности генотипов вирусов гепатитов В и Д в Республике Казахстан, влиянии различных факторов на фиброгенез. Результаты могут быть успешно интегрированы в учебный процесс, включая проведение лекций и аудиторных занятий.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Настоящая работа имеет практическое значение и полученные результаты могут стать основой менеджмента хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита Д, направленного на снижение риска прогрессирования фиброза печени.
		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%).	Новизна и доступность, а также применимость в различных медицинских учреждениях характеризует практические рекомендации, который докторант представила в своей работе. Разработанные алгоритмы диагностики и выявления предикторов тяжелых поражений печени в исходе хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита Д являются уникальными и новыми.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация написана на русском языке, орфография и стилистика языка соблюдены, содержание работы в традиционном стиле: включает введение, обзор литературы данных, описание материалов и методов исследования, анализ собственных исследований,

		<p>закключение, выводы, а также список использованных 225 источников. Диссертационная работа иллюстрирована 21 таблицами и 43 рисунками. При рецензировании работы выявлены ряд стилистических и орфографических ошибок, которые не снижают ценность самой работы. Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями к содержанию и оформлению PhD докторской диссертации. Работа отличается ясным и четким изложением, логичной последовательностью и хорошим стилем изложения.</p>
11.	Замечания диссертации	<p>1) В разделе «Нормативные ссылки» следовало бы конкретизировать наименование стандартов, на которые ссылается автор.</p> <p>к 2) В таблице 2 «Программа исследования» (с.55-56) желательно было указать все методы исследования, которые были выполнены автором в соответствии с поставленными задачами.</p> <p>3) Каким образом автор выделял суперинфицирование при микст-инфекции HDV- и HBV-вирусами?</p>
12.	<p>Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень</p>	<p>1. Статья посвящена актуальной проблеме - влиянию генотипов и субгенотипов вирусного гепатита Д на прогрессирование фиброза печени у пациентов в Республике Казахстан. Авторы провели масштабное исследование, включающее пациентов со всех регионов Казахстана, что позволяет получить значимые результаты и внести существенный вклад в понимание этой проблемы. Статья докторанта по теме исследования демонстрируют высокий уровень научного исследования. Автор исследует актуальную проблему в области гепатологии, которая имеет значимость для ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом Д в Казахстане. Статьи написаны в ясном и четком стиле, содержат достаточное количество цитат и ссылок на литературу.</p> <p>2. Статья докторанта отличаются высоким научным уровнем и вносят значительный вклад в развитие генетического исследования в Казахстане. В частности автор: изучает распространенность генотипов и субгенотипов вирусного гепатита В и D в Казахстане, анализирует влияние генотипов и субгенотипов на прогрессирование фиброза, клиническое течение и прогноз заболевания. Полученные результаты представлены ясно и структурировано, с</p>



<p>каждой статье докторанта по теме исследования)</p>	<p>использованием таблиц и графиков. Авторы провели глубокий анализ данных и выявили значимые зависимости между генотипами гепатита В и прогрессированием фиброза печени.</p> <p>3. Статьи докторанта вносят значительный вклад в изучение роли цитокинов фиброгенеза в развитии хронического гепатита В и Д. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых методов ранней диагностики и мониторинга заболевания. Авторы провели оригинальное исследование, которое внесло существенный вклад в изучение роли цитокинов в патогенезе хронического гепатита В.</p> <p>4. Статья в рецензируемом международном научном журнале: в журнале «BMC Infectious diseases», входящего в базу данных Scopus (процентиль 61) посвящена актуальной проблеме - влиянию генотипов и субгенотипов вирусного гепатита В и вирусного гепатита Д на прогрессирование фиброза печени у пациентов в Республике Казахстан. Авторы провели масштабное исследование, включающее 841 пациентов, что позволяет получить значимые результаты и внести существенный вклад в понимание этой проблемы. Статья может служить ценным источником информации для врачей-гепатологов и других специалистов в области здравоохранения.</p>
<p>Решение 13. официального рецензента</p>	<p>Диссертационная работа Абжапаровой Балжан Сейдахановны на тему: «Роль генотипов и субгенотипов вируса гепатита В и Д в прогрессировании хронического вирусного гепатита в Казахстане», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по своей актуальности и значимости соответствует требованиям МНВО РК.</p> <p>Настоящим ходатайствую перед Комитетом для присуждения соискателю Абжапарой Балжан Степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина».</p>

Официальный рецензент  
К.м.н., и.о. профессора кафедры внутренних болезней  
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова



Славко Е.А.