

**Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Мусакуловой Айнуры Муратабаевны на тему «Иммуногенетические и генетические
особенности эндокринной офтальмопатии», представленную на соискание степени доктора РнД по образовательной
программе 8D10103 «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 из целевой программы, финансируемого(ой) государственным бюджетом (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Актуальность темы диссертации обусловлена ее междисциплинарным подходом, объединяющим офтальмологию и эндокринологию, что соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – «Наука о жизни и здоровье».
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не раскрыта</u> .	Данное исследование вносит значительный вклад в медицинскую науку, объединяя офтальмологию и эндокринологию. Актуальность работы обусловлена ростом заболеваемости эндокринной офтальмопатией и необходимостью разработки методов ее ранней

			диагностики и прогнозирования тяжелых форм, приводящих к инвалидизации. На основе анализа современных данных обоснована важность и потенциальное влияние исследования на клиническую практику. Детальное изучение иммунологических, иммуногистохимических и генетических аспектов патогенеза открывает новые перспективы для понимания механизмов развития заболевания. Особое внимание к роли интерлейкинов IL-17 и IL-38 расширяет представление о патогенезе и может способствовать разработке новых методов диагностики на ранних стадиях и инновационных подходов к лечению, направленных на подавление иммунных реакций и предотвращение прогрессирования.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Докторант демонстрирует высокую самостоятельность в планировании и организации клинической практики, а также активное участие во всех этапах исследования, включая анализ данных, лабораторные исследования и написание диссертации. Статистический анализ, лежащий в основе диссертации, выводов и рекомендаций, подтверждает развитое аналитическое и критическое мышление. Независимое выполнение задач свидетельствует о её высокой профессиональной компетентности.
4.	Принцип внутреннего	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность диссертации определяется

единства		
1) <u>обоснована</u> ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	выявленными пробелами в диагностике и прогнозировании эндокринной офтальмопатии (ЭОП), установленными на основе анализа 177 литературных источников. Исследование направлено на изучение концентрации цитокинов и полиморфизма кодирующих их генов для определения количественных маркеров активности и тяжести ЭОП, углубления понимания патогенеза, ранней диагностики тяжелых форм и разработки эффективных методов лечения, что открывает перспективы для инновационной терапии.	
4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u> ; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Диссертация полностью соответствует заявленной теме, четко сфокусирована и релевантна задачам исследования. Главы логически взаимосвязаны, последовательно раскрывают ключевые аспекты и обеспечивают достижение научной цели.	
4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель диссертации – установить иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии и разработать прогностическую модель ее течения. Цель соответствует тематике работы и отражает её суть. Задачи исследования, логически вытекающие из цели, направлены на её последовательную реализацию и всестороннее изучение проблемы.	
4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ;	Разделы работы логически связаны между собой и обеспечивают плавный переход от одной темы к другой. Объем представленной в диссертации	

2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	информации является достаточным для всестороннего рассмотрения предмета исследования и подкреплен необходимыми данными и анализом. Логическая последовательность изложения материалов, представленных автором, позволяет читателю легко следовать за ходом мысли и понимать суть проводимого исследования. В совокупности, структура, объем и логика изложения материалов, а также представленные выводы и общие заключения, демонстрируют целостность проведенного научного исследования и его успешное завершение, подтверждая достижение поставленных целей и задач.
4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные недостатки, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Автором было осуществлено всестороннее сравнительное критическое исследование всех значимых научных работ в рассматриваемой области, основанное на обширном анализе мировых литературных источников и актуальных публикаций. В процессе этого анализа были рассмотрены различные подходы и методы, использованные в исследованиях, а также выявлены основные тенденции и прогностическая модель тяжелого течения эндокринной офтальмопатии обоснована на результатах собственного исследования, которое включало в себя тщательный сбор и обработку данных, что свидетельствует о её надежности и

		практической значимости в данной области.
	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Данное исследование представляет собой значительный прогресс в понимании эндокринной офтальмопатии, благодаря новизне результатов и применению современных, разносторонних методологических подходов на всех этапах. Впервые установлены корреляции между уровнями IL-17 и IL-38 и клиническими характеристиками офтальмопатии (тяжестью и активностью), а также ассоциации тяжести и активности заболевания с генетическими вариациями генов, кодирующих эти цитокины. Выявленные противоположные эффекты интерлейкинов углубляют понимание патогенеза и открывают перспективы для будущих исследований и клинического применения. Впервые идентифицированы генетические маркеры, ассоциированные с развитием эндокринной офтальмопатии у европеоидов с болезнью Грейвса. Разработанные прогностические модели на основе иммунологических и генетических данных являются ключевым инструментом для ранней диагностики и прогнозирования тяжелых форм заболевания, предлагая новые решения и переосмысливая существующие проблемы.
5.	Принцип новизны научной	5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; Диссертация содержит актуальные и обоснованные выводы, вносящие значимый

	2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	вклад в науку и открывающие перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты обусловили разработку важных офтальмологических положений. Тщательный анализ данных и адекватные методы подтверждают достоверность результатов. Логичность выводов и их соответствие целям исследования свидетельствуют о завершенности и структурированности работы.
	5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	В данной диссертации разработана инновационная прогностическая модель, предназначенная для оценки уровня активности и степени тяжести эндокринной офтальмопатии. Эта модель способствует раннему выявлению пациентов, находящихся в группе высокого риска развития тяжелых форм заболевания, что, в свою очередь, позволяет офтальмологам принимать меры по профилактике потери зрения, вызванной компрессией зрительного нерва и вторичной глаукомой. Таким образом, достигается улучшение клинических исходов и оптимизация процесса терапии эндокринной офтальмопатии.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (кваликатив ресеч) и направлений подготовки

	по искусству и гуманитарным наукам).	методов позволил выявить значимые закономерности и статистически достоверные связи, обеспечивая обоснованность и убедительность представленных выводов.
7.	Основное положение, выносимое на защиту Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Выявляется ли тривиальным? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Выявляется ли новым? 1) <u>да</u>; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>;	Настоящая диссертация представляет научные положения, обоснованные результатами самостоятельного исследования и подтвержденные публикациями в международных рецензируемых изданиях Scopus (Site Score) и научных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Анализ демонстрирует научную новизну и актуальность положений, а установленные закономерности и результаты свидетельствуют о глубокой проработке темы. Выявленный потенциал практического применения предложенных решений подчеркивает их значимость для науки и практики. 1. Клиническое течение эндокринной офтальмопатии сопровождается активацией аутоиммунного ответа, включающего изменение концентрации IL-17 и IL-38. Увеличение уровня IL-17 и снижение IL-38 в биологических средах и тканях (кровь, слеза, клетчатка) являются количественными маркерами активности и предиктором тяжелого течения эндокринной

		4) в текущей формулировке проверить офтальмопатии. уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	2. Генетические вариации rs7570267 (IL-38) являются риском развития более тяжелого проявления эндокринной офтальмопатии, что подтверждает роль генетических факторов в патогенезе заболевания. Полиморфизм rs3811058 (IL-38) ассоциирован с развитием эндокринной офтальмопатии у пациентов европеоидной этнической группы с дисфункцией щитовидной железы. 3. Прогностические модели клинического течения эндокринной офтальмопатии позволяют выявлять пациентов с активной формой и тяжелым течением заболевания, обеспечивая своевременное начало лечения и предотвращая осложнения со стороны органа зрения.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u>; 2) нет.	Исследование использует современные и надежные научные методы, обеспечивая обоснованность и воспроизводимость результатов. Работа выявляет проблемы и предлагает решения, важные для клинической практики. Диссертация основана на четкой концепции и структурированном дизайне исследования, что позволило собрать и проанализировать достаточный объем данных для обоснованных выводов. Методология и методы соответствуют международным стандартам, что свидетельствует о

		профессионализме исследования.
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.		Анализ материала выполнен с применением современных статистических программ, в частности SPSS 22.0 (IBM SPSS Inc), что соответствует требованиям научной обработки данных. Использованы стандартизованные и валидированные методы, обеспечивающие точность и достоверность результатов. Визуализация результатов в виде диаграмм и рисунков повышает наглядность и облегчает понимание исследования для широкой аудитории.
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.		Иммунологические, иммуногистохимические и генетические исследования подтвердили теоретические выводы о взаимосвязи интерлейкинов IL-17 и IL-38 с эндокринной офтальмопатией. Уровни IL-17 и IL-38 значительно различались у пациентов с ЭОП в зависимости от активности заболевания и отличались от контрольной группы. Исследования орбитальной ткани укрепили эти выводы. Генотипы AG и AA полиморфизма rs7570267 (IL38) ассоциированы с активностью ЭОП, а ген rs3811058 (IL38) – с развитием ЭОП у пациентов с патологией щитовидной железы европеоидной группы пациентов, указывая на генетическую предрасположенность.
8.4	Важные утверждения	Все важные научные утверждения имеют

	<u>подтверждены/частично</u> подтверждены/не подтверждены ссылки на актуальную и достоверную научную литературу. Использованные литературные источники соответствуют требованиям качественного литературного обзора. Библиография включает 177 источника на русском и иностранных языках, что демонстрирует разнообразие и полноту использованной литературы.
	8.5 Использованные источники литературы <u>достаточно/не достаточно</u> для литературного обзора. Теоретическая значимость работы обусловлена высоким потенциалом практического применения результатов, особенно в образовании врачей общей практики и офтальмологов. Включение этих данных в учебные курсы повысит качество подготовки специалистов и, как следствие, улучшит систему здравоохранения.
9	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>; 2) нет. Результаты позволяют широко применять прогностические модели для выявления ранних маркеров активности и тяжести эндокринной орбитопатии. Выделен минимальный, основанный на доказательной медицине, набор факторов, влияющих на течение ЭОП у пациентов с патологией щитовидной железы.
	9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>; 2) нет. Разработанные в диссертации прогностические модели – это новые, понятные и полезные инструменты. Они предлагают свежий взгляд на существующие проблемы и просты в
	9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-е)
	Принцип практической ценности

		75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	использовании для специалистов разного уровня. Эти модели могут эффективно применяться в офтальмологии и эндокринологии. Внедрение разработанных моделей в клиническую практику и учебный процесс повышает квалификацию будущих специалистов.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма в представленной диссертации соответствует установленным стандартам, что проявляется в соблюдении норм орфографии и стилистики русского языка. Её структура, включающая введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, организована согласно академическим канонам, обеспечивая доступность и полноту восприятия.
11.	Замечания к диссертации	В ходе рецензирования диссертационной работы было обнаружено несколько замечаний. Обширные таблицы, содержащие данные о характеристиках исследований, включенных в анализ, могли бы быть представлены в более сжатом формате, что способствовало бы улучшению восприятия представленной информации. В целях повышения визуальной восприимчивости прогностических моделей целесообразно использовать крупноформатные схемы для их визуализации.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей)	Работы, включенные в диссертацию, полностью соответствуют международным стандартам и критериям академической честности. Это соответствие не только подтверждается индексацией научных материалов в престижных базах данных Web of Science и Scopus, но и публикацией в рецензируемых журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК.	
	официальные рецензенты комментируют научный		

