

Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Мусакуловой Айнуры Муратбаевны на тему «Иммунологические и генетические особенности эндокринной офтальмопатии», представленную на соискание степени доктора PhD 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 финансируемого(ой) из государственного 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; 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>	Диссертация 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</u>/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u>/не раскрыта.	Диссертация вносит значительный вклад в науку, углубляя понимание патогенеза аутоиммунного процесса при эндокринной офтальмопатии (ЭОП). В ней определены иммунологические и генетические

			маркеры для ранней диагностики тяжелых форм ЭОП и разработана прогностическая модель для выявления пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания. Полученные результаты и выносимые на защиту положения представляют собой решение актуальной научной задачи в офтальмологии и эндокринологии.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Высокая самостоятельность диссертанта подтверждается её личным участием в разработке идеи исследования, определении целей и задач, а также самостоятельным выполнением всех этапов: от диагностических манипуляций и анализа медицинских карт, проведения иммунологических, иммуногистохимических и генетических исследований, статистического анализа и интерпретации результатов до написания диссертации, формулирования выводов и прогностических моделей.
4.	Принцип единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>обоснована</u>; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность темы диссертации, безусловно, обоснована и имеет важное значение для современной врачебной практики. В первой главе автор убедительно выделяет необходимость ранней диагностики и прогнозирования тяжелых форм эндокринной офтальмопатии, что является критически важным в контексте заболеваний щитовидной железы. Высокая заболеваемость трудоспособного населения и ее влияние на качество жизни пациентов обуславливают

		актуальность данного исследования. Изучение иммунносpezifических цитокинов, таких как IL-17 и IL-38, как потенциальных диагностических и прогностических маркеров открывает новые горизонты в понимании патогенеза офтальмопатии. Это не только углубляет наши знания о роли иммунной системы в развитии данного состояния, но и создает предпосылки для создания более эффективных терапевтических подходов. Используемые современные методы, включая иммунологические, генетические и иммуногистохимические, подчеркивают высокий уровень научной проработки темы. Таким образом, актуальность исследования полностью оправдана, так как оно направлено на решение важнейшей проблемы в области офтальмологии и эндокринологии. Работа обещает внести значительный вклад в повышение качества диагностики и лечения пациентов с эндокринной офтальмопатией.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Диссертация представляет собой завершенное научное исследование, последовательно раскрывающее тему, идею и процесс поиска. Все разделы диссертации (введение, обзор литературы, методы, результаты, обсуждение, заключение) взаимосвязаны и логически обоснованы. Введение обосновывает актуальность темы и формулирует цель. Обзор литературы демонстрирует состояние изученности вопроса и выявляет пробелы. Методы и

	материалы детально описывают исследовательский подход, обеспечивая оценку валидности данных. Результаты представлены наглядно в таблицах и графиках. Обсуждение интерпретирует результаты в контексте существующих исследований, формулируя новые гипотезы. Заключение обобщает достижения и предлагает практические рекомендации.
4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи рецензируемой работы полностью соответствуют заявленной теме диссертации. Задачи исследования последовательны, четко отражают процесс выполнения диссертационной работы и направлены на достижение поставленной цели.
4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Диссертация отличается последовательной структурой и внутренней логической согласованностью. Разделы взаимосвязаны, формируя единое целое. Научные результаты вытекают из поставленных задач, а выводы, основанные на достоверных данных, подтверждают завершенность и целостность исследования, демонстрируя его методологическую обоснованность и высокую научную проработанность.
4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> ;	Предложены научно обоснованные подходы, критически проанализированные и сопоставленные с существующими решениями. Разработаны практически значимые прогностические модели для ранней диагностики и прогнозирования ЭОП,

		2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	обладающие высоким потенциалом применения в клинической практике. Внедрение моделей позволит улучшить раннюю диагностику и прогнозирование тяжелых форм заболевания, обеспечивая своевременное лечение и предотвращение необратимых изменений в орбите.
5.	Принцип новизны	научной 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%). 5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%);	Научная новизна исследования подтверждается установленными фактами: на основе иммунологического анализа изучена роль IL-17 и IL-38 в патогенезе ЭОП. Выявлена корреляция уровней этих цитокинов с активностью и тяжестью заболевания, что подтверждает их участие в патогенезе. Впервые установлена ассоциация полиморфизма rs7570267 (IL-38) с активностью и тяжестью аутоиммунного процесса при ЭОП. Кроме того, генетические вариации rs3811058/IL-38 связаны с развитием ЭОП у пациентов европеоидной этнической группы, что указывает на влияние генетических факторов на развитие заболевания. Впервые разработаны прогностические модели клинического течения ЭОП на основе иммунологических и генетических данных. Выводы диссертации, основанные на проведенных исследованиях, являются новыми и обоснованными, а также соответствуют поставленным задачам.

		3) не новые (новыми являются менее 25%). 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%).	Предложена и разработана новая прогностическая модель активности и тяжести ЭОП (защищена авторским свидетельством), позволяющая своевременно выявлять пациентов с высоким риском тяжелого течения, для профилактики фиброзирования и неoadипогенеза тканей орбитальной полости.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомах с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (количественный анализ) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Выводы диссертации, основанные на комплексном анализе клинических, иммунологических и генетических параметров, обеспечили мультидисциплинарное изучение заболевания. Подтвержденные исследованием и статистически обработанные результаты углубили понимание патогенеза ЭОП, выявили значимые корреляции между иммунологическими маркерами и тяжестью течения, а также генетическую предрасположенность к тяжелой форме заболевания. Разработанная модель клинического течения на основе иммунологических и генетических данных предлагает новый взгляд на проблему и может применяться для разработки эффективных стратегий ранней диагностики и лечения, имея важное теоретическое и практическое значение для персонализированной терапии и улучшения прогноза.

7.	Основные положения, выносимые 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 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	Иммунологические исследования подтверждают активацию аутоиммунного ответа при эндокринной офтальмопатии, характеризующуюся изменением концентраций IL-17 и IL-38. Повышенный уровень IL-17 и пониженный уровень IL-38 в крови, слезе и клетчатке являются количественными маркерами активности и предикторами тяжелого течения. Генетический анализ выявил значимую ассоциацию полиморфизма rs7570267 (IL-38) с риском тяжелого течения эндокринной офтальмопатии, что указывает на роль генетических факторов. Вариации rs3811058 (IL-38) ассоциированы с развитием заболевания у европеоидной этнической группы с дисфункцией щитовидной железы. Прогностические модели, использующие метод дерева решений и доступные параметры (чувствительность 95,7%, точность 80%), позволяют своевременно выявлять пациентов с активной и тяжелой формой, предотвращая осложнения. Научная новизна и значимость результатов подтверждены тремя авторскими свидетельствами и пятью публикациями, включая две в журналах, индексируемых Scopus, что свидетельствует об их нетривиальности и широкой применимости в медицине.
----	---	---	---

		7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u>; 2) нет.	Диссертация выполнена в строгом соответствии с утвержденным дизайном исследования, обеспечивая целостность и достоверность результатов. Объем проанализированных данных и источников достаточен для обоснованных выводов и достижения целей исследования, формируя солидную эмпирическую основу. Используемый методологический подход и методы соответствуют современным международным научным стандартам, демонстрируя глубокое понимание автором существующих научных подходов и его высокую квалификацию.
		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.	В диссертационном исследовании использованы современные методы статистического анализа и инструменты обработки данных, включая SPSS (версия 22.0, IBM SPSS Inc.). Нормальность распределения данных оценивалась тестом Колмогорова-Смирнова, категориальные данные анализировались с помощью критерия хи-квадрат. Для сравнения трех групп применялся критерий Крускала-Уоллиса, для двух групп – U-тест Манна-Уитни. Связь между уровнями интерлейкинов 17/38

	и клиническими проявлениями ЭОП анализировалась с помощью корреляции Спирмена и множественного регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга и различия в частотах генотипов и аллелей по рецессивной модели оценивались χ^2 -критерием; отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом служило мерой ассоциации. Независимая роль генотипов как фактора риска оценивалась логистической регрессией. Уровень значимости был установлен как $p < 0,05$, с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Прогностическая модель построена на основе многомерной классификации деревом решений.
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) да; 2) нет.	Выводы и положения диссертации логически обоснованы результатами исследования. Они базируются на тщательном анализе данных, и закономерно вытекают из всестороннего рассмотрения проблемы, и подтверждены статистически значимыми взаимосвязями, что позволяет экстраполировать их на более широкую популяцию. Сравнительный анализ данных различных групп пациентов проведен в соответствии с принципами доказательной медицины, с использованием валидизированных методов и минимизацией систематических ошибок, обеспечивая объективность интерпретации. Это гарантирует высокую достоверность и

			обоснованность результатов, исключая предвзятость, и позволяет использовать их в дальнейших научных исследованиях и клинической практике.
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены</u> ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Основные утверждения диссертации подкреплены ссылками на актуальные и достоверные научные источники. В разделах «Введение» и «Обзор литературы» представлен систематизированный анализ современных отечественных и международных публикаций, отражающих текущее состояние разработки рассматриваемой проблемы и подтверждающих актуальность и научную обоснованность темы.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не достаточны</u> для литературного обзора.	Важные утверждения в работе подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Указатель литературы содержит 177 источников на иностранном и русском языках.
9	Принцип ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Диссертация расширяет знания о патогенезе эндокринной офтальмопатии (ЭОП), углубляя понимание роли цитокинов и генетической предрасположенности (полиморфизмы генов IL-17 и IL-38) в развитии тяжелых форм. Результаты иммунологического и генетического анализа имеют практическую ценность и могут быть использованы в образовательных программах для подготовки и повышения квалификации специалистов.

		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>; 2) нет.	Широкое применение прогностических моделей в офтальмологии позволит выявлять пациентов с высоким риском тяжелого течения эндокринной офтальмопатии на ранних стадиях и предотвращать необратимые изменения в орбите своевременной иммуносупрессивной терапией.
		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%).	Предложенные докторантом практические рекомендации характеризуются инновационностью, доступностью и высокой применимостью в области практической медицины. Разработанные методические подходы были успешно интегрированы в клиническую и учебную практику, что свидетельствует о их эффективности и актуальности для современной медицинской деятельности.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u>; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация отличается высоким уровнем академического стиля, ясностью изложения и логичной структурой. Четкие формулировки и последовательное раскрытие тем обеспечивают легкое понимание основных положений и выводов исследования. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к научным трудам, что делает ее доступной и понятной для широкой аудитории.
11.	Замечания к диссертации	1. Недостаточно подробное описание критериев включения/исключения пациентов (например, влияние сопутствующих аутоиммунных заболеваний). 2. Стилистические погрешности: повторы терминов в разделе «Обсуждение». 3. Некорректные подписи к рисункам: например, рис. 23 (гистология) не содержит масштабной линейки.	

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)	Публикации, представленные в диссертации, отличаются высоким качеством и соответствуют международным стандартам. Это подтверждается их публикацией в авторитетных рецензируемых журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Статьи основаны на современных методологических подходах, демонстрируют глубокое понимание актуальных научных тенденций и соответствуют строгим требованиям международных журналов. Исследования характеризуются комплексным и всесторонним подходом к изучаемым проблемам, что позволило получить значимые и оригинальные результаты.
13. Решение официального рецензента	Диссертация Мусакуловой Айнуры Муратбаевны является полноценным научным исследованием, предлагающим инновационное решение актуальной задачи в ранней диагностике и прогностике эндокринной офтальмологии, и соответствует требованиям для присуждения степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10103 «Медицина». Работа отличается актуальностью, научной новизной, практической значимостью, глубиной и обоснованностью выводов. В связи с вышеизложенным ходатайствую перед Комитетом о присуждении докторанту Мусакуловой Айнуре Муратбаевне степени доктора философии (PhD).

Официальный рецензент:

MD, PhD , старший научный сотрудник Центра исследований глаз и зрения (CEVR), Гонконг, Китайская Народная Республика




Кулмаганбетов Мухит Аскарлович