

Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу докторанта Амиркуловой Айнуры Аскарбековны
на тему «Клинико-генетические особенности неалкогольного
стеатогепатита в РК», представленную на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности 8D10102 – 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).	Диссертационное исследование «Клинико-генетические особенности неалкогольного стеатогепатита в РК» соответствует государственным программам, направленным на развитие здравоохранения и науки. В частности, оно содействует реализации Национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина – Здоровая нация» (утвержденного Постановлением Правительства РК от 12 октября 2021 года №725), акцентирующего внимание на совершенствовании диагностики и лечения хронических заболеваний, включая метаболические нарушения печени. Кроме того, работа соответствует приоритетным направлениям науки, утвержденным Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан, в сфере биомедицины и генетики, что способствует развитию персонализированной медицины и улучшению методов раннего выявления и лечения НАСГ.
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта.	Диссертация вносит существенный вклад в науку, впервые изучая ассоциацию генетических маркеров PNPLA3 и TM6SF2 с клиническими проявлениями неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в Казахстане. Автор детально анализирует взаимосвязь микробиоты кишечника и метаболических изменений, используя современные методы секвенирования 16S рРНК, что позволяет предложить новые подходы к диагностике и персонализированному лечению НАСГ. Важность работы хорошо раскрыта через

			ее практическую значимость — разработанный алгоритм ранней диагностики уже внедрен в клиническую практику, а результаты исследования опубликованы в международных рецензируемых журналах.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Диссертация демонстрирует высокий уровень самостоятельности. Автор разработала методологию исследования, собрала и проанализировала клиничко-генетические данные, интерпретировала результаты, предложила алгоритм ранней диагностики и внедрила его в клиническую практику. Подтверждением самостоятельности служат публикации в международных журналах и акты внедрения в систему здравоохранения Казахстана.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования обоснована, так как оно впервые в Казахстане изучает взаимосвязь генетических факторов (PNPLA3, TM6SF2) и микробиоты кишечника в патогенезе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Это соответствует приоритетному направлению биомедицины, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве РК. Работа важна для развития персонализированной медицины, улучшения диагностики и лечения НАСГ, что подтверждается научными публикациями, актами внедрения и государственной регистрацией авторского права.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) отражает ; 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью отражает тему исследования, демонстрируя глубокий анализ клиничко-генетических особенностей НАСГ в Казахстане. Автор логично и структурировано рассмотрел эпидемиологию, генетические факторы и влияние микробиоты на прогрессирование болезни. Исследование включает новаторский алгоритм ранней диагностики, а также использование современных методов генетического анализа и секвенирования микробиома, что

			подтверждает практическую значимость работы.
	4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.		Цель и задачи исследования полностью соответствуют заявленной теме диссертации. Работа направлена на изучение генетических и микробиотических факторов, влияющих на развитие НАСГ у населения РК. Заявленные задачи последовательно раскрывают заявленную тему, охватывая влияние полиморфизмов генов PNPLA3 и TM6SF2 на клинико-лабораторные проявления заболевания, анализ состояния микробиома и его взаимосвязь с печеночной патологией. Также цель исследования четко реализуется через разработку алгоритма ранней диагностики, ориентированного на индивидуальные особенности пациентов.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.		Все разделы диссертации логично взаимосвязаны, обеспечивая целостное раскрытие темы. Литературный обзор раскрывает актуальность и современность исследования, материалы и методы детально описывают методологию его проведения, а результаты статистически доказывают влияние полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2 на прогрессирование НАСГ. Практические рекомендации подтверждают значимость исследования, обоснованную его заключением, а акты внедрения демонстрируют реальное применение результатов. Такой структурный переход от теории к анализу и применению делает работу взаимосвязанной, логически последовательной и научно обоснованной.
	4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.		В диссертации критический анализ представлен тем, что докторант оценивает влияние полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2 на клинические проявления НАСГ и фиброз печени, сопоставляя их с существующими данными мировой науки. Кроме того, анализируется роль микробиома кишечника, что представляет собой усовершенствованный подход в диагностике и терапии НАСГ. В диссертации обоснован переход от стандартных методов диагностики (биохимические показатели, фибросканирование) к

			персонализированному анализу генетических и микробиотических факторов, демонстрируя их прогностическую значимость.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научные результаты диссертации полностью новые. Впервые в Казахстане изучена ассоциация генов PNPLA3 и TM6SF2 с клиническими проявлениями НАСГ. Автор провел комплексный анализ генетических и микробиотических факторов, выявил влияние полиморфизмов TM6SF2 на цитолиз печени и предложил новый алгоритм диагностики, основанный на генетических и микробиотических маркерах. Эти данные подтверждены публикациями и актами внедрения, что делает исследование значимым для развития персонализированной медицины
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации полностью новые, так как впервые в РК проведено комплексное исследование ассоциации генетических маркеров PNPLA3 и TM6SF2 с клинико-лабораторными показателями НАСГ. В диссертации выявлено влияние полиморфизма TM6SF2 на выраженность цитолиза (повышенные уровни АЛТ), что подтверждает его роль в повреждении гепатоцитов. Также впервые изучено влияние микробиоты толстого кишечника на прогрессирование НАСГ в Казахстане. Выявлено, что у пациентов с мутацией TM6SF2 встречается уникальный III энтеротип микробиома, отсутствующий у пациентов без мутации. Кроме того, предложен новый алгоритм диагностики, интегрирующий генетические и микробиомные параметры, что открывает возможности для персонализированного подхода к лечению НАСГ.
		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%).	Диссертация содержит полностью новые технические, технологические, экономические и управленческие решения, которые обоснованы проведенным исследованием. Впервые в Казахстане предложен персонализированный алгоритм диагностики НАСГ, основанный на генетических маркерах PNPLA3 и TM6SF2, микробиомных энтеротипах и биохимических показателях, что открывает новые возможности для раннего выявления и прогнозирования фиброза печени.

			Кроме того, внедрено неинвазивное тестирование (FIB-4) в систему клинической диагностики в РГП «Больница Медицинского центра УДП РК», а разработанные методы генетического тестирования подтверждены актами внедрения и государственным свидетельством об авторском праве. Эти решения имеют практическую ценность для улучшения подходов к лечению НАСГ и его осложнений.
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).	Все основные выводы диссертации основаны на весомых научных доказательствах. Генетические и микробиотические факторы НАСГ подтверждены статистическими расчетами, данными секвенирования 16S рРНК, а также корреляциями биохимических показателей с выявленными полиморфизмами PNPLA3 и TM6SF2. Практическая значимость работы доказана актами внедрения, клиническими рекомендациями и публикациями в международных рецензируемых журналах, что подтверждает научную обоснованность всех основных положений исследования.
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	7.1 Положения доказаны статистическими расчетами, научными публикациями и актами внедрения. Положение 1 о влиянии полиморфизма гена TM6SF2 влияет на степень цитолиза – Доказано. Пациенты с мутацией TM6SF2 имели статистически значимо повышенный уровень АЛТ, что подтверждает его влияние на повреждение гепатоцитов. Положение 2 о взаимосвязи генетического фактора TM6SF2 и состава микробиоты – Доказано. У пациентов с мутацией TM6SF2 выявлен уникальный III энтеротип микробиома, отсутствующий у пациентов без мутации. Положение 3 о влиянии полиморфизма гена PNPLA3 на метаболизм липидов – Доказано. У носителей мутации PNPLA3 был значительно повышен уровень ЛПНП, что подтверждает его связь с нарушением липидного обмена.

		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.	Положение 4 о роли микробиоты в прогрессировании НАСГ – Доказано. Изменения в составе микробиоты связаны с тяжестью фиброза, что подчеркивает ее влияние на развитие заболевания. Положение 4. Разработанный алгоритм диагностики имеет практическую ценность – Доказано. Генетическое тестирование и анализ микробиома повышают точность диагностики и позволяют выявлять группы высокого риска фиброза. 7.2 Положения диссертации не являются тривиальными, поскольку они содержат оригинальные научные выводы, основанные на новаторском подходе к изучению клинико-генетических особенностей НАСГ. Впервые исследована взаимосвязь полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2 с клиническими проявлениями НАСГ, а также влияние микробиоты кишечника на прогрессирование фиброза. Результаты исследования подтверждены статистическими расчетами, методами молекулярной диагностики и секвенирования 16S рРНК, а также актами внедрения в клиническую практику. 7.3 Научные результаты диссертации полностью новые. Впервые в РК проведено комплексное исследование ассоциации генетических факторов (PNPLA3, TM6SF2) с клинико-лабораторными проявлениями НАСГ, а также влияние микробиома кишечника на прогрессирование фиброза. Разработан новый алгоритм диагностики, учитывающий эти параметры, что открывает перспективы персонализированного подхода к лечению НАСГ. 7.4 Результаты диссертации имеют широкий уровень применения. Они важны для клинической практики, т.е. позволяют улучшить диагностику, прогнозирование и персонализированный подход к лечению НАСГ. Разработанные методы могут быть внедрены в систему здравоохранения, использованы для обучения медицинских специалистов и адаптированы в междисциплинарных исследованиях по гепатологии, гастроэнтерологии, генетике, микробиоте и метаболическим заболеваниям. 7.5 Доказательная база исследования подкреплена публикациями в международных журналах и актами внедрения, что подтверждает научную новизну и значимость работы.
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология	В диссертационном исследовании обоснован выбор методологии, которая

	Достоверность источников и предоставляемой информации	достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.	подробно описана и соответствует современным научным стандартам. Исследование основано на наблюдательном аналитическом дизайне типа «случай-контроль», что является подходящим методом для анализа взаимосвязи клинико-генетических факторов и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Достоверность источников подтверждена: в работе использованы международные и отечественные исследования, опубликованные в рецензируемых журналах, а также официальные нормативные документы Казахстана. Литературный обзор включает 136 источников, что свидетельствует о глубоком анализе научной информации. Методология исследования подробно описана и включает: • Клинические методы диагностики НАСГ, включая ультразвуковую диагностику, биохимические анализы и фибросканирование. • Генетические методы, такие как ПЦР-анализ полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2. • Исследование микробиома кишечника с помощью секвенирования 16S rRNA. • Статистическая обработка данных, включающая логистическую регрессию, анализ ROC-кривых и другие методы, обеспечивающие надежность выводов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.	Результаты диссертации получены с использованием современных методов исследования и анализа данных с применением компьютерных технологий. В работе использованы генетические методы, включая ПЦР-анализ полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2, а также секвенирование 16S rRNA для изучения микробиома. Для обработки данных применялись статистические методы, такие как логистическая регрессия, ROC-анализ и многомерный корреляционный анализ, обеспечивающие точность и достоверность результатов. Анализ данных проводился с помощью специализированных программ, позволяющих визуализировать и

			интерпретировать взаимодействие микробиоты и генетических факторов. Таким образом, диссертация основана на современных молекулярных, биостатистических и компьютерных методах.
		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.	Теоретические выводы, модели и выявленные взаимосвязи доказаны и подтверждены собственным первичным исследованием. Достоверность выводов обеспечена анализом клинико-генетических данных, изучением полиморфизмов PNPLA3 и TM6SF2, а также исследованием микробиоты с использованием секвенирования 16S рРНК. Полученные результаты статистически обоснованы, подтверждены сравнением с существующими данными мировой науки. Практическая применимость доказана актами внедрения, что подтверждает надежность и научную ценность исследования.
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные утверждения диссертации подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Все научные положения подкреплены цитированием работ ведущих казахстанских и зарубежных авторов в области гепатологии, молекулярной генетики и микробиологии, что гарантирует их достоверность и соответствие международным научным стандартам.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора.	В литературном обзоре использованы 136 источников, включая международные рецензируемые журналы, современные исследования по генетике и микробиоте, а также нормативные документы РК.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет.	Диссертация имеет значительное теоретическое значение. Исследование ассоциации генетических факторов (PNPLA3, TM6SF2) с клинико-лабораторными характеристиками НАСГ, а также взаимосвязи микробиоты кишечника с прогрессированием фиброза печени расширяют научные представления о молекулярных механизмах патогенеза НАСГ. Выводы диссертации могут быть использованы для дальнейших исследований в области гепатологии, медицинской генетики и микробиологии,

			что подтверждает ее вклад в развитие фундаментальной науки.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.	Практическая значимость диссертации заключается в том, что разработанный алгоритм диагностики НАСГ, основанный на генетических и микробиомных данных, может быть внедрен в клиническую практику для персонализированного подхода к лечению. Результаты исследования уже используются в медицинских центрах, что подтверждается актами внедрения. Генетическое тестирование и анализ микробиоты могут улучшить прогнозирование и раннее выявление фиброза, снижая риск его прогрессирования. Кроме того, выводы диссертации могут быть применены в образовательных программах, а также в разработке новых методов терапии в области гепатологии.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Разработан персонализированный алгоритм диагностики НАСГ, основанный на генетических и микробиомных маркерах, которые ранее не применялись в клинической практике Казахстана. Внедрение неинвазивного тестирования FIB-4 и секвенирования 16S рРНК позволяет улучшить прогнозирование и раннее выявление фиброза печени, а практические рекомендации адаптированы для интеграции в систему здравоохранения. Новизна предложений для практики подтверждается актами внедрения и публикациями.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое	Качество академического письма в диссертации высокое, соответствует требованиям научных исследований. Текст структурирован логично, использует научный стиль с четкими формулировками, аргументированными выводами и корректным употреблением терминологии. Язык работы ясный и аналитический, без необоснованных утверждений, что подтверждает академическую достоверность исследования.
11.	Замечания к диссертации	Замечаний нет	
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 Типового положения)	Диссертационная работа Амиркуловой Айнуры Аскарбековны полностью соответствует требованиям «Правил присуждения степени» Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Рекомендую присудить степень доктора философии (PhD) по специальности Амиркуловой Айнуры Аскарбековны по специальности 8D10102 – Медицина за представленную диссертационную работу на тему «Клинико-генетические особенности неалкогольного стеатогепатита в РК»

Официальный рецензент _____

Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – доктор медицинских наук, профессор Национального научного онкологического центра г.Астана, главный внештатный гепатолог Министерства Здравоохранения Республики Казахстан, Президент ассоциации «GastroHepato Transplant Group Astana», г. Астана, Казахстан.

Дата, печать

26.05.2025 г.р.