

Письменный отзыв  
официального рецензента  
доктора медицинских наук, профессора,  
заведующего отделением опухолей головы и шеи с торакальной хирургией  
многопрофильной городской больницы №3 г. Караганды, **Шауенова Ергали  
Солтыбековича**

на диссертационную работу **Штефанова Ивана Ивановича**  
на тему «**Молекулярно-генетические и микробиологические аспекты  
рака желудка в Казахстане**»,

представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по  
специальности «6D 110100 – Медицина».

№ п/ п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента.
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:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого (ой) из государственного бюджета, (указать название и номер проекта или программы)</p>	<p>Тема диссертации Штефанова Ивана Ивановича соответствует приоритетным направлениям развития науки и государственным программам Республики Казахстан: 1) Постановление Правительства Республики Казахстан от 29 июня 2018 года № 395. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018 – 2022 годы</p> <p>2) Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года №982 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы.</p> <p>Часть диссертационной работы выполнена в рамках научного проекта и гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан: О.0584 НТП «Создание генетических паспортов для отдельных групп населения Казахстана на основе</p>

		<p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) Диссертация <u>соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при правительстве республики Казахстан (указать направление)</u></p>	<p>использования ДНК-технологии» на 2012-2014 годы. Диссертация соответствует приоритетным направлениям развития науки.</p>
2	Важность для науки	<p>Работа <u>вносит</u> существенный вклад в науку, а <u>ее важность хорошо раскрыта</u></p>	<p>Научная работа Штефанова И.И., посвящена достаточно распространенной нозологии в онкологии. Рак желудка занимает второе место среди причин смерти от онкологических заболеваний. Пятилетняя относительная выживаемость больных низкая, по разным данным составляет 20 - 30%. Несмотря на общее снижение заболеваемости, ежегодно фиксируется порядка 700 000 случаев смерти от рака желудка. К внешним факторам риска развития заболевания относят особенности питания, курение, злоупотребление алкоголем, наличие хронических заболеваний желудка (гастриты и язвенная болезнь), инфицирование патогенными штаммами <i>H. Pylori</i>. В настоящее время также имеется немало данных, свидетельствующих о большой роли наследственных факторов в развитии рака желудка. Наряду с наследственными генетическими Исследования молекулярно-генетических</p>

			<p>характеристик рака желудка, помимо того, что дают еще большие представления о патогенезе, могут иметь непосредственное клиническое значение, так как направлены на выявление прогностических и диагностических маркеров. В диссертационной работе Штефанова И.И. предпринята попытка охватить самые значимые результаты последних исследований, затрагивающих молекулярно-генетические аспекты рака желудка и актуализация данного вопроса вносит существенный вклад как в практическую медицину, так и в науку.</p>
3	<p>Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Высокий</u>;</li> <li>2) Средний;</li> <li>3) Низкий;</li> <li>4) Самостоятельности нет.</li> </ol>	<p>В диссертационной работе принцип самостоятельности соблюден.</p> <p>Диссертант самостоятельно провел анализ литературных данных, самостоятельно разработал дизайн исследования, сбор клинического материала для исследования диффузного и интестинального рака желудка. В период исследования собрал основной материал для написания диссертации, непосредственно участвовал на этапах проведения статистического анализа, молекулярно-генетического анализа, осуществлял биопсию метастатически пораженных лимфоузлов, забор биоптатов со слизистой оболочки желудка с последующим проведением тестов на уреазную активность <i>Helicobacter pylori</i>, участвовал в проведении иммуногистохимических</p>

			исследований на предмет экспрессии белка E-кадгерин.
4.	Принцип внутреннего единства.	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Обоснована;</u></li> <li>2) Частично обоснована;</li> <li>3) Нет обоснования.</li> </ol>	<p>Во всем мире рак желудка остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Высокие показатели заболеваемости и смертности при этой патологии определяют ее чрезвычайно высокую клиническую и социальную значимость.</p> <p>В структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает 5-е место в мире, уступая только раку легких, молочной железы, толстой кишки и простаты (при исключении злокачественных новообразований кожи). В структуре онкологической смертности рак желудка находится на 3-м месте.</p> <p>В Казахстане рак желудка по заболеваемости занимает 4-е место (при исключении злокачественных новообразований кожи и если рак ободочной кишки и рак прямой кишки рассматривать как разные нозологические единицы). Поздняя диагностика рака желудка напрямую предопределяет неблагоприятный прогноз заболевания. В Казахстане летальность на 1-м году с момента установления диагноза составляет 43,4% (2020 г). Все имеющиеся данные указывают на первостепенное значение вопросов предупреждения рака желудка. В свою очередь создание системы профилактики и ранней диагностики любого</p>

			распространенного онкологического заболевания невозможно без детального анализа его факторов риска.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертационной работы отражает тему диссертации и соответствует поставленной цели и решаемым задачам.
		4.3 Цели и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи соответствуют теме диссертационной работы. Задачи исследования направлены на реализацию цели исследования.
		4.4. Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует;	Все разделы и положения диссертации логически полностью взаимосвязаны, написаны с соблюдением внутреннего единства. Задачи соответствуют целям исследования.
		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 мнения, а цитаты других авторов	Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Диссертант изучив международный опыт и провел научно обоснованный полный критический анализ литературы, собственного исследования, предложены пути решения изучаемой проблемы.
5.	Принцип научной новизны	5.1. <u>Научные результаты и положения являются новыми?</u> 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые, (новыми являются 25-76	Научная новизна заключается в том, что впервые описаны пути ретроградного лимфогенного метастазирования в паховые лимфоузлы при раке желудка.

		%) 3) не новые (новыми являются менее 25 %)	Впервые отмечена более частое инфицирование <i>Helicobacter pylori</i> слизистой оболочки желудка при диффузном раке желудка чем в общей популяции и при других формах рака желудка. Впервые в Казахстане создана тест система, позволяющая детектировать врожденные генетические нарушения генов TNF $\alpha$ , IL1B, IL10, TP53 и CD14, обуславливающие предрасположенность к раку желудка. Определение уровня экспрессии белка E-кадгерина в опухолевой ткани рака желудка является новым методом для иммуногистохимических исследований рака желудка, является дополнительным прогностическим фактором лимфогенного метастазирования.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>Полностью новыми;</u> 2) Частично новыми 3) Не новые (новыми являются менее 25 %).	Выводы, полученные автором являются полностью новыми. Достоверность выводов основана на достаточном репрезентативном материале, инновационном молекулярно-генетическом исследовании, а также применением современных методов статистического анализа.
		5.3 Технические, технологические, экономические решения или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новыми;</u> 2) частично новыми; 3) не новые.	Технологические решения являются новыми и полностью обоснованы.
6.	Обоснованность	Все основные выводы	Выводы и практические



	<p>основных выводов</p>	<p><u>основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u></p>	<p>рекомендации автора диссертации основаны на результатах исследования достаточного количества пациентов с болезнью рак желудка. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждено правильным методологическим подходом, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов, проведенным статистическим анализом. Таким образом, все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах.</p>
<p>7.</p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту.</p>	<p>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.  7.2 является ли тривиальным?  1) да;  2) нет.  7.3 Является ли новым?  1) да;  2) нет.  7.4 Уровень для применения:  1) 1,3 выводы - узкий;  2) средний;  3) 2,4 - широкий.  Доказано ли в статье?  1) Да  2) Нет</p>	<p>Все основные положения, выносимые на защиту доказаны в полной мере, научно обоснованы и являются новыми оригинальными, уровень применения выводов 1,3 - узкий, выводов 2,4 – широкий. Результаты проведенного исследования доложены на:  - X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии памяти академика Н.Н. Трапезникова (Россия, Сочи, 23-25 апреля 2018);  - международный симпозиум БИОТЕХ 2018, 12-13 июня 2018 г.  - конференции «Инновационные технологии в медицине» (Самарканд, ноябрь 2018);  - международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60 летию НАО</p>

МУА - 2018», (Нур-Султан);  
- XI съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии имени Н.Н. Трапезникова (Казань, 23-25 апреля 2020 г.)

- международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, приуроченная к 30-летию Независимости Республики Казахстан (Нур-Султан, 09-10 декабря 2021);

Опубликованные работы по теме диссертации:

3 статьи индексированные в международной базе Scopus:

1) Clinical cases of metastatic lesions of inguinal lymph nodes, right testis, diffuse and intestinal gastric cancers in patients after operative therapy // *Annals of Tropical Medicine & Public Health-Special Issues*". – Indien, March 2019. – Vol 18. – P. 110-124. Scopus IF 0.23, процентиль 7;

2) Clinical case of complications of inguinal node metastatic lesion in gastric cancer after surgical treatment // *Electron J Gen Med* 2019;16(6): em174 ISSN:2516-3507 OPEN ACCESS Case Report <https://doi.org/10.29333/ejgm/115850>. Scopus IF 0.19, процентиль 29.

3) Association of polymorphisms in TP53 and the promoter region of IL10 with gastric cancer in a Kazakh population // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2020. – Vol.20(4). – P. 539-546.



			<p>3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом обеспечения контроля в сфере образования и науки РК:</p> <p>1) Клинический случай метастатического поражения правого яичка при диффузном раке желудка // Астана медициналық журналы № 4. – Астана. –2018. – С. 299-304;</p> <p>2) Значение экспрессии E-cadherin при наследственном диффузном раке желудка // Медицина (Алматы). – 2019. – №2 (200). – С 8-12;</p> <p>3) Клинический случай метастатического поражения паховых лимфоузлов при раке желудка после оперативного лечения // Ғылыми-практиклық журнал . Валеология денсаулық – ауру сауықтыру. – Астана. – 2019. – Т. №2. – С. 197-204</p> <p>2 статьи в международном журнале и журнале республиканского значения:</p> <p>1) Features of Helicobacter pylori Infection in Patients with Diffuse and Intestinal Gastric Cancer According to a Urease Test // Acta Scientific Clinical Case Reports. – Indien –2022. – Vol.-3.4 – P. 64-67.</p> <p>1) 2) Значение экспрессии E-cadherin при диффузном раке желудка // ВЕСТНИК Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. – Астана. – Т. 3 (72). – 2018. – С.82-89.</p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность	Выбор методологии – обоснован. 1) да;	Методология и методы исследования обоснованы и соответствуют цели

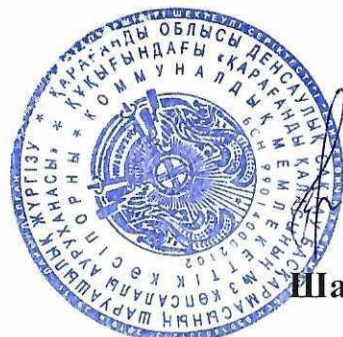
	источников и предоставляемой информации.	2) нет.	диссертационной работы.
		8.2. Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: <u>1) да;</u> 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальными исследованием (для направлений по педагогическим наукам, результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): <u>1) да;</u> 2) нет.	Выводы и основные положения, выносимые на защиту, выявленные закономерности подтверждены результатами собственных исследований, логически взаимосвязаны.
		8.4 Важные утверждения 1) подтверждены; 2) частично подтверждены; 3) не подтверждены ссылками на актуальную достоверную литературу.	Важные утверждения подтверждены ссылкой на актуальную научную литературу.
		8.5 Использованные источники литературы достаточные/не достаточны для литературного обзора	При написании данной диссертационной работы было использовано достаточное количество источников литературы, а именно 150 литературных источника.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1) да;</u> 2) нет.	Теоретические аспекты диссертации: 1) особенности инфицирования <i>Helicobacter pylori</i> при диффузном раке

желудка, а именно обширное инфицирование, косвенно свидетельствует о более важной роли данного инфекционного агента в развитии данного злокачественного заболевания, и, возможно, является следствием снижения, патологии иммунитета у данной категории больных, что дает возможность данной инфекции поражать более обширные участки слизистой оболочки желудка и способствует развитию диффузному раку желудка в столь молодом возрасте (это теоретические аспекты и перспективы, которые диссертационная работа открывает для дальнейшего изучения); 2) Метастазы в паховые лимфоузлы, в яичко дополняет уже известный перечень отдаленных лимфогенных метастазов (дополнение к уже известной классификации), существенным отличием является то, что данные метастазы наблюдались у уже прооперированных больных в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией; 3) Уровень экспрессии E-кадгерина и зависимость выраженности лимфогенного метастазирования от него является интересным фактом закономерности, требующим дальнейшего изучения и пристального внимания. Т.к. является механизмом контролирующим лимфогенное метастазирование на молекулярном уровне, что является перспективным

			<p>теоретическим направлением в развитии онкологии; 4) Разработка системы генетического анализа мутаций генов CDH1, TNF<math>\alpha</math>, IL1B, IL10, TP53 и CD14 является перспективным направлением т.к. частота и характер мутаций, предрасполагающих к раку желудка среди населения республики Казахстан не изучена вообще.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:  1) да;  2) нет.</p>	<p>Практическая значимость:  1) Уровень экспрессии E-кадгерина в практической деятельности онкологов является важным дополнительным критерием прогноза, помимо уровня дифференцировки опухоли, гистологической разновидности злокачественного новообразования.  2) В группе риска у родственников первой линии родства, обеспокоенных наличием диффузного рака желудка у их родственника в раннем возрасте (младше 40 лет) в качестве мер профилактики можно рассматривать эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i>.  3) С учетом ожидаемого увеличения продолжительности жизни больных после комбинированного и комплексного лечения диффузного и интестинального рака желудка, включающего гастрэктомию с лимфодиссекцией, предполагается увеличение случаев ретроградного лимфогенного</p>

			<p>метастазирования. Следовательно в группе риска желательны проведение УЗИ ОМТ, МРТ ОМТ с захватом паховых областей;</p> <p>4) Разработанная тест система по выявлению герминальных мутаций гена CDH1 и однонуклеотидных мутаций генов TNF<math>\alpha</math>, IL1B, IL10, TP53 и CD14 позволяет выявлять генетическую предрасположенность в группе риска и проводить в последующим меры профилактики по раннему выявлению и своевременному лечению рака желудка.</p>
10	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Высокое;</li> <li>2) Среднее</li> <li>3) Ниже среднего</li> </ol>	<p>Диссертационная работа «Молекулярно-генетические и микробиологические аспекты рака желудка в Казахстане» написана на русском языке. Автор правильно выражает и обосновывает свои мысли, достаточно убедительно излагает научный текст, приводит результаты собственного исследования. Качество оформления и написания – высоки. Работа отвечает требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК и автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности «6D1100100-Медицина».</p>

Д.м.н., профессор, заведующий отделением  
опухолей головы и шеи  
с торакальной хирургией  
Многопрофильной городской  
больницы №3 г. Караганды



Шауенов Е.С.