

**Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу докторанта Исильбаевой Аргуль Асетовны на тему: «Клинические особенности течения и состояние микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 - «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 программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа докторанта Исильбаевой А.А. выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – <u>Наука о жизни и здоровье.</u></p>
2.	Важность для науки	<p>Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта</p>	<p>Ревматоидный артрит является гетерогенным заболеванием, патогенез которого, основываясь на данных, объединяет генетические факторы риска и различные факторы, взаимодействующие с последними, в частности микробиоценоз. Изменения в составе бактерий у лиц с доклиническим и установленным ревматоидным артритом предполагают важную роль микробиоценоза в иммунной дисфункции, характерной для ревматоидного артрита. Однако механизмы, с помощью которых дисбактериоз кишечника способствует развитию заболевания, до конца не изучены. Кроме того, вносятся многочисленные методы терапии, обычно используемые для лечения ревматоидного артрита, могут изменять разнообразие микробиоценоза, предполагая, что модуляция микробиоценоза может помочь в лечении данного заболевания. Следовательно, лучшее понимание изменений в микробиоценозе, сопровождающих ревматоидный артрит, должно способствовать разработке новых терапевтических подходов. Учитывая все вышесказанное, представленная диссертационная работа вносит существенный вклад в науку, важность хорошо раскрыта и подтверждена данными в литературном обзоре, и полученными результатами, выводами и практическими рекомендациями.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности: <b>1) Высокий;</b> 2) Средний;</p>	<p>Уровень самостоятельности данной диссертационной работы очень высокий. Докторант самостоятельно выполнила набор</p>



- 3) Низкий;
- 4) Самостоятельность нет

участников исследования, забор материала, выделение ДНК из образцов, ПЦР в реальном времени и др. лабораторные мероприятия. Докторантом самостоятельно осуществлен статистический анализ данных, подготовлены публикации: докторант является автором-корреспондентом и первым автором в публикациях, докторантом самостоятельно написана диссертационная работа.

Актуальность представленной диссертационной работы обоснована, так как посвящена изучению ревматоидного артрита (РА) - тяжелому хроническому аутоиммунному заболеванию, которым страдает 1% населения земного шара. Семейный риск составляет 50% от риска развития серопозитивного РА, причем наибольший риск наблюдается у родственников первой линии. Курение увеличивает риск развития РА, особенно у лиц с аллелями

- 4.1 Обоснование актуальности диссертации:
- 1) **Обоснована;**
  - 2) Частично обоснована;
  - 3) Необоснована.

восприимчивости к РА высокого риска. Большое внимание в науке уделяется роли микробиоценоза в развитии аутоиммунных заболеваний. Первые признаки аутоиммунитета могут появиться на участках слизистых оболочек, в виде АЦЦП-IgA и IgG в слюне. Хотя дисбактериоз слизистых различных областей широко изучается в современной науке, не существует единого вида бактерий, который, по видимому, вызывает РА. Актуальность данной проблемы освещена в представленной диссертационной работе в достаточном объеме, что свидетельствует о тщательном анализе литературных данных.

4. Принцип внутреннего единства

- 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:
- 1) **Отражает;**
  - 2) Частично отражает;
  - 3) Не отражает

Тема диссертационной работы хорошо отражена, в соответствии с целями и задачами. И использованные в данной работе современные методы статистической обработки данных позволили получить обоснованные результаты, на основании которых получены выводы и предложены практические рекомендации.

Цель и задачи четко сформулированы и полностью соответствуют теме диссертации. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и заключение полностью соответствуют цели исследования и раскрывают тему диссертационной работы.

- 4.3. Цель и задачи диссертации:
- 1) **соответствуют;**
  - 2) частично соответствуют;
  - 3) не соответствуют

**Цель исследования:** Оценить клинические особенности, генетический спектр, состояние и прогностическую значимость микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом.

- Задачи исследования:**
1. Изучить клинические особенности течения у пациенток с ревматоидным артритом.
  2. Оценить особенности питания у пациенток с ревматоидным артритом.
  3. Изучить спектр генетических маркеров у пациенток с ревматоидным артритом.
  4. Исследовать состояние микробиоценоза



ротовой полости и кишечника у женщин с ревматоидным артритом.

5. Проанализировать взаимосвязь выраженности клинических проявлений с изменениями микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом.

6. Исследовать состояние микробиоценоза ротовой полости и кишечника на фоне терапии ревматоидного артрита.

7. Изучить прогнозирование клинического течения у исследованных пациенток с ревматоидным артритом.

Все разделы и положения диссертационной работы полностью взаимосвязаны. Диссертация написана автором единолично, содержит совокупность новых научных результатов и положений. Основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость

4.4 Все разделы и отражают суть исследования. Поставленные положения диссертации задачи реальны и выполнимы. Диссертантом логически взаимосвязаны: обозначена научная новизна. Главы **1) полностью** диссертационной работы логически **взаимосвязаны;** взаимосвязаны между собой и 2) взаимосвязь частичная; подытожены логичным и обоснованным 3) взаимосвязь отсутствует заключением. Диссертационная работа состоит из введения, 3-х разделов, 16 подразделов, заключения, изложена на 172 страницах, включает в себя 53 таблицы, 66 рисунков, 8 приложений. Список использованной литературы содержит 306 наименования.

4.5 Предложенные автором Докторант осуществил подробный анализ новые решения (принципы, современных литературных данных по теме методы) аргументированы и диссертационной работы: «Клинические оценены по сравнению с особенностями течения и состояние известными решениями: микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом». Получена аргументированная **1) критический анализ** критическая оценка современной ситуации в **есть;** области исследования по теме диссертационной 2) анализ частичный; 3) анализ представляет работы, предложены основные решения, собой не собственные применяемые в отечественном и зарубежном мнения, а цитаты других здравоохранении. авторов

Научная новизна диссертации является несомненной:

Впервые проведено комплексное изучение микробиоценоза ротовой полости и кишечника у пациенток с ревматоидным артритом в

5.1 Научные результаты и Казахстанской популяции. положения являются Впервые изучены генетические маркеры: HLA-новыми? DRB9 и не-HLA гены у пациенток с

ревматоидным артритом в Казахстанской популяции, при этом SNP HLA-DRB9 rs9268839 являются 25-75%); впервые изучен в Азиатской популяции.

3) не новые (новыми Впервые в Центральноазиатской популяции продемонстрирована ассоциация показателей кишечного микробиома и эффективности терапии при РА.

Диссертация содержит в себе полную и вполне достаточную совокупность новых научных результатов и положений, выдвинутых для

## 5. Принцип научной новизны



		<p>публичной защиты.</p> <p>Выводы диссертационной работы являются полностью новыми и отражают основную суть, цель и задачи исследования. Содержание каждого вывода подкреплено научным поиском решения поставленных задач, представленных в диссертационной работе. В результате исследования выделены 7 выводов: о более тяжелом течении РА при серопозитивной форме заболевания, о достоверно меньшем употреблении продуктов, содержащих лактозу, ниацин, алкоголь, полиненасыщенные жирные кислоты и витамин Е пациентками РА, о доминировании HLA-DRB9 rs9268839 в основной группе исследования, о наличии значительного отличия микробиома пациентов с РА в сравнении со здоровым контролем, об изменении кишечного микробиома в отличии от микробиома ротовой полости на фоне терапии РА, о прогнозировании рентгенологической стадии и деформации суставов.</p>
	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p><b>1) 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, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p><b>1) полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для <i>qualitative research</i> и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Практические рекомендации, предложенные в данной диссертационной работе логически взаимосвязаны, и вытекают из результатов данного исследования. Решения являются новыми и обоснованными: предложена коррекция питания пациенток с ревматоидным артритом, даны рекомендации по пробиотикотерапии, подтверждена эффективность, с точки зрения микробиома, болезнь-модифицирующего антиревматического препарата - Метотрексат, даны рекомендации по генетическому маркеру, ранее не изученному в Азиатской популяции и моделям прогнозирования.</p> <p>Все выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах, и вытекают из результатов проведенного исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом проанализированного материала, современными методами исследования, такими как ПЦР в реальном времени и секвенирование 16SpPHK, статистической (IBM Statistics 26 версия и RStudio версия 1.4.1717.) и биоинформатической (LotuS, SILVA, MicrobiomeAnalyst) обработки полученных данных.</p>
<p>7. Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p><b>1) доказано;</b></p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p>	<p>В диссертационной работе на защиту вынесены 4 положения:</p> <p>1. Исследованные пациентки с РФ-позитивной и АЦЦП-позитивной формой ревматоидного артрита имели более тяжелое течение заболевания, согласно клиническим и лабораторным данным, при этом при исследовании питания больных РА выявлено достоверно недостаточное потребление продуктов, содержащих лактозу, ниацин, алкоголь, полиненасыщенные жирные кислоты и</p>



- 1) да;  
**2) нет**  
 7.3 Является ли новым?  
**1) да;**  
 2) нет  
 7.4 Уровень применения:  
 1) узкий;  
 2) средний;  
**3) широкий**  
 7.5 Доказано ли в статье?  
**1) да;**  
 2) нет

витамины Е.  
 2. При изучении генетических маркеров выявлено, что единичный нуклеотидный полиморфизм HLA-DRB9 rs9268839 увеличивает шансы развития РА, генотипы нуклеотидов RASGRP1 rs8032939 преобладали как в РФ-позитивной, так и в РФ-негативной форме заболевания, SYNGR1 rs909685 преобладал в РФ-негативной форме РА. Генотипы нуклеотидов PADI4 rs2240340a и STAT4 rs11889341 доминировали как в АЦЦП-позитивной, так и в АЦЦП-негативной форме РА, нуклеотид FCRL3 rs2317230 доминировал в АЦЦП-позитивной форме РА.

3. Таксоны в микробиоме ротовой полости и кишечника достоверно отличались при различных формах РА в зависимости от РФ и АЦЦП статуса, рентгенологической стадии, ФК и активности заболевания, также разнообразие микробиома кишечника имело достоверные различия в зависимости от наличия и вида терапии РА, принадлежность к энтеротипу Prevotella увеличивает шансы развития ревматоидного артрита.  
 4. Возраст дебюта и симметричность суставного синдрома имеют прогностическое влияние на вероятность развития деформаций мелких и крупных суставов, а СРБ и длительность заболевания прогностически влияют на формирование рентгенологической стадии РА.

Все положения выносимые на защиту доказаны, являются нетривиальными, новыми, широко применимыми, получены 4 свидетельства государственной регистрации объекта интеллектуальной собственности, результаты диссертационной работы опубликованы в отечественных и международных изданиях: 2 статьи в отечественных изданиях, рекомендованных КОКСОН; 3 статьи в международных рецензируемых журналах, из них 1 статья в издании, имеющий 52 перцентиль и 2 статьи в издании, имеющий 48 перцентиль по CiteScore в базе Scopus; в сборниках международных конференций опубликовано 3 тезиса, один из которых опубликован в сборнике международной конференции APLAR (23rd Asia-Pacific League Associations for Rheumatology Congress) с импакт фактором, имеющий 49 перцентиль по CiteScore в базе Scopus.

- 8.1 Выбор методологии обоснован или методология достаточно подробно описана  
**1) да;**  
 2) нет

Выбор методологии: полимеразно-цепная реакция в реальном времени, секвенирование 16S рРНК на платформе MiSeq (Illumina), статистические программы - IBM Statistics 26 версия и RStudio версия 1.4.1717., биоинформатический анализ с использованием конвейера LotuS, базы SILVA и MicrobiomeAnalyst - обоснован современными тенденциями в науке, сама методология достаточно подробно описана во второй главе диссертационной работы.

8. Принцип достоверности и достоверность источников предоставляемой информации



8.2 Результаты Диссертационная работа, её научная диссертационной работы методология базируется на основных принципах получены с использованием доказательной медицины, с применением современных методов современных методов научных исследований научных исследований и (RTPCR, секвенирование 16 SpPHK) и методик методик обработки и статистического (IBM Statistics 26 версия, интерпретации данных с RStudio версия 1.4.1717.) и применением биоинформатического анализа с использованием компьютерных технологий: конвейера LotuS, базы SILVA, **1) да;** MicrobiomeAnalyst).

2) нет

8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для исследования. Каждый, полученный результат, направлений подготовки по выводу и практическая рекомендация обладают педагогическим наукам определенной объективностью результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):

**1) да;**

2) нет

8.4 Важные утверждения **подтверждены/частично** подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу Все важные утверждения, приведенные диссертантом в исследовательской работе, подтверждены ссылками на актуальный и достоверный источник. Автором приведены источники глубиной, преимущественно, 10 лет, из них зарубежных 301 и 5 отечественных.

8.5 Используемые источники литературы **достаточны/не достаточны** для литературного обзора В диссертационной работе проведен адекватный анализ современных данных отечественной и зарубежной литературы в количестве 306 источников.

9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнения, результаты данного исследования могут быть использованы в учебном процессе, подготовки специалистов медицины, а также в науке в целом, в терапии, ВОП, ревматологии, биологии, молекулярной биологии, генетике, микробиологии.

9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: Основные положения и выводы работы представляют собой результат хорошо запланированного и грамотно проведенного комплексного исследования по достижению поставленной соискателем важной научно-практической цели - определения микробиома, как инструмента для прогнозирования, лечения, и возможно, предотвращения развития РА в будущем. Существует высокая вероятность применения полученных результатов в практическом здравоохранении. Имеются 2 акта внедрения на уровне ПМСП.

9.3 Предложения для практики являются новыми? **1) полностью новые;** Рекомендуемые соискателем предложения для использования в практическом здравоохранении

9 Принцип практической ценности



- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);  
 3) не новые (новыми являются менее 25%)

Таким образом, по итогу рецензирования диссертационного исследования Исильбаевой Аргуль Асетовны на тему: «Клинические особенности течения и состояние микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом», представленного на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина», заключаю, что диссертационная работа отличается высоким уровнем самостоятельности, высоким качеством написания и оформления, в работе соблюдены принципы актуальности, достоверности и внутреннего единства, выводы обоснованы, основные положения доказаны, диссертация обладает научной новизной и практической значимостью. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Правил присуждения степеней» МОН РК. Соискатель Исильбаева Аргуль Асетовна достойна присуждения ей степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина».

10. Качество написания и оформления

- Качество академического письма:  
 1) высокое;  
 2) среднее;  
 3) ниже среднего;  
 4) низкое.

**Официальный рецензент:**

к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней НАО КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, врач-ревматолог высшей категории, ведущий консультант НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, член Экспертного Совета Ревматологов РК (г. Алматы)



Машкунова Ольга Васильевна

Подпись заверяю



Печать



11.10.2022