

Письменный отзыв
официального рецензента на диссертационную работу докторанта PhD Танабаевой Шынар Баймахановны на
тему «Морфофункциональные изменения печени на фоне портальной гипертензии и после ее коррекции
(экспериментальное исследование)», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по
специальности 8D10103 – 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>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития науки – «Наука о жизни и здоровье», утвержденного Высшей научно – технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	Значимость диссертации не вызывает сомнения. Научное исследование, посвященное анализу морфофункциональных изменений печени на фоне портальной гипертензии и последующих шунтирующих вмешательств, позволило глубже понять сложные взаимодействия в патогенезе данного состояния. Экспериментальное сужение каудальной полой вены и использование методов интракорпорального аутоорганического биофильтра и портокавального шунта предоставили значительные данные о динамике портального давления и связанных с этим гемодинамических изменениях.

3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) Высокий ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Докторантом самостоятельно были выполнены исследования согласно сформулированным целям и задачам, такие как проведение экспериментальной части исследования, выполнение статистической обработки данных, анализ полученных результатов, подготовка и опубликование научных трудов по теме исследования.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) Обоснована ; 2) Частично обоснована; 3) Необоснована. 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют 4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует 4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	Актуальность диссертационной работы полностью обоснована на основе проведенного глубокого анализа литературных данных, что показало важность и необходимость поиска корректирующих альтернативных методов при лечении осложненной портальной гипертензии на фоне перенесенных портосистемных шунтирующих вмешательств в доклиническом исследовании. Содержание диссертации отражает тему исследования. Диссертация содержит главы, такие как введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, собственные результаты, обсуждение, заключение, выводы, которые также раскрывают тему диссертации. Цель и задачи диссертационной работы определены на основе анализа проведенного литературного поиска и собственных данных по изучаемой проблеме. Цель и задачи исследования четко сформулированы и последовательно представлены решения для каждой задачи в определенных разделах диссертации. Все разделы диссертации изложены лаконично, имеют логическую связь, написаны грамотным научным языком. Внутреннее единство диссертации на всем протяжении исследования определялось правильно сформулированными целью, задачами, собственными полученными результатами и выводами, полностью соответствующими теме диссертации. В диссертационной работе присутствует критический анализ и оценка существующих методов лечения портальной гипертензии. Созданные и предложенные в эксперименте модели, такие как модели осложненной портальной гипертензии с разными степенями сужения каудальной

		<p>1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>полной вены, модель примененного интракорпорального аутоорганического биофильтра аргументированы результатами собственного исследования.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>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%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются новыми: Разработан способ моделирования надпеченочной гипертензии в условиях эксперимента (Патент РК на полезную модель № 5796 от 18.11.2020. Способ моделирования надпеченочной гипертензии в эксперименте). Разработан способ преобразования паренхимы селезенки в ткань, функционирующую в качестве паренхимы печени в условиях эксперимента (Патент РК на изобретение №36697 от 12.04.2024г. Способ преобразования паренхимы селезенки в ткань, функционирующую в качестве паренхимы печени в эксперименте; Евразийский предпатент на изобретение № 230396 от 15.08.2023. Способ преобразования паренхимы селезенки в ткань, функционирующую в качестве паренхимы печени в эксперименте.). Разработан алгоритм определения когнитивных функций крыс путем отслеживания положения крыс в режиме реального времени в тестах радиального лабиринта (Предпатент РК на полезную модель № 2024/0054.2 от 15.01.2024. Алгоритм определения когнитивных функций крыс путем отслеживания положения крыс в режиме реального времени в тестах радиального лабиринта// Танабаева Ш.Б., Алмабаев Ы.А., Фахрадиев И.Р., Күлімбет М.Б., Жұмағалиұлы А., Фазылов Т.Р.). Полученные новые данные, в ходе экспериментального исследования о морфологических изменений печени и оценки показателей выживаемости в зависимости от степени сужения каудальной поллой вены, обеспечивают новое понимание механизмов адаптации печеночной ткани к изменённым условиям кровообращения, что открывает перспективы для разработки новых методов диагностики и лечения портальной гипертензии. Идентифицированы и систематизированы ключевые факторы, влияющие на развитие постшунтовых осложнений при осложнённой портальной гипертензии в эксперименте.</p>

5.2 Выводы диссертации являются новыми?

1) полностью новые;

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

3) не новые (новыми являются менее 25%)

Полученные в результате исследования выводы являются новыми.

1. Эндотелиальная дисфункция, паракринные нарушения между активированными гепатоцитами и синусоидальными эндотелиоцитами, а также процессы капилляризации и синусоидального ремоделирования способствуют структурной перестройке печени при портальной гипертензии, усугубляя заболевание за счет неэффективной перфузии органа, тогда как портосистемное шунтирование, несмотря на свою эффективность в лечении портальной гипертензии, приводит к значительным осложнениям, включая печеночную энцефалопатию.

2. Разработанная модель портальной гипертензии в зависимости от степени сужения каудальной полой вены приводит к паренхиматозной дистрофии, расширению центральных вен, уменьшению митотического индекса и функциональной клеточной массы ($p \leq 0.05$) печени, снижению коэффициента АСТ/АЛТ в крови ($p \leq 0.001$), увеличению портального давления ($p \leq 0.001$), снижению когнитивных функций ($p \leq 0.05$) и выживаемости ($p \leq 0.01$) в сравнении с контрольной группой в эксперименте.

3. Разработанная методика формирования интракорпорального аутоорганического биофильтра показала, что, трансплантации живых клеток печени в паренхиму селезенки приводит к увеличению массы селезенки ($p=0.001$), уменьшению объема лимфоидных областей, капилляров и увеличению объема плотных клеточных скоплений за счет формирования кластеров гепатоцитов и желчевыводящих протоков на 60 сутки в условиях эксперимента.

4. Комбинированное использование портокавального шунта и интракорпорального аутоорганического биофильтра не привело к повышению времени задержке реакции по сравнению с контрольной группой (149 ± 15 и 157 ± 27 против 150 ± 19 соответственно, $p \leq 0,05$), обеспечило снижение портального давления ($6,5 \pm 1,2$ и $10,3 \pm 3,1$ против $7,2 \pm 1,9$ и $11,6 \pm 1,5$ в группах PCG 25 и PCG 50 соответственно, $p \leq 0.05$) и повысило выживаемость (95%ДИ 28,8-30,1 и 95%ДИ 29,0-29,9 против 95%ДИ 27,9-29,8 и 95%ДИ 26,7-29,5 в группах PCG 25 и PCG 50 соответственно, $p \leq 0.05$), а показатели коэффициента АСТ/АЛТ на 60

			сутки в этих группах ($p=0,782$ и $p=0,823$) не имеют значимых различий с контрольной группой, что контрастирует с значительными отклонениями в группах PCG 50 и PCG 75 ($p \leq 0,001$).
		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%)	Предложенные решения являются новыми и обоснованными. Обоснованность и достоверность научных результатов, выводов и заключения обусловлена применением современных методов статистического анализа, по оценке уровней достоверных различий изучаемых показателей в группах сравнения.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	Диссертация представляет собой заверченный научный труд, основные положения и выводы которые обоснованы на высоком уровне доказательства, а именно результаты применения портосистемных шунтирующих вмешательств, применения интракорпорального аутоорганического биофильтра по отдельности, а также в комбинации в условиях эксперимента. Исследование было разделено на 3 блока: 1- моделирование осложненной портальной гипертензии методом сужения просвета каудальной полой вены; 2-создание модели интракорпорального аутоорганического биофильтра (живление гепатоцинов в паренхиме селезенки), и на фоне модели осложненной ПГ применение портосистемных шунтирующих вмешательств и модели интракорпорального аутоорганического биофильтра. Согласно полученным результатам, умеренное сужение просвета вены приводит к значительным изменениям в структуре печени, сопровождающимся увеличением портального давления и развитием фиброза. Применение portoкавального шунта и интракорпорального аутоорганического биофильтра показало обещающие результаты в улучшении общего состояния животных за счет стабилизации гемодинамических параметров и уменьшения портального давления. В этой связи, все основные выводы исследования продемонстрировали свою доказательность.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение?	Все основные положения были доказаны: 1. Разработана и валидизирована экспериментальная модель

	<p>1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>портальной гипертензии, которая воспроизводит морфофункциональные изменения печени, обусловленные портальной гипертензией.</p> <p>2. Выявлены механизмы структурной перестройки печени при портальной гипертензии, включая эндотелиальную дисфункцию и капилляризацию синусоид, что способствует пониманию причин неэффективной перфузии органа и усугубления заболевания.</p> <p>3. Разработан инновационный метод формирования интракорпорального аутоорганического биофильтра путем трансплантации живых клеток печени в паренхиму селезенки который способствовал функциональной трансформации селезенки и развития функции печени, предоставляя альтернативу традиционным методам лечения портальной гипертензии.</p> <p>4. Проведено сравнение эффективности портокавального шунтирования и интракорпорального аутоорганического биофильтра, включая их комбинированное применение, в условиях экспериментальной портальной гипертензии.</p> <p>5. Разработан алгоритм определения когнитивных функций крыс в условиях портальной гипертензии, для оценки влияния заболевания и эффективности новых терапевтических подходов на когнитивные способности.</p> <p>Диссертация Танабаевой Ш.Б. является оригинальной работой, так как полученные результаты исследования новые, достоверность и оригинальность которых было доказано в эксперименте. Основные положения, представленные в диссертационной работе новые, что подтверждаются 7 публикациями, а также разработанными 4 охраняемыми документами.</p>
8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет</p> <p>Выбор методологии обоснован, методология описана подробно. Полученные результаты демонстрируют достоверность и применимость выбранной методологии для проведения экспериментального исследования, и были достигнуты проведению современных методов статистического анализа данных.</p>

		<p>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</p> <p>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</p> <p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Результаты диссертационной работы были получены при использовании современных статистических методов исследования с помощью программы SPSS 25.0. Все числовые данные в исследовании были представлены в форме среднего значения \pm стандартного отклонения (SD), что позволило предоставить информацию о центральных тенденциях данных и мере разброса значений вокруг среднего. Использование программы G \times Power v. 9.4 (Германия) позволило провести априорный анализ мощности для расчета оптимального количества животных в каждой экспериментальной группе, что обеспечило достаточную статистическую мощность для выявления значимых различий между группами.</p> <p>Для определения статистической значимости различий между группами был использован одномерный дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки выживаемости экспериментальных животных применялся анализ Каплана-Мейера. Результаты считались статистически значимыми при уровне ошибки среднего не более 5% ($p < 0.05$).</p> <p>Выводы и основные положения диссертационной были получены на основе полученных в ходе трех блоков экспериментов в группах сравнения, взаимосвязаны между собой и отражают цель и задачи исследования.</p> <p>Важные научные утверждения в работе подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p> <p>В диссертационной работе список использованных источников включает в себя 222 наименований, что является достаточным.</p>
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнения, и ее результаты могут быть использованы, включая проведение лекций и аудиторных занятий.

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет</p> <p>9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение. В данной работе изучен механизм заболеваемости портальной гипертензии. Разработанные в рамках экспериментального доклинического исследования модель портальной гипертензии и метод формирования интракорпорального аутоорганического биофильтра открывают возможности поиска новых хирургических и терапевтических подходов лечения.</p> <p>Применение интракорпорального аутоорганического биофильтра при осложненной портальной гипертензии является новым методом в сфере экспериментальной хирургии.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертационная работа Танабаевой Ш.Б. является законченным научным исследованием, несмотря на имеющиеся отдельные орфографические и стилистические ошибки, оценивается положительно. Работа Танабаевой Ш.Б. по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует всем требованиям к диссертациям на соискание степени PhD по специальности 8D10103 – «Медицина», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.</p>

Официальный рецензент:
Кандидат медицинских наук, профессор,
Первый проректор Южно-Казахстанской
медицинской академии

Адрес ЮКМА

160101 г. Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1

Телефон: (87252) 39-57- 57

Почта: info@skma.kz



Handwritten signature of the reviewer.

Есиркепов Марлен Махмудович
ҚҰЖАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН АЙҚЫНДАЙМЫН
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН
МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ