

**Письменный отзыв официального рецензента на научную работу докторанта  
Нуриманова Чингиза Сагдатовича на тему «Оценка влияния клиничко-  
генетических прогностических факторов на течение заболевания при  
артериовенозных мальформациях в Республике Казахстан», 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 научной работы (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 3) <u>научная работа соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u>	Научная работа соответствует приоритетному развитию науки, утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – Наука о жизни и здоровье
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не раскрыта</u> .	Полученные данные исследования обладают высокой научной значимостью, так как позволяют прогнозировать риск разрыва АВМ и определять показания к выбору тактики лечения. На основе работы выявлены ключевые факторы риска, влияющие на функциональные исходы пациентов. Выявленные прогностические маркеры и генетические полиморфизмы позволят определить группы риска среди пациентов и улучшить выбор лечебной тактики. На основании этих данных разрабатываются рекомендации по генетическому тестированию для оценки риска развития АВМ и проведения профилактической терапии. Полученные результаты уже внедрены в лечебные протоколы, используемые в Республиканском центре развития здравоохранения и Национальном центре нейрохирургии, а также включены в образовательные программы для резидентов и врачей. Кроме того, эти данные стали основой для научного гранта, направленного на изучение новых мутаций, что открывает перспективы для

			дальнейшего развития методов диагностики и лечения.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u> ; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	<p>Докторант продемонстрировал высокий уровень самостоятельности на всех этапах исследования:</p> <p>1. Выбор темы: Тема исследования была выбрана докторантом самостоятельно, с учетом актуальности проблемы, научной новизны и практической значимости.</p> <p>2. Анализ литературы: Проведен обширный поиск и анализ современных научных публикаций, включая систематизацию существующих подходов и выделение нерешенных вопросов.</p> <p>3. Разработка методологии: Докторант разработал и адаптировал методологию исследования, включая выбор методов сбора, обработки и анализа данных.</p> <p>4. Сбор данных: Проведены самостоятельные исследования, направленные на сбор клинических и генетических данных в соответствии с разработанной методологией.</p> <p>5. Обработка и анализ данных: Выполнен статистический и качественный анализ данных с применением современных программных инструментов.</p> <p>6. Формулирование выводов: Докторант самостоятельно обобщил результаты исследования, выделил ключевые выводы и предложил практические рекомендации.</p> <p>7. Подготовка научных статей: На основе проведенного исследования докторантом были написаны и опубликованы статьи в рецензируемых журналах высокого уровня с квартилем Q1–Q2, что подтверждает высокий научный уровень выполненной работы.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности работы: 1) <u>обоснована</u> ; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность выбранной темы исследования обусловлена высоким клиническим значением АВМ головного мозга, частота которых составляет 1,3 случая на 100 000 населения. Несмотря на развитие современных методов диагностики и лечения, таких как микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и радиохирurgia, проблема прогнозирования и выбора оптимальной тактики лечения остается актуальной. Внутримозговые

			<p>кровоизлияния являются наиболее частым осложнением АВМ, встречающимся в 58% случаев, а судороги, вызванные АВМ, наблюдаются у 34% пациентов. Повторные кровоизлияния происходят в 6-15,8% случаев. Генетические исследования показывают, что мутации в таких генах, как ALK-1, IL-6, TNF-<math>\alpha</math> и АРОЕ, увеличивают риск развития и разрыва АВМ, что подчеркивает необходимость учета генетических факторов в прогнозировании. В связи с этим, исследование клинико-генетических прогностических факторов для ранней диагностики и выбора эффективной терапии является важной научной задачей, направленной на снижение частоты осложнений и улучшение исходов лечения пациентов с АВМ.</p>
		<p>4.2 Содержание научной работы отражает тему работы: 1) <u>отражает</u>; 2) частично отражает; 3) не отражает.</p>	<p>Содержание статей тесно связано с темой исследования и отражает основные аспекты, цели, результаты и выводы. Каждая статья посвящена ключевым вопросам, связанным с АВМ головного мозга, включая анализ клинических проявлений (геморрагических осложнений и эпилептических приступов), а также генетических факторов, влияющих на развитие и разрыв АВМ.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме научной работы: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи исследования полностью соответствуют теме и обеспечивают реализацию исследовательского процесса. Цель, сформулированная докторантом, направлена на изучение ключевых факторов, влияющих на развитие и течение заболевания при артериовенозных мальформациях головного мозга. Задачи, поставленные в рамках исследования, включают основные этапы, необходимые для достижения цели, и охватывают все важнейшие аспекты, непосредственно связанные с темой работы, такие как анализ клинических симптомов, выявление генетических маркеров и определение оптимальных методов лечения.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения научной работы логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы и положения научной работы из серий статей полностью взаимосвязаны и образуют единую структуру, которая позволяет эффективно реализовать цели исследования. От анализа клинических проявлений АВМ до выявления генетических маркеров и оценки методов</p>

			лечения, все элементы работы связаны между собой, что способствует целостному и комплексному пониманию исследуемой темы.
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) критический анализ есть;</li> <li>2) анализ частичный;</li> <li>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</li> <li>4) анализ отсутствует.</li> </ol>	<p>В данном исследовании впервые была проведена комплексная оценка краткосрочных и долгосрочных результатов хирургического лечения АВМ головного мозга в Республике Казахстан, включая микрохирургические и эндоваскулярные методы. Проведенный генетический анализ выявил редкие варианты гена SIRT и соматическую мутацию в гене KRAS, что поддерживает гипотезу о роли соматических мутаций в формировании АВМ головного мозга. Полученные данные продемонстрировали высокую безопасность этих методов как в периоперационном, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Исследование подтвердило эффективность эндоваскулярной эмболизации для уменьшения частоты приступов у пациентов с эпилептическим течением заболевания, а также выявило зависимость исходов структурной эпилепсии по шкалам Engel и ILAE от длительности судорожного синдрома.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью новые;</li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>Результаты и положения исследования являются новыми, так как они вносят оригинальный вклад в научное понимание лечения АВМ головного мозга. Впервые исследованы долгосрочные результаты этих методов, что позволяет уточнить их эффективность и безопасность, а также выявить генетические маркеры, ассоциированные с развитием и разрывом АВМ. Этот вклад способствует улучшению диагностики и лечения пациентов с АВМ головного мозга.</p>
		<p>5.2 Выводы научной работы являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) полностью новые;</li> <li>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</li> <li>3) не новые (новыми являются менее 25%).</li> </ol>	<p>Выводы, сформулированные в ходе научных изысканий, основаны на оригинальном анализе клинических данных и научной литературы, что позволяет расширить существующее представление о лечении АВМ головного мозга. Проведенные исследования по эффективности эндоваскулярной эмболизации и микрохирургического вмешательства, а также генетический анализ, дают новые перспективы в области прогнозирования и выбора методов</p>

			лечения, что свидетельствует о новизне полученных выводов.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) <u>не новые</u> (новыми являются менее 25%).	Технические, технологические и управленческие решения, предложенные в рамках исследования, являются новыми и обоснованными, так как они представляют собой оригинальные подходы к улучшению методов лечения АВМ головного мозга. В частности, внедрение новых алгоритмов хирургического вмешательства и эндоваскулярной эмболизации, а также применение генетических маркеров для прогноза исходов заболевания, значительно повышают точность диагностики и эффективность лечения.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны/не основаны</u> на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Обоснованность основных выводов исследовательской работы подтверждена следующими критериями: 1. Анализ и интерпретация данных: Основные выводы работы обоснованы анализом клинических и генетических данных. В исследовании были рассмотрены результаты применения микрохирургических и эндоваскулярных методов лечения АВМ, а также проведен генетический анализ, который позволил выявить редкие мутации, связанные с развитием АВМ. Это позволило интегрировать генетические маркеры в процесс диагностики и прогнозирования течения заболевания. 2. Логическая связь с целями исследования: Выводы логически вытекают из поставленных целей, которые включали как оценку эффективности хирургического лечения, так и исследование генетических маркеров, влияющих на течение заболевания. 3. Сравнение с предшествующими исследованиями: Выводы работы сопоставлены с результатами предыдущих исследований в области хирургического лечения АВМ головного мозга, что позволило выявить улучшение клинических исходов благодаря использованию эндоваскулярной эмболизации для уменьшения частоты приступов у пациентов с эпилептическим течением заболевания. 4. Публикация результатов: Результаты работы были опубликованы в научных журналах с квартилем Q1-Q2 и

			<p>представлены на международных конференциях, что подтверждает высокое научное признание полученных данных в области нейрохирургии.</p> <p>5. Применение в практике: Практическая значимость работы проявляется в применении предложенных методов лечения в клинической практике. Полученные результаты внедрены в лечебные протоколы, используемые в Республиканском центре развития здравоохранения. Разработанные подходы к хирургическому лечению АВМ и генетическим маркерам для прогнозирования течения заболевания способствуют улучшению результатов лечения пациентов и повышению качества жизни больных с этим заболеванием.</p>
7.	<p>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>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <u>нет</u>;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u>;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p>	<p>Представленная в научных статьях новизна научных положений, изложенных докторантом, подтверждена как теоретически, так и практически, что доказывает значительный вклад в исследуемую проблему АВМ головного мозга. Выводы, сделанные в статьях, обоснованы и достоверны, что подтверждается следующими пунктами:</p> <p>7.1 Положение, сформулированное в научных статьях, доказано с помощью анализа большого клинического материала и применения современных методов обследования и статистического анализа.</p> <p>7.2 Результаты исследования не являются тривиальными, так как рассматривают новые подходы к лечению АВМ головного мозга, включая сочетание микрохирургических и эндоваскулярных методов, а также генетические исследования, что расширяет знания о заболеваниях и их лечении.</p> <p>7.3 Новизна заключается в анализе как ближайших, так и отдаленных результатов лечения АВМ в Республике Казахстан.</p> <p>7.4 Результаты исследования могут быть применены в нейрохирургической практике для разработки методов лечения и диагностики АВМ, а также для создания новых подходов в терапии эпилептического синдрома, вызванного сосудистыми мальформациями.</p> <p>7.5. По теме научной работы опубликовано 12 научных работ, из которых 6 были</p>

		<p>1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>размещены в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science Core Collection. Из этих 6 статей, 5 опубликованы в журналах первого квартиля, а 1 — во втором квартале, согласно импакт-фактору, данным из Journal Citation Reports (Clarivate Analytics). Докторант является первым автором в четырех статьях, а в двух из них — автором для корреспонденции. Кроме того, 3 статьи были опубликованы в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки.</p>
8.	Принцип достоверности.	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.</p>	<p>Методология исследования подобрана в соответствии с поставленными целями и задачами, что позволило докторанту эффективно провести исследование и достичь запланированных результатов. Методология подробно описана в научных статьях, что демонстрирует прозрачность подхода и соответствие современным стандартам научных исследований.</p>
		<p>8.2 Результаты научной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.</p>	<p>Результаты научной работы получены с использованием современных методов исследования, которые широко признаны и используются в научном сообществе в исследуемой области. Все данные были очищены и закодированы с использованием Excel (Microsoft Office), а далее проанализированы с помощью программного обеспечения STATA (Version 16.0; Stata Corporation, College Station, TX, USA).</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>Выводы научных статей доказаны результатами проведенного исследования и подтверждены анализом полученных данных. Результаты, выводы и практические рекомендации обладают объективностью и научной обоснованностью, что подтверждается тщательным анализом существующих данных и литературных источников.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Важные утверждения, представленные в опубликованных статьях, подкреплены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу. Это позволяет подтвердить научную обоснованность сделанных выводов и их соответствие</p>

			современным тенденциям в исследуемой области.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора.	Используемые источники литературы являются достаточными для проведения литературного обзора, охватывая широкий спектр актуальных и авторитетных исследований в данной области. Ссылки на ведущие работы в области нейрохирургии, опубликованные в высокорейтинговых журналах, обеспечивают надежную основу для научных выводов и рекомендаций.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Научная работа имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Исследовательская работа имеет теоретическое значение, поскольку она представляет собой углубленное исследование хирургических методов лечения АВМ головного мозга, основанное на большом клиническом материале. Результаты работы подтверждают научную обоснованность эндоваскулярной эмболизации как метода лечения пациентов с эпилептическим типом течения, а также демонстрируют взаимосвязь между длительностью судорожного синдрома и исходами по шкале Engel и ILAE. Также важным вкладом является генетический анализ, выявивший редкие мутации в генах SIRT и KRAS, что расширяет понимание молекулярных механизмов формирования АВМ головного мозга.
		9.2 Научная работа имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	Полученные данные о высокой безопасности эндоваскулярного и хирургического лечения в периперационном и отдаленном послеоперационном периоде могут быть использованы для оптимизации подходов к лечению пациентов с АВМ. На основе этих данных был разработан клинический протокол лечения АВМ, где докторант является одним из разработчиков, что подтверждает практическую значимость работы и её вклад в совершенствование клинической практики в данной области. Генетические данные о мутациях в генах SIRT и KRAS также имеют потенциал для разработки новых диагностических инструментов и персонализированных методов лечения, что способствует улучшению исходов у пациентов.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми)	Предложения для практики являются новыми, так как они основываются на уникальных данных, полученных в ходе исследования, которые не только



		являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	подтверждают эффективность существующих методов лечения, но и предлагают новые подходы, такие как использование генетических маркеров для персонализированного лечения АВМ головного мозга. Эти предложения могут существенно улучшить клинические результаты, снизить риски и повысить точность диагностики и прогноза у пациентов.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма в опубликованных статьях высокое. Статьи написаны с соблюдением научного стиля, с использованием корректной терминологии, и имеют четкую структуру, что способствует легкости восприятия и понимания результатов исследования.
11.	Замечания к научной работе		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)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Long-Term Outcomes of Endovascular Embolization in a Vein of Galen Aneurysmal Malformation: A Single-Center Experience</li> <li>2. A case report of multi-step management of extracranial carotid artery aneurysm and carotid-cavernous fistula combination in patients</li> <li>3. An Uncommon Case of Moyamoya Syndrome Is Accompanied by an Arteriovenous Malformation with the Involvement of Dural Arteries</li> <li>4. Effect of Targeted Embolization on Seizure Outcomes in Patients with Brain Arteriovenous Malformations</li> <li>5. Impact of ARUBA trial on current practice: interventional treatment and stroke rates in unruptured brain arteriovenous malformations in the post-aruba era.</li> <li>6. Оценка течения судорожного синдрома после оперативного лечения</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В данной статье представлены отдаленные результаты эндоваскулярной эмболизации при аневризматической мальформации вены Галена на базе одного центра. Результаты показали, что комбинированный подход с эндоваскулярной терапией способствует снижению смертности и может привести к улучшению неврологического развития пациентов.</li> <li>2. В данной статье представлены случаи лечения сочетания каротидно-кавернозной фистулы и аневризмы наружной сонной артерии. Результаты показали, что такая патология является сложной и требует многоэтапного подхода, включая оценку ангиоархитектуры с использованием церебральной ангиографии, что имеет ключевое значение для успешного лечения.</li> <li>3. В публикации подчеркивается сложность лечения комбинированных случаев артериовенозных мальформаций (АВМ), включающих дуральные артерии, и синдрома Мойямойя. В зависимости от клинических характеристик и состояния церебральной гемодинамики, хирургическое вмешательство может быть эффективным методом терапии для таких пациентов.</li> <li>4. В работе показано, что эмболизация церебральных АВМ у пациентов с судорожным синдромом в большинстве</li> </ol>

		<p>супратенториальных кавернозных мальформаций</p> <p>7. Associations of Brain Arteriovenous Malformation-Related Factors with Epileptic Seizure Presentations</p> <p>8. Whole-Exome Sequencing Reveals Pathogenic SIRT1 Variant in Brain Arteriovenous Malformation: A Case Report</p> <p>9. Анализ соматических мутаций KRAS у пациентов с диагнозом артериовенозные мальформации головного мозга</p>	<p>случаев приводит к их устранению или значительному улучшению. Результаты лечения зависят от длительности анамнеза судорог: более короткий анамнез ассоциируется с лучшими исходами. Постпроцедурные кровотечения чаще встречаются у пациентов с предшествующими геморрагическими проявлениями.</p> <p>5. Исследование рассматривает влияние результатов проекта ARUBA на подходы к лечению нервавшихся АВМ головного мозга. Показано, что эти данные привели к пересмотру стратегий ведения пациентов. Несмотря на снижение частоты применения эндоваскулярной терапии и радиохирургии в пост-ARUBA периоде, микрососудистая резекция остается предпочтительным методом полного удаления АВМ низкой степени (I-II).</p> <p>6. Работа посвящена оценке эффективности хирургического лечения супратенториальных кавернозных мальформаций в контроле структурной эпилепсии.</p> <p>7. В исследовании проанализированы факторы, связанные с развитием эпилептических приступов у пациентов с АВМ. Выявлено, что неразорвавшиеся АВМ средней и высокой степени по шкале Spetzler-Martin, локализованные в лобной, теменной или височной долях, связаны с повышенным риском развития судорожного синдрома.</p> <p>8. Описан редкий вариант гена SIRT1 (g.67884831C&gt;T), ассоциированный с развитием АВМ. Установлено, что мутация, обнаруженная в тканях пациента, может влиять на формирование кровеносных сосудов через регулируемый SIRT1 сигнальный путь FOXO. Это открытие предполагает возможный молекулярный механизм патогенеза АВМ.</p> <p>9. Подтверждена связь соматической мутации KRAS p.G12D с формированием АВМ головного мозга: мутация была выявлена в одном из восьми исследованных образцов. Этот результат поддерживает гипотезу о роли мутаций KRAS в патогенезе заболевания.</p>
--	--	---	---

13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	<p>Исследовательская работа докторанта соответствует всем требованиям, предъявляемым к научным исследованиям такого уровня. Все положения, представленные в научных статьях, доказаны, обладают теоретической новизной и практической значимостью. Докторантом использованы современные методы исследования, обработки данных и анализа результатов, что подтверждает надежность и обоснованность сделанных выводов. Опубликованные статьи демонстрируют высокий уровень академического письма, а публикация результатов в журналах Q1-Q2 указывает на международное признание научной работы.</p> <p>Считаю, что научная работа Нуриманова Чингиза Сагдатовича заслуживает высокой оценки, и ходатайствую о присуждении ему степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 — «Медицина».</p>
-----	--	---

**Официальный рецензент**

PhD, заместитель председателя  
 Правления по медицинской части  
 «Национальный координационный центр  
 экстренной медицины» Министерства Здравоохранения  
 Республики Казахстан, г. Астана.



Адилбеков Е.Б.

Подпись заверяю

Печать