

**Письменный отзыв официального рецензента на научную работу докторанта
Нуриманова Чингиза Сагдатовича на тему «Оценка влияния клинико-
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: 1) <u>Научная работа выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u>	Научная работа выполнена в рамках проекта № AP08052031 «Изучение генетических факторов риска развития артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга», относящегося к приоритетному направлению развития науки в утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – Наука и 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> .	Научная работа представляет собой значительный вклад в фундаментальную науку и прикладную медицину, что подтверждается серией публикаций, освещающих ключевые аспекты проведенных исследований. В рамках работы разработаны алгоритмы и критерии отбора пациентов для хирургического лечения артериовенозных мальформаций головного мозга. Проведен ретроспективный анализ эндоваскулярного лечения мальформаций вены Галена у детей, что позволило выявить влияние парциальной эмболизации и возраста пациентов на клинические исходы оперативных вмешательств. Также проведен генетический анализ пациентов с АВМ головного мозга, в результате которого обнаружены редкие варианты гена SIRT (g.67884831C>T), связанные с врожденными артериовенозными мальформациями (bAVM)
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий;</u> 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Работа представляет собой самостоятельное исследование, имеющее важное значение как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения. Автор лично осуществил сбор и обработку материала, провел анализ и обобщение результатов исследования, а

			<p>также их детальное описание. Результаты работы отражены в девяти публикациях, в шести из которых автор указан первым, а в трех – в качестве автора-корреспондента. Уровень самостоятельности исследования высок, что подтверждается выполнением автором более 100 хирургических операций на пациентах, входящих в исследуемую выборку.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности работы:</p> <p>1) <u>обоснована</u>;</p> <p>2) частично обоснована;</p> <p>3) не обоснована.</p>	<p>Учитывая рост частоты инсультов, актуальность данного исследования не вызывает сомнений. Несмотря на то, что кровоизлияния, вызванные артериовенозными мальформациями головного мозга, составляют лишь около 4% от общего числа геморагических инсультов, они представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов. Летальность при таких кровоизлияниях достигает 10–15%, а уровень инвалидизации среди пациентов с АВМ варьируется от 30% до 45%. Инсульт остается второй ведущей причиной смертности (11,6%) и третьей ведущей причиной общей смертности и инвалидности (5,7%) в глобальном масштабе. С учетом прогрессирующего характера течения АВМ головного мозга, а также высокого риска развития инсульта и судорожного синдрома, значение данного исследования для медицины является чрезвычайно высоким.</p>
		<p>4.2 Содержание научной работы отражает тему работы: 1) <u>отражает</u>;</p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>Содержание статей полностью соответствует теме научной работы, заявленной цели и поставленным задачам. Решение поставленных задач и проведенная статистическая обработка данных позволили получить научно обоснованные и достоверные результаты.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме научной работы:</p> <p>1) <u>соответствуют</u>;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи, изложенные в статьях, отражают тему научной работы и находятся в полном соответствии с заявленной целью исследования. Примененные задачи и методы исследования были направлены на достижение поставленных научных целей. В результате сформулированные задачи позволили раскрыть тему научной работы в полной мере, обеспечивая её всестороннее освещение и</p>

			обоснованность.
		<p>4.4 Все разделы и положения научной работы логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все статьи характеризуются логической взаимосвязью, охватывающей последовательный анализ различных аспектов артериовенозных мальформаций. Исследование начинается с генетических факторов формирования АВМ, затем переходит к изучению клинических аспектов заболевания как у детей, так и у взрослых. Материалы представлены в чёткой последовательности, что обеспечивает внутреннее единство полученных данных. Результаты работы, выводы и практические рекомендации формируют целостный подход к решению задач, связанных с диагностикой и лечением АВМ головного мозга, демонстрируя научную обоснованность и практическую значимость исследования.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть</u>;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p> <p>4) анализ отсутствует.</p>	<p>Диссертант выполнил всесторонний критический анализ литературных данных и собственных результатов исследования, что позволило обосновать предложенные решения и определить перспективные направления для дальнейшего изучения данной проблемы. Результаты исследования, сформулированные выводы и разработанные практические рекомендации представляют собой целостный подход к решению задач диагностики и лечения артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Впервые в Казахстане в рамках данного исследования проведен анализ как ближайших, так и отдаленных результатов хирургического лечения артериовенозных мальформаций (АВМ) головного мозга на основе обширного клинического материала, включающего данные по микрохирургическим и эндоваскулярным методам лечения.</p> <p>Кроме того, выполнен генетический анализ пациентов с АВМ головного мозга, в ходе которого выявлены редкие варианты гена SIRT (g.67884831C>T), ассоциированные с врожденными артериовенозными мальформациями (bAVM). Полученные данные расширяют понимание молекулярных механизмов</p>

			формирования АВМ и открывают новые перспективы для дальнейших исследований для мировой науки.
		5.2 Выводы научной работы являются новыми? 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	На основе проведенного исследования сформулировано шесть научных выводов, которые значительно способствуют развитию сосудистой нейрохирургии. Каждый из представленных выводов имеет научное обоснование и представляет собой основу для дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <u>полностью новые</u> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Использование прогностических маркеров и специфических генетических полиморфизмов, выявленных в ходе исследования, для предсказания риска возникновения и разрыва артериовенозных мальформаций (АВМ) способствует ранней диагностике и профилактике их разрыва. Это, в свою очередь, способствует снижению частоты инвалидизации и инсультов в Республике Казахстан и оказывает значительный экономический эффект.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолилатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Научная работа и её методология основываются на принципах доказательной медицины, с применением современных методов научных исследований, статистического анализа и интерпретации данных с использованием специализированных статистических программ. В исследовании использованы актуальные методы диагностики и лечения. Автором четко сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам, и их достоверность подтверждена статистическими методами и публикациями в журналах с высокими Импакт-факторами.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u> ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным?	Каждое положение, выносимое на защиту, обладает новизной и широкой применимостью, все положения доказаны. По теме научной работы опубликованы 12 научных работ, включая 6 статей в журналах, индексируемых в базе данных Web of Science Core Collection, из которых пять находятся в первом квартиле, а одна — во втором квартиле по импакт-фактору (по данным Journal Citation Reports, Clarivate Analytics). Также опубликованы 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки, и 6 публикаций в

		<p>1) да; 2) <u>нет</u>; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u>; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>материалах международных конференций. Результаты исследования внедрены в протоколы лечения, используемые в Республиканском центре развития здравоохранения Министерства здравоохранения РК для пациентов с АВМ головного мозга. В АО "Национальный Центр Нейрохирургии" эти протоколы также включены в программу обучения резидентов и практикующих врачей. Полученные данные послужили основой для научного гранта Министерства образования и науки РК, посвященного изучению новых герминальных и соматических мутаций при АВМ головного мозга.</p>
8.	Принцип достоверности.	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да</u>; 2) нет.</p>	<p>Методология и методы исследования обоснованы, доказаны и соответствуют цели проведенной научной работы.</p>
		<p>8.2 Результаты научной работы работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u>; 2) нет.</p>	<p>Выводы научно-исследовательской работы основаны на научных методах статистической обработки данных. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ Stata 16. Достоверность результатов подтверждена компьютерной обработкой цифровых данных с применением методов вариационной статистики, включая критерии Фишера-Стьюдента, Манна-Уитни и другие статистические показатели. Все расчеты проведены с использованием современных статистических программ.</p>
		<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным</p>	<p>Теоретические выводы статистически обоснованы и доказаны. Критический анализ отдаленных результатов применения интервенционных методов подтверждает его эффективность. Выводы</p>

		<p>исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет.</p>	<p>и основные положения, выносимые на защиту, а также выявленные взаимосвязи и закономерности подкреплены результатами собственных исследований автора и логически взаимосвязаны.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Научные публикации полностью отражают содержание работы, включая выводы и положения, выносимые на защиту. Важные утверждения подкреплены статьями, опубликованными в журналах с высоким импакт-фактором</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора.</p>	<p>Для написания научной работы использовано достаточное количество источников литературы, которые обеспечивают полное изложение основных аспектов литературного обзора.</p>
9.	Принцип практической ценности	<p>9.1 Научная работа имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Исследовательская работа имеет важное теоретическое значение, углубляя понимание патогенеза, этиологии и клиники АВМ, а также хирургических методов лечения АВМ головного мозга на основе обширного клинического материала.</p>
		<p>9.2 Научная работа имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Полученные данные о высокой безопасности эндоваскулярного и хирургического лечения в периоперационном и отдаленном послеоперационном периодах стали основой для оптимизации подходов к лечению пациентов с АВМ. На их базе разработан клинический протокол, внедренный в РЦРЗ МЗ РК, посвященный эндоваскулярному лечению АВМ головного и спинного мозга, в разработке которого докторант принял непосредственное участие. Это свидетельствует о высокой практической значимости исследования и его вкладе в совершенствование клинической практики.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Практические рекомендации исследования основаны на уникальных данных, которые подтверждают эффективность существующих методов лечения и предлагают новые подходы, включая использование генетических маркеров для персонализированной терапии АВМ головного мозга. Эти рекомендации имеют значительный потенциал для улучшения</p>

			клинических результатов, повышения точности диагностики и прогноза, а также востребованы в современной нейрохирургии.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <u>высокое</u> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Опубликованные статьи отличаются высоким качеством академического письма. Материал изложен в строгом соответствии с научным стилем, с использованием точной терминологии и четкой структуры, что обеспечивает доступность для восприятия и глубокое понимание представленных результатов исследования.
11.	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)	1. Long-Term Outcomes of Endovascular Embolization in a Vein of Galen Aneurysmal Malformation: A Single-Center Experience. Квартиль по данным Journal Citation Reports Q1. Импакт фактор 3.1 (первый автор). 2. A case report of multi-step management of extracranial carotid artery aneurysm and carotid-cavernous fistula combination in patients Квартиль по данным Journal Citation Reports Q2. Импакт фактор 3.3 (первый автор).	1. В статье представлены Артериовенозные мальформации вены Галена, которая является редкой врожденной сосудистой патологией, характеризующейся высоким уровнем смертности без лечения. Проведенное исследование демонстрирует, что использование эндоваскулярной эмболизации в сочетании с комплексным подходом к лечению значительно снижает смертность и повышает вероятность нормального неврологического развития у пациентов. Среди долгосрочных результатов у 72,7% пациентов отмечены положительные исходы, что подтверждает эффективность применяемого подхода. 2. В статье описаны случаи лечения сочетания артериовенозной фистулы и аневризмы наружной сонной артерии. Оптимальный подход к лечению таких сочетанных состояний остается предметом дискуссий среди нейрохирургов и нейрорентгенологов, и на данный момент не существует стандартизированного протокола лечения. В данном клиническом случае представлена двухэтапная стратегия лечения редкого сочетания состояния, которая включала эндоваскулярную эмболизацию и эндоваскулярное стентирование аневризмы. Контрольные ангиограммы продемонстрировали исключение аневризмы из кровообращения и разрешение симптомов артериовенозной фистулы, что является фактором успешного лечения.

		<p>3. An Uncommon Case of Moyamoya Syndrome Is Accompanied by an Arteriovenous Malformation with the Involvement of Dural Arteries</p> <p>Квартиль по данным Journal Citation Reports Q1. Импакт фактор 5.6 (первый автор)</p> <p>4. Effect of Targeted Embolization on Seizure Outcomes in Patients with Brain Arteriovenous Malformations</p> <p>Квартиль по данным Journal Citation Reports Q1. Импакт фактор 3.1 (первый автор).</p> <p>5. Impact of ARUBA trial on current practice: interventional treatment and stroke rates in unruptured brain arteriovenous malformations in the post-aruba era. Издания, рекомендованные ККСОН РК. (первый автор)</p>	<p>3. В статье подчеркивается сложность лечения комбинированных случаев АВМ, включающих дуральные артерии, на фоне синдрома Мойямоья. Выбор хирургического вмешательства в зависимости от клинических характеристик и состояния церебральной гемодинамики доказал свою эффективность для пациентов с подобными сочетанными заболеваниями.</p> <p>4. В исследование были включены 116 пациентов с АВМ, страдавших от судорог. Были собраны данные о таких характеристиках, как возраст, пол, локализация АВМ, тип судорог, продолжительность судорог, прием и дозировка противоэпилептических препаратов, степень по шкале SM, тип (частичный или полный) эмболизации, клинические проявления, а также оперативные и послеоперационные осложнения. Исследование, представленное в статье, показало, что эмболизация АВМ головного мозга у пациентов с судорогами в большинстве случаев приводит к их устранению или значительному улучшению. Результаты лечения коррелируют с длительностью судорог в анамнезе, при этом более короткий анамнез ассоциируется с лучшими исходами. Постпроцедурные кровотечения чаще возникают у пациентов с исходными геморрагическими проявлениями.</p> <p>5. В статье анализируется влияние исследования ARUBA на подходы к лечению нервавшихся АВМ головного мозга. Установлено, что результаты исследования привели к пересмотру клинических стратегий и изменению тактики ведения пациентов. Несмотря на снижение частоты применения эндоваскулярной терапии и радиохирургии в пост-ARUBA период, микрососудистая резекция остается предпочтительным методом полного удаления АВМ низкой степени (I-II).</p>
--	--	--	--

		<p>6. Оценка течения судорожного синдрома после оперативного лечения супратенториальных кавернозных мальформаций. Издания, рекомендованные ККСОН РК. (первый автор)</p> <p>7. Associations of Brain Arteriovenous Malformation-Related Factors with Epileptic Seizure Presentations Квартиль по данным Journal Citation Reports Q1. Импакт фактор 3.1 (соавтор).</p> <p>8. Whole-Exome Sequencing Reveals Pathogenic SIRT1 Variant in Brain Arteriovenous Malformation: A Case Report Квартиль по данным Journal Citation Reports Q1. Импакт фактор 3.1 (соавтор).</p> <p>9. Анализ соматических мутаций KRAS у пациентов с диагнозом артериовенозные мальформации головного мозга. Издания, рекомендованные ККСОН РК. (соавтор)</p>	<p>6. Статья посвящена оценке эффективности хирургического лечения супратенториальных кавернозных мальформаций в управлении структурной эпилепсией.</p> <p>7. В статье изучены факторы, связанные с развитием эпилептических приступов у пациентов с АВМ. Установлено, что неразорвавшиеся АВМ средней и высокой степени по шкале Spetzler-Martin, локализованные в лобной, теменной или височной долях, связаны с повышенным риском эпилептических приступов.</p> <p>8. В статье описан редкий вариант гена SIRT1 (g.67884831C>T), ассоциированный с развитием АВМ. Выявленная мутация может оказывать влияние на формирование кровеносных сосудов через регулируемый SIRT1 сигнальный путь FOXO, что предполагает новый молекулярный механизм патогенеза АВМ.</p> <p>9. Статья подтверждает наличие соматической мутации KRAS p.G12D в одном из восьми исследованных образцов АВМ головного мозга. Данные согласуются с гипотезой о значении мутаций KRAS в развитии артериовенозных мальформаций.</p>
12.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)		<p>Научная работа докторанта Нуриманова Чингиза Сагдатовича соответствует всем требованиям для исследований такого уровня. Представленные положения обладают новизной и практической значимостью, подтверждены современными методами анализа и опубликованы в высокорейтинговых журналах и в квартилях (Q1-Q2), что подчеркивает международное признание исследования.</p>

			Научная работа Нуриманова Чингиза Сагдатовича заслуживает высокой оценки, рекомендуется присуждение степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 — «Медицина».
--	--	--	--

Официальный рецензент

д.м.н., ассоциированный профессор,
заведующий кафедрой нейрохирургии
«КазНМУ» им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы



Дюсембеков Е.К.

Подпись заверяю

Печать

менеджер Юрид
Алишова А.

