

**Письменный отзыв официального рецензента,
доктора медицинских наук, Рубцовой Натальи Алефтиновны
на диссертационную работу Айнакуловой Акмарал Сериковны
на тему: «Современные лучевые методы исследования в ранней диагностике рака молочной железы»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-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) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого (ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</u></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>	<p>Тема диссертации соискателя соответствует приоритетным направлениям развития науки на дату ее утверждения – 2018 год.</p> <p>Диссертационное исследование проведено в рамках научного проекта Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний», индивидуальный регистрационный номер 55110/ПЦФ-МЗ РК-ОТ-19.</p>
2	Важность для науки	Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта	<p>В соответствии с требованиями, докторант, проанализировав полученные данные в ходе исследования, получил важные и значимые результаты:</p> <p>1. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволяет оценить степень накопления (2091 ($P_{25}=2061$; $P_{75}=2138$)), количественные характеристики ($-16,0$ ($P_{25}=-31,5$; $P_{75}=-3,0$)), тип контрастирования злокачественных изменений молочных желез, что статистически достоверно превалирует возможности стандартной контрастной спектральной маммографии в диагностике рака молочной железы ($U=1029,0$; $Z=-9,515$; $p<0,001$).</p> <p>2. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволила выявить патогномичные признаки рака молочной железы,</p>

			<p>характеризующееся узловым образованием (64,2%); неправильной формой (76%) и лучистыми контурами (56%) на фоне А и В плотности молочных желез; накоплением контрастного вещества (100%) с последующим вымыванием в отсроченную фазу (80%) ($p < 0,001$).</p> <p>3. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией обладает высокой чувствительностью 96%, специфичностью 91,6% и точностью 95,5% в диагностике рака молочной железы, что статистически достоверно выше показателей стандартной контрастной спектральной маммографии на 3,2%, 23,7%, 14,6% и маммографии на 7,5%, 40,3%, 31,9% - соответственно ($p < 0,001$).</p> <p>4. Разработанный алгоритм диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией позволит улучшить раннюю и уточняющую диагностику с исключением рака молочной железы (33,2%) с уменьшением количества инвазивных вмешательств ($p < 0,001$).</p> <p>Таким образом, работа Айнакуловой А.С. вносит существенный вклад в науку и ее важность хорошо раскрыта.</p>
3	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>Докторантом проведен литературный обзор по теме исследования, обоснована актуальность темы, поставлена цель и разработаны задачи для достижения поставленной цели.</p> <p>Все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены автором лично.</p> <p>Докторант самостоятельно проводила методику контрастной спектральной маммографии с интерпретацией результатов, анализ и статистическую обработку полученных результатов, с изложением выводов и предложением рекомендации для практического здравоохранения.</p>
4	Принцип	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Обоснована</u>; 	<p>Рак молочной железы является самым распространенным злокачественным</p>

	<p>внутреннего единства</p>	<p>2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>новообразованием, как во всем мире, так и в Казахстане. Во многих странах мира для своевременной диагностики рака молочной железы внедрены программы скрининга. Однако, ежегодно отмечается рост показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы, что связано с трудностями в диагностике и дифференциальной диагностике рака молочной железы. В диагностике рака молочной железы важное значение имеют лучевые методы исследования, такие как маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография. Каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки.</p> <p>Научно-технический прогресс способствует непрерывному развитию новых медицинских технологий. В последние годы в клиническую практику внедрены современные методы медицинской визуализации молочных желез. Одним из таких методов является контрастная спектральная маммография.</p> <p>Контрастная спектральная маммография – является одним из новых методов лучевой диагностики, изучение возможностей которого необходимо продолжить в связи с неоднозначными результатами по чувствительности и специфичности метода в диагностике рака молочной железы по данным разных авторов. Не до конца определено место данного метода исследования в ранней, уточняющей и дифференциальной диагностике рака молочной железы.</p> <p>Дальнейшие исследования возможностей контрастной спектральной маммографии необходимы для оптимизации диагностики рака молочной железы.</p> <p>Таким образом, работа Айнакуловой А.С. на тему «Современные лучевые методы исследования в ранней диагностике рака молочной железы» является актуальной.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p>	<p>Содержание диссертации в полной мере отражает тему диссертации.</p>

		<p>1) <u>Отражает;</u> 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>Автором поставлена цель исследования - улучшение ранней диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии. Для достижения цели автором поставлены следующие задачи исследования: 1. Разработать способ диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии. 2. Изучить лучевую семиотику патологических изменений молочных желез с определением патогномоничных признаков рака молочной железы при контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией. 3. Оценить возможности контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией в диагностике рака молочной железы. 4. Оптимизировать алгоритм ранней диагностики рака молочной железы с применением контрастной спектральной маммографии. Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Работа включает в себя 4 задачи, каждая из них логично связана с предыдущей и подробно описана с приведением клинических примеров и предложением алгоритма диагностики, для решения поставленной цели.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Диссертационная работа Айнакуловой А.С. изложена на 112 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 202 источников. Диссертация Айнакуловой А.С. обладает внутренним единством, все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Полученные результаты и практические рекомендации</p>

			<p>соответствуют поставленной в диссертации цели и задачам. Содержание и структура диссертации, последовательность решенных задач, доказательства основных положений, вынесенных на защиту, логически выстроены и статистически достоверны.</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>Полученные автором новые данные обоснованы, аргументированы и оценены по сравнению с известными данными. Проведен критический анализ литературы, собственного исследования, предложены пути решения изучаемой проблемы.</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>Полученные докторантом научные результаты, выводы, вносят существенный новый вклад в развитие науки и отличаются новизной.</p> <p>Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые разработан способ диагностики рака молочной железы с применением отсроченной визуализации при контрастной спектральной маммографии; впервые определены динамические характеристики рака молочной железы при контрастной спектральной маммографии; впервые определены диагностические возможности контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией в диагностике рака молочной железы.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Результаты исследования позволили получить научно-обоснованные выводы, обладающие научной новизной.</p> <p>Основные положения и результаты диссертации доложены на международных конгрессах радиологов, в том числе на Европейском и Корейском конгрессах с публикацией тезисов в материалах конференции.</p> <p>Автор участвовала на конкурсе молодых ученых в рамках внеочередного XII Съезда онкологов и</p>

			радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, где получила почетное 2 место.
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</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>Технологические решения, использованные автором, являются новыми.</p> <p>Автором получены:</p> <ul style="list-style-type: none"> • патент РК на инновационное изобретение «Способ диагностики рака молочной железы» №33709, который внедрен в практику отделения лучевой диагностики АО «Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии» (акт внедрения №56-2019, №23-2021). • Евразийский патент на изобретение «Способ диагностики рака молочной железы» №036245.
6	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах	Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом проанализированного материала, методами исследования и современной статистической обработкой данных.
7	Основные положения, выносимые на защиту	<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>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) <u>широкий</u></p>	<p>Автором выдвинуты следующие положения, выносимые на защиту:</p> <p>1. Разработанный способ с применением контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией улучшает диагностику рака молочной железы.</p> <p>2. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией позволяет определить патогномичные признаки рака молочной железы.</p> <p>3. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией высокочувствительный и специфичный метод диагностики рака молочной железы, позволяющий снизить количество инвазивных исследований.</p> <p>Выдвинутые научные положения взаимосвязаны с результатами исследования, отражены в выводах диссертационного исследования, являются новыми и имеют широкое научное применение в практическом здравоохранении.</p> <p>По теме диссертации автором опубликовано 8</p>

		<p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>научных работ, в Перечне изданий – 6, в международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным JCR (индексируемый в базе данных Web of science Core Collection, science Citation Index Expanded, показатель процентиля по CiteScore не менее 25 в базе данных Scopus) - 1, в материалах зарубежных международных конференций – 3, в других научных изданиях – 1, патенты – 2.</p>
8	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Диссертантом было проведено не рандомизированное открытое исследование. Объем материала более чем соответствует расчету выборки.</p> <p>По результатам исследования применение контрастной спектральной маммографии с отсроченной визуализацией способствовало улучшению ранней и уточняющей диагностики рака молочной железы. Нулевая гипотеза, согласно которой в трех методиках исследования могло быть обнаружено различий в ходе проведения исследования, отвергается. Ненулевая гипотеза принимается.</p> <p>Таким образом, выбор методологии полностью обоснован.</p>
		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Результаты проведенных исследований подвергнуты статистической обработке. Статистическая обработка полученных материалов и их графическое представление выполнены на компьютере IBM PC с помощью статистической программы SPSS.</p> <p>Достоверность различий в двух группах для независимых выборок проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Достоверность различий для попарных выборок с дихотомической переменной проводилась с помощью критерия Мак-Нимара. Расчеты бивариантного анализа категориальных данных проводились с использованием кросс-таблиц и определением критерия хи-квадрат Пирсона.</p> <p>Проведена оценка информативности метода с определением чувствительности, специфичности, точности, положительной прогностической</p>

			<p>значимости, отрицательной прогностической значимости.</p> <p>Расчеты проводились с использованием кросс-таблиц, ROC-анализа, с построением ROC-кривых и вычислением значения AUC.</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):</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Основные положения и выводы диссертационной работы доказаны и подтверждены результатами проведенного исследования.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы достаточны для литературного обзора</p>	<p>При написании диссертации было использовано достаточное количество источников литературы, а именно 202 литературных источника, более 90% которых – зарубежные.</p>
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Диссертация имеет теоретическое значение.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>	<p>Автором предложены следующие практические рекомендации:</p> <p>1. Контрастная спектральная маммография с отсроченной визуализацией должна проводиться при выявлении патологических изменений молочных желез, обусловленных узловыми образованиями, нарушением архитектоники паренхимы молочных желез, асимметрией паренхимы молочных желез, требующих дифференциальной диагностики, что позволит уменьшить количество необоснованных инвазивных исследований.</p>

			<p>2. При установленном раке молочной железы контрастную спектральную маммографию необходимо проводить для оценки мультифокальности, мультицентричности, синхронности процесса, что имеет важное значение в выборе тактики лечения.</p> <p>Оптимизированная методика была внедрена в практику отделения лучевой диагностики АО «Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии» г. Алматы и «Многопрофильный центр онкологии и хирургии» г. Усть-Каменогорск (получены акты внедрения).</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>Разработаны и предложены рекомендации, направленные на улучшение ранней и уточняющей диагностики рака молочной железы. Практические рекомендации, предложенные автором актуальны и применены на практике</p>
10	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>При рецензировании диссертационной работы Айнакуловой Акмарал Сериковны на тему: «Современные лучевые методы исследования в ранней диагностике рака молочной железы» были выявлены некоторые стилистические и терминологические погрешности. Например, некорректно высказывание о превалировании женщин с патологическими изменениями на фоне высокой плотности молочных желез (стр.26), более правильно утверждать, что абсолютное большинство патологических образований выявлены у преобладавших/превалирующих в исследовании женщин с высокой плотностью молочных желез. В определении «плотности молочных желез» (стр.13), описанную как отношение жира к эпителиальной и соединительной ткани по общей площади молочных желез, целесообразно заменить «эпителиальной» на «железистую», т.к. в норме в молочной железе представлен исключительно железистый эпителий. Выявленные замечания не влияют на качество выполненного исследования и общую положительную оценку работы.</p>

			<p>Диссертационная работа Айнакуловой Акмарал Сериковны на тему «Современные лучевые методы исследования в ранней диагностике рака молочной железы», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина», по своей актуальности и научно-практической значимости полученных результатов отвечает требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК и автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина».</p>
--	--	--	---

Официальный рецензент:

д.м.н. заведующая отделом лучевой диагностики
 Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала
 ФГБУ «Научного медицинского исследовательского центра радиологии»
 Министерства Здравоохранения Российской Федерации



Наталья Алефтиновна Рубцова

Подпись д.м.н., Рубцовой Н.А. заверяю:

Ученый секретарь
 Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала
 ФГБУ «Научного медицинского исследовательского центра радиологии»
 Министерства Здравоохранения Российской Федерации




Елена Петровна Жарова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
 Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
 Тел.: +7(495)945-80-20;
 E-mail: mnioi@mail.ru ; Официальный сайт: <http://www.mnioi.ru>

«11» апреля 2022 г.