

**Письменный отзыв официального рецензента**  
на диссертацию Салиевой Сымбат Сарыбаевны на тему:  
**«Прогностические факторы влияющие на эффективность лечения детей со злокачественными экстракраниальными герминогенными опухолями», 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 Соответствует приоритетным направлениям развития науки и государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого (ой) _____ из государственного бюджета (указать название, 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> | <p>Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям развития науки, в первую очередь, это «Наука о жизни и здоровье», которая утверждена Высшей научно – технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан. Работа направлена на улучшение выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, что имеет важное социальное – экономическое значение. Фрагмент исследования диссертационной работы выполнен в рамках НТП целевой программы, финансируемой Министерством Здравоохранения Республики Казахстан на 2021-2023гг BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики».</p> |
| 2     | Важность для науки   | <p>Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта.</p>   | <p>Значимость диссертации не вызывает сомнения, работа является новаторским исследованием, в котором предложен путь решения актуальной проблемы детской онкологии – прогнозирование рецидивов и первично рефрактерного течения герминогенных опухолей. Созданный алгоритм для стратификации пациентов, основанный на диагностике замедленных значений периода элиминации уровней сывороточных микроРНК, позволяет прогнозировать неблагоприятные</p>   |

|   |                              |  |   |
|---|------------------------------|--|---|
| 3 | Принцип самостоятельности    | <p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>высокий</u>;</li> <li>2) <u>средний</u>;</li> <li>3) <u>низкий</u>;</li> <li>4) самостоятельности нет.</li> </ol> | <p>события в периоде динамического наблюдения за пациентами и вовремя интенсифицировать лечебную программу по поводу первичного заболевания.</p> <p>Высокий уровень самостоятельности автора диссертации выражен в умении ставить перед собой задачи, искать решение этих задач, а также в умении соотносить исходную задачу с полученным результатом. Автор активно участвовал в лечении всех пациентов. Он провел обзор мировой и отечественной литературы на тему диссертационного исследования, создал базу данных, провел обработку и интерпретацию полученных результатов, а также предложил практические рекомендации. Автор полностью ответствен за сбор информации, на 100% занимался математико-статистической обработкой данных и на 100% провел обобщение и анализ материала. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно – практических конференциях.</p> |
| 4 | Принцип внутреннего единства | <p>1.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>обоснована</u>;</li> <li>2) частично обоснована;</li> <li>3) не обоснована.</li> </ol>             | <p>Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений, так как прогнозирование рефрактерности по биомаркерам в настоящее время является одним из основных направлений в диагностике и лечении герминогенных опухолей у детей. Изучение влияния кинетических параметров опухолевых маркеров на отдаленные результаты лечения является перспективным направлением в лечении герминогенных опухолей и дает возможность на ранних этапах выявить группы больных с резистентными формами, для которых необходима дальнейшая эскалация лечебной программы.</p>   |
|   |                              | <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>отражает</u>;</li> <li>2) частично отражает;</li> <li>3) не отражает.</li> </ol>       | <p>Уникальной особенностью герминогенноклеточных опухолей является многообразие клинических вариантов, морфологической картины, возрастные вариации. На сегодняшний день в детской практике стратификация пациентов с этими злокачественными заболеваниями проводится при первичном обследовании на основании лишь распространенности процесса и характера предшествующей операции. При этом не учитываются инициальные значения и скорость снижения опухолевых маркеров, т.е. тех факторов, которые можно охарактеризовать</p>   |

|  |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
|  |  | <p>как терапевтические. Автор диссертации изучил факторы прогноза, влияющие на эффективность лечения злокачественных экстракраниальных герминогенноклеточных опухолей у детей с целью улучшения выживаемости. Помимо общепризнанных опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ, ЛДГ), было доказано прогностическое значение нового маркера - экспрессии микроРНК. Автором четко определены оптимальные алгоритмы и стандарты диагностики и лечения детей и подростков с герминогенноклеточными опухолями на основании новых открытий и доказательной медицины, что полностью отражает тему диссертации.</p> <p>Цели и задачи, которые ставит перед собой автор диссертации, составляют одну из важных и до сих пор нерешенных научных проблем. Методика исследования, предложенная в работе современна, выполнима, выявляет значимые неблагоприятные факторы прогноза заболевания. Заслуживает высокой оценки выбор современного методологического подхода, использованного диссертантом при выполнении работы.</p> <p>Внутреннее единство работы соблюдено, что подтверждается четкой последовательностью в использовании методов и приемов анализа, логической связанностью выводов, отсутствием противоречий в методической базе.</p> <p>Итоговые результаты и рекомендации, сделанные автором, основаны на практике ведения пациентов, что является вполне солидной основой для подобного анализа. Достигнутые результаты научно обоснованы, их достоверность базируется на качественном анализе достаточного количества статистических данных. В целом, диссертация освещает все основополагающие вопросы выбранной автором научной проблемы с оценкой кинетических параметров биомаркеров и созданием многофакторных моделей.</p> <p>Несомненным достоинством работы является изучение биологических маркеров, которые позволяют прогнозировать течение заболевания и индивидуализировать лечение пациентов с онкологическими</p> | <p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации:<br/> 1) соответствуют;<br/> 2) частично соответствуют;<br/> 3) не соответствуют.</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:<br/> 1) полностью взаимосвязаны;<br/> 2) взаимосвязь частичная;<br/> 3) взаимосвязь отсутствует.</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены в сравнении с известными решениями:<br/> 1) критический анализ есть;<br/> 2) анализ частичный;<br/> 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов.</p> | <p>5</p> <p>Принцип научной новизны</p> <p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?<br/> 1) полностью новые;</p> |
|--|--|---|--|---|



|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   | <p>2) частично новые (новыми являются 25 – 75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%);</p>  | <p>заболеваниями. Как потенциальный маркер диагностики, прогнозирования и мониторинга реакции на лечение, а также маркер рецидивов в работе рассматривается микроРНК. Проведенный ROC анализ доказал значимость (высокую чувствительность и специфичность) микроРНК 367, 371, 372, 373 и 302d, как биологического маркера герминогенноклеточных опухолей.</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>Выводы исследования являются полностью новыми, так как сделаны на основе одноклассового и многофакторного анализа и оценки уровней опухолевых маркеров и их кинетических параметров, измеренных инициально и в процессе лечебного воздействия.</p>   |
|   |   | <p>5.3. Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</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>Технические решения в диссертационной работе являются полностью новыми, что подтверждено 4 авторскими свидетельствами, разработанными и опубликованными методическими рекомендациями «Ранняя диагностика и лечение детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями», 14 публикациями, в том числе в рецензируемых журналах с высоким процентилем, входящих в базу SCOPUS.</p>  |
| 6 | Обоснованность основных выводов         | <p>Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и достаточно хорошо обоснованы</p>  | <p>В диссертации обоснованно применяются методы прикладной статистики и эконометрики. Автором выполнен глубокий математико-статистический анализ влияния различных детерминант на отдаленные результаты лечения герминогенных опухолей. В результате диссертантом сделаны обоснованные выводы и предложены полноценные практические рекомендации, которые могут быть использованы в повседневной работе онкологических отделений, а также в образовательных программах врачей, способствуя повышению их квалификационного уровня.</p> |
| 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) доказано:</p>   | <p>В исследовании все положения, выносимые на защиту, доказаны с использованием статистической обработки, высокоинформативных методов. Уровень АФП более 10 000нг/мл оказался статистически значимым (<math>p = 0,0216</math>). ХГЧ был повышен только у 7% пациентов, ЛДГ - у 81% пациентов. При одноклассовом анализе уровни сывороточных ХГЧ</p>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| 8 | Принцип достоверности<br>Достоверность<br>источников<br>предоставляемой<br>информации  | <p>и ЛДГ не были статистически значимыми, из чего следует, что ХГЧ и ЛДГ не могут быть прогностически значимыми неблагоприятными факторами. При многофакторном анализе статистически достоверными в исследовании оказались исходно высокий уровень АФП, кинетика сывороточного АФП и статус резекции. Согласно построенной прогностической модели, у пациентов с исходным уровнем АФП более 10000 нг/мл риск неблагоприятного исхода оказался выше в 3,9 раз по сравнению с группой с уровнем АФП менее 10000 нг/мл.</p> <p>Основные положения диссертации нетривиальны, так как являются новыми.</p> <p>Все основные положения, выносимые на защиту диссертации, являются новыми, поскольку их новизна подтверждается наличием у автора 4 авторских свидетельств, разработанных и опубликованных методических рекомендаций «Ранняя диагностика и лечение детей с экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями» и 14 публикаций, в том числе и в рецензируемых журналах с высоким процентилем, входящих в базу SCOPUS.</p> <p>Уровень применения оценивается как средний.</p> <p>По теме диссертации опубликовано 14 работ. Все основные результаты, полученные в работе, опубликованы в журналах с высоким рейтингом.</p> <p>Методологическая база исследования обоснована и включала несколько этапов: определение цели и задач, обзор литературных данных по изучаемой проблеме и разработку плана научной работы.</p> |
|   | 2) скорее доказано;<br>3) скорее не доказано;<br>4) не доказано.   |  |
|   | 7.2 Является ли тривиальным?   |  |
|   | 1) да;<br>2) нет.  |  |
|   | 7.3 Является ли новым?   |  |
|   | 1) да;<br>2) нет.  |  |
|   | 7.4 Уровень для применения:  |  |
|   | 1) узкий;<br>2) средний;<br>3) широкий.  |  |
|   | 7.5 Доказано ли в статье?  |  |
|   | 1) да;<br>2) нет   |  |
|   | 8.1 Выбор методологии - обоснован, и методология достаточно подробно описана:  |  |
|   | 1) да;<br>2) нет.  |  |
|   | 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: |  |
|   | 1) да;<br>2) нет.  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |
|   |  |  |



|   |                               |  |  |
|---|-------------------------------|--|--|
|   |                               | <p>Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve). Для оценки влияния фактора на результат и одновременного влияния более чем одного фактора на результат были использованы одно- и многомерный (или одно- и многофакторный) анализы, которые давали информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.</p> <p>Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.L., 1958).</p> <p>Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены своего рода экспериментальным исследованием. Уровни четырех микроРНК оказались значительно выше в сыворотке крови детей с экстракраниальной злокачественной патологией по сравнению как с группой пациентов с доброкачественной патологией, так и с контрольной группой без опухолей. Эта панель включала три основные микроРНК из кластера микроРНК371–373 (микроРНК371а–3р, микроРНК372–3р и микроРНК373–3р), плюс микроРНК367–3р из кластера микроРНК302/367.</p> <p>Все важные утверждения в диссертации подтверждены ссылками на тщательно отобранные и обработанные достоверные источники литературы.</p> | <p>Для количественной оценки характеристических ROC кривых рассчитывается площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve). Для оценки влияния фактора на результат и одновременного влияния более чем одного фактора на результат были использованы одно- и многомерный (или одно- и многофакторный) анализы, которые давали информацию о степени влияния на исход каждой переменной, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.</p> <p>Выживаемость анализировалась по методу Каплана-Мейера (Kaplan E.L., 1958).</p> <p>Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены своего рода экспериментальным исследованием. Уровни четырех микроРНК оказались значительно выше в сыворотке крови детей с экстракраниальной злокачественной патологией по сравнению как с группой пациентов с доброкачественной патологией, так и с контрольной группой без опухолей. Эта панель включала три основные микроРНК из кластера микроРНК371–373 (микроРНК371а–3р, микроРНК372–3р и микроРНК373–3р), плюс микроРНК367–3р из кластера микроРНК302/367.</p> <p>Все важные утверждения в диссертации подтверждены ссылками на тщательно отобранные и обработанные достоверные источники литературы.</p> |
| 9 | Принцип практической ценности | <p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием:</p> <p>1) да;<br/>2) нет.</p> <p>8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p> <p>8.5 Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора.</p> <p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:<br/>1) да;<br/>2) нет.</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая применимость полученных результатов на практике:<br/>1) да;</p>  | <p>Библиографический список содержит 189 источников, достаточных для анализа, обработки, формулировки задач исследования.</p> <p>Диссертация имеет теоретическое значение, так как полученные результаты расширяют представления о роли кинетических параметров опухолевых маркеров у детей с герминогенноклеточными опухолями. Кроме того, полученные данные об уровнях и кинетических параметрах микроРНК позволят выявлять пациентов с худшим прогнозом и вовремя интенсифицировать программу лечения таким детям.</p> <p>Изученная информация дает возможность широко использовать прогностические критерии для определения тактики лечения пациентов с герминогенноклеточными опухолями. На основе доказательной медицины выделен минимальный набор факторов, влияющих на течение</p>   |

|    |  |   |   |
|----|--|---|---|
|    |  | <p>2) нет.</p> <p>9.3. Предложения для практики 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>и исход опухолевого процесса и оптимизирующий лечение первичного заболевания у детей и подростков. Диссертация имеет несомненное практическое значение.</p> <p>Предложения для практики являются новыми.</p>   |
| 10 | <p>Качество написания и оформления</p> | <p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>   | <p>Стиль написания диссертации характеризуется точностью, общительностью, логичностью, объективностью. Академичность письма включает в себя лингвистические (языковые, синтаксические и стилистические), металингвистические компетенции, такие как логика, анализ, критическое мышление, объективность и уважение к иным идеям и чужим текстам.</p> <p>Диссертационная работа Салиевой С.С. является законченным научным исследованием и оценивается положительно.</p> <p>Тем не менее, при рецензировании возникли ряд вопросов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Почему из всех возможных исследуемых показателей выживаемости вы выбрали именно бессобытийную выживаемость, а не выживаемость без прогрессирования?</li> <li>2. Планируете ли Вы запатентовать схему стратификации на группы риска детей с злокачественными экстракраниальными ГКО с учетом экспрессии микроРНК?</li> </ol> <p>Замечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Встречаются единичные опечатки, небольшие стилистические погрешности. Однако их число невелико и поэтому общее благоприятное впечатление о работе не снижается.</li> </ol> <p>Диссертационная работа Салиевой Сымбат Сарыбаевны на тему «Прогностические факторы влияющие на эффективность лечения детей со злокачественными экстракраниальными герминогенноклеточными опухолями», представленная на соискание степени доктора философии PhD по специальности 6D110100 – «Медицина», по актуальности, научно</p> |

– практической значимости полученных результатов соответствует всем требованиям правил присуждения научных степеней и автор заслуживает присуждения искомой степени

**Официальный рецензент:**

д.м.н., доцент, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела  
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

Телефон: +79213357588

e-mail: [Kulevaboc@yandex.ru](mailto:Kulevaboc@yandex.ru)

Подпись д.м.н., доцента, Кулевой С. А. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



Кулева С. А.

Иванцов А. О.

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России  
Адрес: 197758 г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68  
e-mail: [onc1@rion.spb.ru](mailto:onc1@rion.spb.ru)