

**Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Аманкулова Жандос Муктаровича
на тему: «Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике колоректального рака»,
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>	Тема диссертации Аманкулова Ж.М. соответствует приоритетным направлениям развития науки или государственным программам Республики Казахстан. Диссертационное исследование было выполнено в рамках научно-технической программы Министерства Здравоохранения Казахстана «Новые молекулярно-генетические способы досимптомной диагностики и методы лечения ряда значимых заболеваний», номер государственной регистрации 0117РК00036.
2	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> существенный вклад в науку, а ее <u>важность хорошо раскрыта</u>	Выполненная диссертационная работа Аманкулова Ж.М. вносит значительный вклад в науку. Актуальность темы раскрыта в достаточной мере. Проведен сравнительный анализ эпидемиологических показателей колоректального рака (КРР). Выбран регион для проведения скрининга бессимптомного населения на раннюю диагностику КРР с применением компьютерно-томографической колонографии. Доказана корреляционная связь между активностью естественных киллеров и повышенным риском выявления КРР у бессимптомного населения.

			<p>Результаты показали, что тест по определению активности натуральных киллеров может быть использован в качестве инструмента формирования группы риска для углубленной диагностики. Соискателем также получены новые результаты касательно высокой диагностической ценности мультипараметрической сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке T, N стадии рака прямой кишки и в прогнозировании гистологической типа опухоли.</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>Анализ диссертационной работы показал, что Аманкулов Ж.М. выполнил самостоятельно все радиологические методы исследования и статистическую обработку полученных данных.</p> <p>В 3 статьях в рецензируемых журналах (Scopus Q1, Q2, Q3), также в публикациях в отечественных изданиях Аманкулов Ж.М. выступает первым и корреспондирующим автором, что свидетельствует о личном вкладе автора в работу. Все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну получены автором лично.</p>
4	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. 	<p>Диссертационная работа Аманкулова Ж.М. посвящена актуальной задаче здравоохранения Республики Казахстан – поиску эффективных и рациональных путей диагностики колоректального рака, занимающего в структуре заболеваемости и смертности лидирующие позиции во всем мире, в том числе и в Казахстане. Изучение эффективности применения современных способов ранней диагностики КРР отвечает насущной потребности клинической практики, а результаты исследования в области разработки и применения новых методов обследования толстой кишки заполняют пробел в науке и позволят улучшить эффективность ранней диагностики.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Отражает</u>; 	<p>Содержание диссертационной работы Аманкулова Ж.М. в полной мере отражает выбранную тему, написана с соблюдением логической</p>

		<p>2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>последовательности.</p> <p>Диссертантом поставлена цель – улучшение диагностики колоректального рака с применением современных лучевых методов исследования. Для достижения цели сформулированы следующие задачи:</p> <p>1. Изучить показатели заболеваемости и смертности от рака толстой кишки в Казахстане за десятилетний период, охватывающий 5 лет до и 5 лет после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака с определением географических регионов и возрастных групп с высокими показателями заболеваемости и смертности.</p> <p>2. Оценить возможности компьютерно-томографической колонографии в ранней диагностике колоректального рака у бессимптомного населения географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.</p> <p>3. Определить диагностическую ценность теста по определению активности натуральных киллеров в качестве инструмента формирования группы высокого риска развития колоректального рака у бессимптомного населения.</p> <p>4. Изучить информативность сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивные возможности метода в определении гистологического типа опухоли.</p> <p>Цель и задачи диссертационной работы в полной мере соответствуют теме диссертации.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы диссертации логически взаимосвязаны, написана с соблюдением внутреннего единства. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, списка использованных источников и приложений.</p>

		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>критический анализ есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов 	<p>В диссертационной работе имеется критический анализ литературных данных и полученных собственных результатов исследования. В работе диссертанта приведены научно обоснованные и достоверные результаты, полученные на основе статистического анализа.</p> <p>Результаты применения современных методов исследования в ранней диагностике колоректального рака анализированы в сравнении с данными альтернативных методов обследования толстой кишки.</p>
5	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>полностью новые</u>; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%) <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p>	<p>В работе Аманкулова Ж.М. приведены совершенно новые результаты по изучению эффективности применения оптимизированного протокола диагностики рака толстой кишки с использованием радиологических, эпидемиологических и лабораторных методов исследования.</p> <p>Соискателем (1) впервые изучены показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака в Казахстане за период, охватывающий 5 лет до и 5 лет после внедрения государственной программы скрининга рака толстой кишки в сравнительном аспекте, (2) впервые проведен скрининг бессимптомного населения на раннюю диагностику колоректального рака с применением компьютерно-томографической колонографии в географической области Казахстана с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки, (3) впервые изучена ассоциация между активностью натуральных киллеров периферической крови и риском развития колоректального рака и прогрессирующих аденом толстой кишки у бессимптомного населения, (4) определена диагностическая значимость сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности рака прямой кишки и предиктивная возможность метода в определении гистологического типа опухоли.</p> <p>Выводы совершенно новые и заполняют существующие пробелы в науке, имеют важную</p>

- 1) полностью новые;
- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);
- 3) не новые (новыми являются менее 25%)

теоретическую и практическую значимость. Соискателем сформированы следующие выводы:

1. С 2006 г. по 2015 г. заболеваемость КРР в Казахстане увеличилась на 14,2%, при снижении показателей смертности на 12,2% ($p=0,001$) с тенденцией к улучшению показателей после внедрения государственной программы скрининга колоректального рака, с выявлением высоких показателей в Северных регионах Казахстана и в г. Алматы и превалированием заболеваемости в возрасте старше 50 лет (88% всех зарегистрированных случаев КРР).

2. КТ колонография обладает высокой специфичностью (97,4%), негативным предиктивным значением (99,7%) и точностью (97,1%) в диагностике колоректального рака. Применение КТ колонографии позволяет улучшить диагностику колоректального рака (3,0%, 18/593) и прогрессирующих аденом (7,1%, 42/593) у бессимптомного населения географического региона с высокими показателями заболеваемости и смертности от рака толстой кишки.

3. Активность натуральных киллеров статистически достоверно ниже у пациентов КРР (140 пг/мл, $p<0,05$) и прогрессирующими аденомами (392,0 пг/мл), с высоким негативным предиктивным значением (96,4%) и 73,4% диагностической точностью теста в диагностике колоректальных неоплазий, что позволяет использовать метод для формирования группы высокого риска развития колоректального рака для последующей углубленной диагностики.

4. Сверхвысокопольная мультипараметрическая магнитно-резонансная томография – высокоинформативный метод оценки местной распространенности рака прямой кишки с высокой специфичностью (94,1%) и чувствительностью (87,9%) в оценке T стадии опухоли прямой кишки, высокой чувствительностью (83,4%) и специфичностью (80,4%) в оценке N стадии при раке прямой кишки и

			возможностью определения гистологических типов опухоли ($p \leq 0,05$).
		<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>Технические и технологические решения, использованные автором, являются новыми, о чем свидетельствует полученный патент на способ диагностики колоректального рака, акты внедрения и разработанные методические рекомендации:</p> <ul style="list-style-type: none"> - методы виртуальной колоноскопии с использованием низкодозного протокола и метод сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии внедрены в практику отделения «Радиология и ядерная медицина» Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии, также в Жамбылском и Атырауском областных онкологических диспансерах; - опубликованы всего 16 научных работ; - получен патент на инновационное изобретение: Номер инновационного патента: 30740 от 25.12.2015 г. «Способ диагностики рака толстой кишки»; - разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Виртуальная колоноскопия». //Алматы, 2020 г.
6	Обоснованность основных выводов	<u>Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u>	Основные выводы диссертационной работы основаны на весомых, статистически значимых результатах, а предложенные практические рекомендации научно-обоснованы.
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) да;</p> <p>2) <u>нет</u></p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту доказаны в полной мере, научно обоснованы и являются новыми и оригинальными. Основные положения и результаты диссертации доложены Аманкуловым Ж.М. на международных конференциях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. VI-ом Съезде онкологов и радиологов Казахстана. Алматы, Казахстан, 2017 г. 2. XV-ой Конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины». Алматы, Казахстан, 2017 г. 3. XII Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology. Germany, 2017.

7.3 Является ли новым?

1) да;

2) нет

7.4 Уровень для применения:

1) узкий;

2) средний;

3) широкий

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

2) нет

4. 101-ом Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов. Москва, Россия, 2017 г.

5. XIV-ой Международной научно-практической конференции студентов, магистрантов, аспирантов, докторантов и молодых ученых «Молодежь, наука и инновации», в рамках программы главы государства Н.А. Назарбаева «Взгляд в будущее: модернизация общественного сознания», Актобе, Казахстан, 2018 г.

6. V-ой международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» в рамках международной конференции «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения». Алматы, Казахстан, 2018 г.

7. X-ом Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Сочи, Россия, 2018 г.

8. II-ой научно-практической конференции специалистов компьютерной и магнитно-резонансной томографии: «Роль КТ и МРТ исследований в онкологии и педиатрии». Алматы, Казахстан, 2018 г.

9. XI-ом Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017». Москва, Россия, 2017 г.

10. Korean Congress of Radiology. Korea, 2018.

11. European Congress of Radiology. Austria. 2019.

12. II-ом Международном научном съезде российских и зарубежных ученых «Современные исследования в гуманитарных и естественнонаучных отраслях». Таганрог, Россия, 2019 г.

13. Международной научно-практической конференции «Онкология Казахстана: вчера, сегодня, завтра», Алматы, Казахстан, 2020 г.

14. Внеочередном Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию АДИОР. Москва, Россия, 2021г.

15. VIII Съезде онкологов и радиологов Казахстана.

8	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован 1) <u>да</u> ; 2) нет	Туркестан, Казахстан, 2021 г. Выбор методологии диссертационного исследования обоснован. Для выполнения диссертационной работы использованы различные методологии (дизайн): описательная эпидемиология, проспективное комбинированное обсервационное поперечное исследование, изучение диагностической ценности.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS и Microsoft Office Excel. При описании эпидемиологических показателей, показатели заболеваемости и смертности стандартизированы прямым методом, с использованием Стандартного мирового населения по ВОЗ и Европейского стандартного населения. Динамика изменения показателей представлен в виде среднегодового процентного изменения с помощью программного обеспечения Joinpoint Regression Program. При описательной статистике выборки использованы средняя арифметическая, медиана, стандартное отклонение, дисперсия и другие. Для оценки достоверности различий между показателями использованы критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, а также критерий Стьюдента. Критерий корреляции Пирсона применен для изучения силы связи между признаками. При оценке динамики показателей заболеваемости и смертности от КРР использован коэффициент корреляции Спирмена. Для определения порогового значения активности натуральных киллеров клеток была построена ROC кривая. Осуществлен расчет чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного предиктивных значений, а также отношения правдоподобия и точность для методов КТ колонографии, МРТ и теста на активность натуральных киллеров. Проведен расчет индекса клинической полезности теста на активность натуральных киллеров

			в диагностике КРР. Коэффициент Каппа Коэна использован для изучения степени согласия между радиологами, эндоскопистами и патоморфологами.
		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) <u>да</u> ; 2) нет	Основные положения и выводы доказаны статистически значимыми результатами проспективного комбинированного наблюдательного поперечного исследования. Основные положения и выводы диссертационной работы апробированы на международных научных конференциях.
		8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	В диссертационной работе использованы актуальные и достоверные материалы из 253 источников отечественной и зарубежной литературы.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора	Использованные источники достаточны для литературного обзора.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертация имеет важное теоретическое значение. Материалы диссертационной работы применяются в образовательном процессе кафедры «Визуальная диагностика» Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова (Казахстан).
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Материалы диссертационной работы могут быть использованы в клинической практике медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь
		9.3 Предложения для практики являются новыми?	Практические рекомендации являются новыми. Результаты диссертации могут быть использованы для модернизации национальной программы скрининга

		<p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) <u>не новые</u> (новыми являются менее 25%)</p>	<p>колоректального рака Республики Казахстан и протоколов диагностики и лечения рака толстой кишки.</p> <p>Соискателем предложены следующие практические рекомендации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. КТ колонографию необходимо применять в качестве первичного метода ранней диагностики колоректального рака у бессимптомного населения в регионах с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР, также, в качестве альтернативного метода углубленной диагностики у лиц с положительным результатом фекального иммунохимического теста. 2. Активность натуральных киллеров рекомендуется определять у бессимптомного населения старше 45 лет в регионе с высокими показателями заболеваемости и смертности от КРР для формирования группы высокого риска возникновения колоректального рака. 3. Пациентам раком прямой кишки рекомендуется проводить сверхвысокопольную мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию для определения местной распространенности опухоли и прогнозирования гистологического типа опухоли.
10	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>высокое</u>; 2) <u>среднее</u>; 3) <u>ниже среднего</u>; 4) <u>низкое</u>. 	<p>Диссертационная работа Аманкулова Ж.М. характеризуются целостностью и внутренним единством изложения собранного экспериментального материала, его анализа, результатов и выводов.</p> <p>При рецензировании диссертации возникли следующие замечания, пожелания и вопросы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Термин «натуральные киллеры» требует дополнения или пояснения, что это относится к лимфоцитам. 2. Высокая лучевая нагрузка и необходимость выполнения колоноскопии при выявлении новообразований толстой кишки не позволяет рекомендовать выполнение КТ колонографии в рутинной практике, что не исключает

			<p>использования ее в качестве альтернативы при невозможности использования стандартной двухэтапной модели скрининга.</p> <p>3. В противовес литературным данным, дифференциация T1-T2 стадий по МРТ имела более высокую диагностическую точность в сравнении с T3-T4, что требует дальнейшего изучения метода исследования.</p> <p>Однако, все вышеизложенное не снижает общей положительной оценки диссертации.</p> <p>Следовательно, диссертация Аманкулова Ж.М. на тему: «Оптимизация современных лучевых методов исследования в диагностике колоректального рака» выполнена автором самостоятельно, является законченным исследовательским трудом, имеет важное научное и клиническое значение. В заключение были представлены научно обоснованные выводы, которые соответствовали поставленным задачам.</p> <p>Диссертация соответствует требованиям «Правил присуждения степеней», утвержденных приказом Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года №127 и Аманкулов Жандос Муктарович заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).</p>
--	--	--	---

**Руководитель отделения онкоколопроктологии Онкоцентра клинического госпиталя Лапино
ГК «Мать и дитя», доктор медицинских наук, профессор**



A handwritten signature in blue ink, appearing to be "A.O. Rasulov".

А.О Расулов