

ПИСЬМЕННЫЙ ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

на диссертационную работу Айдарова Аскар Есхожаевича
на тему «Персонализированная диагностика и лечение рака яичников»,
предоставленную на соискание степени доктора (PhD)
по специальности «8D10102 - Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть 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 научно-технической программы BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики онкологических заболеваний с учетом современных подходов геномики» (Программно-целевое финансирование Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан)</u></p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) диссертация соответствует приоритетному направлению</p>	<p>Диссертация Айдарова Аскара Есхожаевича Диссертационная работа выполнена в соответствии с задачами научно-технической программы BR11065390, ориентированной на создание и внедрение современных технологий раннего выявления онкологических заболеваний на основе молекулярно-генетических и геномных методов. Содержание диссертации напрямую соотносится с государственными стратегическими приоритетами в сфере здравоохранения, предусматривающими снижение показателей онкологической смертности, повышение эффективности специализированной помощи и развитие персонализированных подходов в клинической практике. Научная и практическая значимость исследования обусловлена разработкой и обновлением алгоритмов молекулярной стратификации пациентов с раком яичников, что соответствует современным международным тенденциям развития клинической онкологии и принципам прецизионной медицины.</p>

		<p>развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (Наука о жизни и здоровье).</p>	
<p>2.</p>	<p>Важность для науки</p>	<p>Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/не раскрыта</u>.</p>	<p>Диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников в Республике Казахстан. Научная значимость исследования заключается в комплексном анализе эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических особенностей заболевания. Получены новые данные о распространенности соматических мутаций BRCA1/2 и их взаимосвязи с клиническими характеристиками пациенток. Результаты работы имеют научное и практическое значение для совершенствования специализированной онкологической помощи. Важность работы для науки раскрыта в полной мере.</p>
<p>3.</p>	<p>Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности: 1) <u>высокий</u>; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.</p>	<p>Уровень самостоятельности докторанта следует оценить как высокий. Автором самостоятельно определены цель и задачи исследования, разработаны дизайн работы, проведены сбор, систематизация и анализ эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических данных. Докторант лично провел анкетирование пациенток со злокачественными опухолями яичников, осуществил отбор и подготовку биологического материала для молекулярно-генетического</p>

			<p>исследования, выполнил статистическую обработку полученных результатов и их научную интерпретацию. Формулирование основных положений, выводов, практических рекомендаций и разработка алгоритма персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников выполнены автором самостоятельно. Результаты исследования опубликованы в 9 научных работах, включая 1 статью в международном рецензируемом научном журнале, индексируемом в базе данных Scopus (Q2), 4 статьи в изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК, и 4 публикации в материалах международных научных конференций. Представленные результаты подтверждают высокий уровень самостоятельности соискателя при выполнении диссертационного исследования.</p>
<p>4.</p>	<p>Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.</p>	<p>Актуальность исследования обусловлена сохраняющейся высокой смертностью от рака яичников и значительной долей случаев распространенных стадий заболевания. Поздняя диагностика ограничивает возможность эффективного лечения и неблагоприятно влияет на показатели выживаемости пациентов. В условиях ограниченного внедрения молекулярно-генетического тестирования BRCA1/2 в клиническую практику Республики Казахстан особую значимость приобретает разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению. В связи с этим диссертационная работа является своевременной, имеет высокую научную и</p>

		<p>практическую значимость и соответствует современным направлениям развития онкологии.</p> <p>Содержание диссертации соответствует заявленной теме исследования. Структура работы логична и отражает последовательное решение поставленных задач. В диссертации представлены результаты эпидемиологического, клинического и молекулярно-генетического исследований, которые позволили обосновать персонализированный подход к диагностике и лечению рака яичников. Представленный материал в полной мере раскрывает тему исследования.</p> <p>Цель исследования соответствует теме диссертационной работы и отражает современные направления развития персонализированной онкогинекологии. Поставленные задачи сформулированы последовательно и охватывают основные аспекты изучаемой проблемы: анализ эпидемиологических тенденций рака яичников, оценку клинико-анамнестических характеристик пациенток, исследование соматических мутаций генов BRCA1/2 и их взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания, а также разработку алгоритма персонализированного подхода к диагностике и лечению. Выполнение поставленных задач обеспечило достижение цели исследования, что подтверждается представленными результатами и сформулированными выводами.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>отражает;</u> 2) частично отражает; 3) не отражает. 	
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют. 	

	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: Работа характеризуется последовательностью изложения, внутренним единством и завершенностью. Представленные результаты согласуются с поставленными целью и задачами исследования, а сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных.</p> <p>1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны. Работа характеризуется последовательностью изложения, внутренним единством и завершенностью. Представленные результаты согласуются с поставленными целью и задачами исследования, а сформулированные выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.</p>	<p>В диссертации представлен критический анализ полученных результатов с их сопоставлением с данными современной научной литературы и международными клиническими рекомендациями. Предложенные автором решения являются аргументированными, основаны на результатах собственных исследований и объективно оценены по сравнению с известными подходами. Замечаний по данному критерию не имеется.</p>
<p>5. Принцип новизны научной</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Научные результаты диссертации являются новыми и имеют существенное значение для развития персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников в Республике Казахстан. В работе впервые проведен комплексный анализ эпидемиологических показателей рака яичников за период 2004–2024 гг. с оценкой динамики заболеваемости, смертности и стадийной структуры заболевания.</p>

		<p>Научную новизну представляет выполненное молекулярно-генетическое исследование опухолевых образцов пациентов с высокозлокачественной серозной карциномой яичников с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS), позволившее определить частоту соматических мутаций генов BRCA1/2 и оценить их взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания и особенностями лечения.</p> <p>Новым результатом является интеграция эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических данных для разработки алгоритма персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников. Полученные данные расширяют представления о клинико-генетических особенностях заболевания в условиях Республики Казахстан и имеют практическое значение для совершенствования специализированной онкологической помощи.</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>Представленные выводы диссертационной работы являются новыми и оригинальными.</p>	
<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие</p>	<p>Предложенные решения не являются принципиально новыми, однако содержат элементы</p>	

		<p>решения являются новыми 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>и новизны, связанные с адапцией современных персонализированных подходов к диагностике и лечению рака яичников к условиям Республики Казахстан. Их обоснованность подтверждается результатами выполненного исследования.</p>
<p>6.</p> <p>Обоснованность основных выводов</p>		<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Все основные выводы хорошо обоснованы. Проведенный анализ данных Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан за 2004–2024 гг. позволил установить отсутствие снижения заболеваемости раком яичников при сохраняющемся низком уровне пятилетней выживаемости. Молекулярно-генетическое исследование выявило соматические мутации генов BRCA1/2 у 35,4% пациентов с высокозлокачественной серозной карциномой яичников. Установлена взаимосвязь BRCA-статуса с клиническими характеристиками заболевания. Полученные результаты послужили основой для разработки алгоритма персонализированного подхода к диагностике и лечению пациенток с раком яичников.</p>

<p>7. Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: Положение 1 7.1 Доказано ли положение? 1) Доказано; 2) Скорее доказано; 3) Скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) Да; 2) Нет 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</p>	<p>1. Проведен комплексный анализ эпидемиологических показателей рака яичников в Республике Казахстан за период 2004–2024 гг., позволивший установить динамику заболеваемости, смертности и стадийной структуры заболевания, а также определить основные тенденции развития онкологической помощи больным раком яичников. Доказано, не является тривиальным. Является новым. Рекомендуются для широкого применения. Доказано научными публикациями в международных рецензируемых научных изданиях и изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК</p>
---	--	---

	<p>Положение 2</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) Доказано; 2) Скорее доказано; 3) Скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) Да; 2) Нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) Да; 2) Нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) Узкий; 2) Средний; 3) Широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) Да; 2) Нет</p>	<p>2. Установлена частота соматических мутаций генов BRCA1/2 у пациентов с высококачественной серозной карциномой яичников на уровне 35,4%, что подтверждает целесообразность расширения молекулярно-генетического тестирования в клинической практике.</p> <p>Доказано. Не является тривиальным. Является новым. Рекомендуются для широкого применения. Доказано научными публикациями в международных рецензируемых научных изданиях, изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК, а также публикациями материалов международных научных конференций в журнале International Journal of Gynecological Cancer.</p>
	<p>Положение 3</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) Доказано; 2) Скорее доказано; 3) Скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) Да; 2) Нет</p>	<p>3. Выявлены особенности распределения клинических характеристик заболевания в зависимости от BRCA-статуса у пациенток с раком яичников, имеющие значение для персонализации лечебно-диагностического подхода.</p> <p>Доказано. Не является тривиальным. Является новым. Рекомендуются для широкого применения. Доказано научными публикациями в</p>

<p>7.3 Является ли новым? 1) Да; 2) Нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) Узкий; 2) Средний; 3) Широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) Да; 2) Нет</p>	<p>международных рецензируемых научных изданиях и изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК.</p>
<p>Положение 4</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) Доказано; 2) Скорее доказано; 3) Скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) Да; 2) Нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) Да; 2) Нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) Узкий; 2) Средний; 3) Широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) Да;</p>	<p>4. Применение PARP-ингибиторов в лечении пациентов с BRCA-ассоциированным раком яичников сопровождалось тенденцией к увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости, что подтверждает целесообразность их использования в рамках персонализированного подхода к терапии данной категории пациентов.</p> <p>Доказано. Не является тривиальным. Является новым. Рекомендуются для практического применения. Доказано научными публикациями в международных рецензируемых научных изданиях и изданиях, рекомендованных КОКНВО МНВО РК.</p>

	2) Нет	
<p>Принцип достоверности. Достоверность источников предоставляемой информации</p> <p>8.</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да;</u> 2) нет.</p>	<p>Выбор методологии исследования является обоснованным и соответствует поставленным цели и задачам. Работа выполнена в несколько последовательных этапов, что позволило комплексно изучить эпидемиологические, клинические и молекулярно-генетические особенности рака яичников. На первом этапе проведен анализ показателей заболеваемости и смертности от рака яичников в Республике Казахстан за 2004–2024 гг. с использованием данных Электронного регистра онкологических больных Республики Казахстан. На втором этапе выполнено клинико-анамнестическое исследование методом анкетирования 291 пациентки с установленным диагнозом рака яичников. На третьем этапе проведено молекулярно-генетическое исследование 96 опухолевых образцов пациенток с высокозлокачественной серозной карциномой яичников с использованием технологии секвенирования нового поколения для выявления соматических мутаций генов BRCA1/2. Представленная методология подробно описана, соответствует современным требованиям проведения научных исследований и обеспечивает достоверность полученных результатов.</p>
	8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований	<p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов клинических, эпидемиологических и молекулярно-</p>

	<p>исследований и методик обработки данных и интерпретации компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>генетических исследований. Для выявления соматических мутаций генов BRCA1/2 использована технология секвенирования нового поколения (NGS). Статистическая обработка данных выполнена с применением компьютерных технологий и методов медицинской статистики, включая описательный анализ, критерий χ^2, анализ выживаемости по Kaplan–Meier и log-rank тест. Исползованные методы соответствуют поставленным задачам исследования и обеспечивают достоверность полученных результатов.</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) да; 2) нет.</p>	<p>Теоретические положения, выявленные взаимосвязи и сформулированные выводы подтверждены результатами комплексного исследования, включавшего анализ эпидемиологических данных Республики Казахстан за 2004–2024 гг., клинико-анамнестическое исследование пациенток с раком яичников и молекулярно-генетическое тестирование опухолевых образцов методом секвенирования нового поколения. Полученные данные подвергнуты статистической обработке и являются достаточным основанием для сформулированных выводов и практических рекомендаций.</p>

		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Важные утверждения и выводы диссертации подтверждены ссылками на актуальные и достоверные источники научной литературы. Анализ литературных данных выполнен в достаточном объеме и соответствует современному состоянию изучаемой проблемы.</p>
		<p>8.5 Использованные источники литературы <u>достаточно</u>/не достаточно для литературного обзора.</p>	<p>Использованные литературные источники являются достаточными для подготовки литературного обзора и отражают современное состояние проблемы. Список литературы включает 106 актуальных отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования.</p>
9	<p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1) да;</u> 2) нет.</p>	<p>Теоретическое значение диссертационной работы заключается в расширении научных представлений об эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических особенностях рака яичников в условиях Республики Казахстан. Полученные результаты дополняют существующие данные о распространенности соматических мутаций генов BRCA1/2 и их взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания, а также вносят вклад в развитие научных основ персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников.</p>

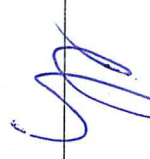
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет.</p>	<p>Диссертационная работа имеет несомненное практическое значение. Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования диагностики и лечения пациентов с раком яичников, а также для расширения применения молекулярно-генетического тестирования в клинической практике. Разработанный алгоритм персонализированного подхода к диагностике и лечению рака яичников обладает практической направленностью и может быть внедрен в деятельность специализированных онкологических организаций. Практическая значимость исследования подтверждается разработкой методических рекомендаций и внедрением результатов работы в деятельность медицинских организаций.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Практические рекомендации, разработанные на основе диссертационной работы, являются новыми. Результаты исследования позволяют оптимизировать применение молекулярно-генетического тестирования и персонализированного подхода к лечению пациентов с раком яичников. Использование разработанного алгоритма будет способствовать совершенствованию специализированной онкологической помощи и повышению эффективности лечебно-диагностических мероприятий в Республике Казахстан.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма: 1) высокое;</p>	<p>Диссертационная работа написана в академическом стиле, грамотно структурирована, логично</p>

		<p>2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>изложена и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным исследованиям.</p>
<p>11. Замечания к диссертации</p>			<p>Диссертационное исследование производит благоприятное впечатление, отличается целостностью, методической выверенностью и доказательностью представленных результатов. Материалы работы свидетельствуют о глубокой проработке темы и зрелости научного анализа. В качестве пожелания можно отметить перспективность дальнейшего развития данного научного направления в последующих исследованиях, что позволит расширить и углубить полученные результаты. Выказанное пожелание носит рекомендательный характер и не влияет на общую положительную оценку диссертации, ее научную новизну и практическую значимость.</p>
<p>12.</p>	<p>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)</p>		<p>Уровень научных публикаций по теме диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.</p>

13. Решение официального рецензента (согласно пункту 28 Типового положения)	Присудить Айдарову Аскарму Есхожаевичу степень доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина».	Диссертационная работа Айдарова Аскара Есхожаевича на тему «Персонализированная диагностика и лечение рака яичников» представляет собой завершенное научное исследование, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина», а ее автор заслуживает присуждения соответствующей ученой степени.
---	---	--

Рецензент:

Заведующая научно-исследовательской лабораторией репродуктивного здоровья женщины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, руководитель центра компетенций «Онкофертильность» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н., профессор
Российская Федерация, г. Санкт-Петербург.

 _____ Елена Александровна Ульрих

Подпись доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрав
доктор медицинских наук, профессор



_____ / Александр Олегович Недошивин/

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России); г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2; +7(812) 660-37-06; pmi@almazovcenter.ru