



**Хирургиялық аурулар кафедрасының
кеңейтілген отырысының 26.05.26 ж.**

**№ 11 хаттамасынан көшірме
«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ**

26.05.2026 ж.

№ 11 хаттама

Қарағанды қ.

Төраға – Хирургиялық аурулар кафедрасының
профессоры, м.ғ.д. Шакеев К.Т.

Хатшы – хирургиялық аурулар кафедрасының
қауымдастырылған профессоры, PhD
Кошанова А.А.

Қатысушылар:

Тулеубаев Б.Е. хирургиялық аурулар
кафедрасының меңгерушісі;

Аринова Г.П. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Аринова С.П. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Асқаров М.С., хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Бисмильдин Х.Б. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Игимбаев Т.К. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Тургунов Е.М. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Шакеев К.Т. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Шустеров Ю.А. хирургиялық аурулар
кафедрасының профессоры;

Дарменов Е.Н. м.ғ.к., хирургиялық аурулар
кафедрасының қауымдастырылған
профессоры;

Алибеков А.А. м.ғ.к., хирургиялық аурулар
кафедрасының қауымдастырылған
профессоры;

Қалиева Д.К. PhD, хирургиялық аурулар
кафедрасының қауымдастырылған
профессоры;

Аманова Д.Е. PhD, хирургиялық аурулар
кафедрасының қауымдастырылған
профессоры;

**Выписка из протокола № 11 расширенного
заседания кафедры хирургических
болезней**

от 26.05.2026 г.

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

Протокол № 11

от 26.05.2026 г.

г. Караганда

Председатель – профессор кафедры
хирургических болезней, д.м.н. Шакеев К.Т.

Секретарь – ассоциированный профессор
кафедры хирургических болезней, PhD
Кошанова А.А.

Присутствовали:

Тулеубаев Б.Е. заведующий кафедрой
хирургических болезней

Аринова Г.П. профессор кафедры
хирургических болезней;

Аринова С.П. профессор кафедры
хирургических болезней;

Асқаров М.С. профессор кафедры
хирургических болезней;

Бисмильдин Х.Б. профессор кафедры
хирургических болезней;

Игимбаев Т.К. профессор кафедры
хирургических болезней;

Тургунов Е.М. профессор кафедры
хирургических болезней;

Шакеев К.Т. профессор кафедры
хирургических болезней;

Шустеров Ю.А. профессор кафедры
хирургических болезней;

Дарменов Е.Н. к.м.н., ассоциированный
профессор кафедры хирургических болезней;

Алибеков А.А. к.м.н., ассоциированный
профессор кафедры хирургических болезней;

Қалиева Д.К. PhD, ассоциированный
профессор кафедры хирургических болезней;

Аманова Д.Е. PhD, ассоциированный
профессор кафедры хирургических болезней;

Есниязов Д.К. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Есниязов Д.К. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Жанасова М.М. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Жанасова М.М. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Пак И.Л. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Пак И.Л. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Сұлтанбекова А.А. хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Султанбекова А.А. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Степаненко Г.А. м.ғ.к., хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Степаненко Г.А. к.м.н., ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Ташметов Э.Р. PhD, хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры;	Ташметов Э.Р. PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней;
Темирбеков Т.З. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры;	Темирбеков Т.З. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней;
Тишкамбаев Е.Б. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры;	Тишкамбаев Е.Б. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней;
Феоктистов В.А. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры;	Феоктистов В.А. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней;
Балыкбаева А.М. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры;	Балыкбаева А.М. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней;
Кауынбекова Ш.М. хирургиялық аурулар кафедрасының ассистент-профессоры;	Кауынбекова Ш.М. ассистент-профессора кафедры хирургических болезней;
Косилова Е.Ю. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Косилова Е.Ю. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Севастьянов Л.В. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Севастьянов Л.В. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Смағұлова У. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Смагулова У. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Дарыбаев Д.М. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Дарыбаев Д.М. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Аманкелді С.Б. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Аманкелді С.Б. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Тынышбекова А.С. хирургиялық аурулар кафедрасының тағылымдамадан өтуші оқытушысы;	Тынышбекова А.С. преподаватель-стажер кафедры хирургических болезней;
Шақыртылғандар:	Приглашенные:
Махамбаев Г.Д м.ғ.к. проф.Х.Ж.Мақажанов атындағы КА нейрохирургиялық қызметінің меңгерушісі	Махамбаев Г.Д к.м.н. руководитель нейрохирургической службыМБ им.проф.Х.Ж. Мақажанова
Ахметова С.Б., биомедицина кафедрасының профессоры, ғылыми комитет мүшесі;	Ахметова С.Б., профессор кафедры биомедицины, член научного комитета;

Лавриненко А.В. PhD, биомедицина кафедрасының қауымдастырылған профессоры, КеАҚ ҚМУ F33 меңгерушісі Амирханова Ж.Т. PhD, биомедицина кафедрасының қауымдастырылған профессоры Кабдуова А.К. биомедицина кафедрасының ассистент-профессоры Николаева А.Б. биомедицина кафедрасының ассистент-профессоры Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна м.ғ.к., жоғары санатты дәрігер, Қарағанды қ. «Облыстық клиникалық ауруханасының» орталықтандырылған медициналық зертханасының меңгерушісі Нуриманов Ч.С. PhD, «НҰО» АҚ функционалды қызметінің меңгерушісі, дәрігер нейрохирург, 2 санатты Кафедра қызметкерлері, докторанттар, шақырылған қонақтар - барлығы 50 адам.	Лавриненко А.В., PhD, ассоциированный профессор кафедры биомедицины, заведующая НИЛ НАО КМУ Амирханова Ж.Т., PhD, ассоциированный профессор кафедры биомедицины Кабдуова А.К., ассистент-профессора кафедры биомедицины Николаева А.Б., ассистент-профессора кафедры биомедицины Бейсембаева Гульнара Амиргалыевна к.м.н., врач высшей категории, заведующая централизованной медицинской лабораторией КГП «Областная клиническая больница» г. Караганды Нуриманов Ч.С. PhD, руководитель функциональной службы АО "НЦН", врач нейрохирург, 2 квалификационной категории Сотрудники кафедры, докторанты, приглашенные гости, всего 50 человек.
КҮН ТӘРТІБІ: Абзалова Вероника Фаритовна 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын науқастарда басқарылатын нейромодуляцияның биомаркерлер деңгейіне әсері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын апробациялау.	ПОВЕСТКА ДНЯ: Апробация диссертационной работы Абзаловой Вероники Фаритовны на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией»
Ғылыми кеңесшілер: м. ғ. д., "ҚМУ" КеАҚ хирургиялық аурулар кафедрасының меңгерушісі Тулеубаев Б.Е. Шетелдік ғылыми кеңесші: ФМБМ «Нейрохирургияның федералды орталығы» функционалды нейрохирургия бөлімінің меңгерушісі (Новосибирск қ., Ресей) Дмитриев А.Б.	Научные консультанты: заведующий кафедрой хирургических болезней, д.м.н. Тулеубаев Б.Е. Зарубежный научный консультант: заведующий отд. функциональной нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (Новосибирск, РФ) Дмитриев А.Б.
Рецензенттер: Бадыров Р.М. - PhD, НАО ҚМУ хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры.	Рецензенты: PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней НАО КМУ Бадыров Р.М.
Нуриманов Ч.С. - PhD, «НҰО» АҚ функционалды қызметінің меңгерушісі.	PhD, руководитель функциональной службы АО «НЦН» Нуриманов Ч.С
ТЫҢДАЛДЫ: Философия докторы (PhD) дәрежесіне ізденуші Абзалова Вероника Фаритовна	СЛУШАЛИ: Соискателя степени доктора философии (PhD) Абзалову Веронику Фаритовну, которая

«Фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын науқастарда басқарылатын нейромодуляцияның биомаркерлер деңгейіне әсері» тақырыбында диссертациялық жұмыс ұсынды	представил диссертационную работу на тему «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией»
Қойылған сұрақтар мен ескертулер:	Заданные вопросы и замечания:
1. Шакеев К.Т. -Зерттеуіңізге енгізілген науқастардың жалпы саны қанша? -Жіктемеге сәйкес, зерттеуге енгізілген пациенттерде ұстамалардың қандай түрлері тіркелді? -Ұстамалардың этиологиясы қандай болды? Ісіктер, жарақат салдары немесе құрылымдық түзілістер ме? -Науқастарда тұлғалық бұзылыстар немесе тұлғалық өзгерістер байқалды ма? -Қарағанды облысы бойынша эпилепсияға шалдыққан пациенттердің үлес салмағы 145 баланы құрады ма? Аталған көрсеткіш қандай әдістер арқылы анықталды? -Зерттеу таңдамасының көлемі жеткілікті ме? -Жұмыстың атауында «фармакорезистентті эпилепсия», ал мәтін ішінде «дәрі-дәрмекке төзімді» термині қолданылған. Бұл ұғымдар синоним ретінде, бір мағынада қолданылып тұр ма? -Зерттеудің алдына қойылған міндеттері мен түйінді қорытындылары арасында құрылымдық сәйкессіздік байқалады. Қатаң иерархияны және әрбір міндетке дәлме-дәл сәйкестікті қамтамасыз ету мақсатында қорытындылардың құрылымын қайта қарау, сондай-ақ оларды статистикалық талдау нәтижелерімен толықтыру ұсынылады. -Диссертациялық жұмыстың ұсынылған қорытындыларында нәтижелерді сипаттау тәсілі басым. Жалпылама тұжырымдарды алып тастап, қорытындыларды мәлімделген әсерлердің дәлелділігін (немесе шынайылығын) растайтын нақты сандық деректермен және статистикалық талдау нәтижелерімен толықтыру ұсынылады.	1. Шакеев К.Т. -Общее количество больных в вашем исследовании? - Согласно классификации, какие приступы были у пациентов, включенных в исследование? - Какова была этиология приступов? Опухоли? Посттравматические? Структурные образования? - Были ли у пациентов нарушения личности, изменения личности. - Удельный вес пациентов, страдающих от эпилепсии карагандинской области-145 детей? Каким образом вам удалось выявить данный показатель? - Достаточный ли объем выборки? - В названии фармакорезистентная эпилепсия, а в тексте лекарственно устойчивая, это слова имеют один и тот же смысл? - Отмечается структурное несоответствие между поставленными задачами исследования и итоговыми выводами. Рекомендуются пересмотреть структуру выводов для обеспечения строгой иерархии и зеркального соответствия каждой поставленной задаче, а также дополнить выводы результатами статистического анализа - В представленных выводах диссертационной работы преобладает описательный характер изложения результатов. Рекомендуются исключить общие формулировки и дополнить выводы конкретными количественными данными и результатами статистического анализа, подтверждающими достоверность заявленных эффектов.
Жауаптар:	Ответы:
-Зерттеуге 40 пациент енгізілді. - Зерттеуге Халықаралық эпилепсияға қарсы лиганың (ILAE) 2017 жылғы қолданыстағы жіктемесіне сәйкес, тырыспалардың фенотипі билатеральды тонико-клоникалық ұстамаларға ұласатын персистирлеуші	- В исследование было включена 40 пациентов. - В исследование включались исключительно пациенты с верифицированной фокальной лекарственно устойчивой эпилепсией, у которых фенотипами судорог являлись персистирующие фокальные приступы с

фокальды ұстамалар болып табылатын, нақтыланған (верификацияланған) фокальды дәрі-дәрмекке төзімді эпилепсиясы бар пациенттер ғана енгізілді. Іріктеу кезеңінде зерттеуден үдемелі нейродегенеративті және метаболикалық бұзылыстары бар пациенттер, орталық жүйке жүйесінің жаңа түзілімдері (ісіктері) бар пациенттер, сондай-ақ психогенді эпилепсиялық емес ұстамалары бар және патогенетикалық механизмдері мүлдем басқа эпилепсия түрлеріне шалдыққан пациенттер толығымен шығарылды.

- Иә, сөзсіз. Біздің зерттеуімізге енгізілген пациенттерде айқын когнитивті-мнестикалық тапшылық, психосөйлеу дамуының тежелуі және мінез-құлық бұзылыстары байқалды. Бұл – эпилепсиялық энцефалопатия аясында қалыптасатын фармакорезистентті эпилепсияға тән заңды клиникалық көрініс. Ол бақыланбайтын ұстамалардың өзінің және ЭЭГ-дегі тұрақты ұстамааралық белсенділіктің деструктивті (бүлдіргіш) әсеріне байланысты, сондай-ақ эпилепсияға қарсы препараттармен жүргізілетін политерапияның ықпалын да жоққа шығаруға болмайды. Пациенттердің неврологиялық және когнитивтік статусының ауырлығына, сондай-ақ олардың жас ерекшеліктеріне байланысты олар жүргізіліп жатқан емнің мәнін физиологиялық және заңи тұрғыдан ұғына алмады. Сондықтан олардың мүдделерін қорғайтын зерттеудің толыққанды субъектілері ретінде ата-аналары немесе заңды өкілдері әрекет етті. Дәл солар ақпараттандырылған келісімге қол қойып, зерттеудің барлық 12 айы бойындағы аса күрделі комплаенсті және қан алудың бақылау нүктелеріне уақытылы келуді қамтамасыз етті.

-Қазақстан Республикасында жекелеген өңірлер бөлінісінде фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын педиатриялық пациенттердің нақты санын нақты уақыт режимінде бағалауға мүмкіндік беретін тар бейінді арнайыландырылған тіркелімнің (регистрдің) болмауына байланысты, мақсатты популяцияның ауқымын анықтау үшін біз эпидемиологиялық экстраполяция әдісін қолдандық. Есептеу үшін базалық параметрлер ретінде ҚР Денсаулық сақтау министрлігінің эпилепсиямен ауыратын

переходом в билатеральные тонико-клонические согласно действующей классификации международной противоэпилептической лиги от 2017г.

Из исследования на этапе отбора были полностью исключены пациенты с прогрессирующими нейродегенеративными и метаболическими расстройствами, пациенты с новообразованиями центральной нервной системы, а также психогенными неэпилептическими приступами, с формами эпилепсии, имеющими принципиально иные патогенетические механизмы.

- Да, безусловно. Пациенты, включенные в наше исследование, имели выраженный когнитивно-мнестический дефицит, задержку психоречевого развития и поведенческие нарушения.

Это закономерная клиническая картина для фармакорезистентной эпилепсии, которая формируется в рамках эпилептической энцефалопатии. Она обусловлена как разрушительным действием самих неконтролируемых приступов и постоянной межприступной активности на ЭЭГ, так же невозможно исключить влияние политерапии противоэпилептическими препаратами.

Ввиду тяжести неврологического и когнитивного статуса пациентов, а также их возраста, они физически и юридически не могли осознавать суть проводимого лечения. Поэтому полноправными субъектами исследования, представляющими их интересы, выступали родители или законные представители. Именно они подписывали информированное согласие и обеспечивали тот самый самый сложный комплаенс и явку на контрольные точки забора крови на протяжении всех 12 месяцев исследования

- Ввиду отсутствия в Республике Казахстан узкоспециализированного сегрегированного регистра, позволяющего в режиме реального времени оценивать точное количество педиатрических пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в разрезе отдельных регионов, для определения масштабов целевой популяции нами был применен метод эпидемиологической экстраполяции. Базовыми параметрами для расчета послужили официальные данные Министерства здравоохранения РК об общей

диспансерлік науқастардың жалпы саны туралы ресми деректері (ел халқының жалпы саны 20 млн болған жағдайда шамамен 76 600 адам) және Ұлттық статистика бюросының Қарағанды облысының халқы тұрақты түрде 1,13 млн адамды немесе республикалық көрсеткіштің 5,6%-ын құрайтыны туралы мәліметтері негізге алынды. Осы демографиялық үлесті науқастардың жалпы санына пропорционалды түрде ауыстыру эпилепсиясы бар пациенттердің өңірлік когортасын 4 300 адам шамасында анықтауға мүмкіндік береді. Балалар барлық науқастардың шамамен 40%-ын (өңірде шамамен 1 700 пациент) құрайтынына және олардың 30%-ы ILAE стандарттары бойынша медикаментозды резистенттілік (дәрі-дәрмекке төзімділік) критерийлеріне сәйкес келетініне қатысты статистикалық паттерндерді назарға ала отырып, Қарағанды облысында аурудың басылмайтын (некупируемый) түрлері бар балалардың есептік пулы шамамен 500 пациентті құрайды. Қарағанды облысында фармакорезистентті эпилепсияға шалдыққан балалардың есептік эпидемиологиялық пулы шамамен 500 адамды құрағанымен, клиникалық скрининг үшін бастапқы базаны 145 пациент құрады. Есептік эпидемиологиялық зақымдану мен үміткерлердің нақты саны арасындағы айырмашылық объективті медициналық-элеуметтік факторлар кешеніне байланысты. Эксперименттің тазалығын қамтамасыз ету үшін біз бұл пулды қатаң сүзгілер каскадынан өткіздік, соның нәтижесінде зерттеуге кіріскен гетерогенді тандама алынды.

-Фармакорезистентті эпилепсия нозологиялық бірлік ретінде айқын клиникалық және этиологиялық гетерогенділікпен сипатталады. Прецизионды әдіснамалық тазалықты қамтамасыз ету және молекулалық мониторинг нәтижелерін бұрмалауы мүмкін факторларды болдырмау үшін бұл зерттеуде әзірленген критерийлер негізінде қатаң көпкөзденді іріктеуден өткен педиатриялық пациенттер когортасы мақсатты түрде бөлініп алынды. Негізгі топты ($n=20$) қалыптастыру жаппай сипатқа ие болды, мұнда тандаманың түпкілікті көлемі клиникалық-анамнестикалық және этикалық сүзгілермен қатаң айқындалды (детерминацияланды):

численности диспансерных больных с эпилепсией (около 76 600 человек при общем населении страны в 20 млн) и сведения Бюро национальной статистики, согласно которым население Карагандинской области стабильно составляет 1,13 млн человек, или 5,6% от республиканского показателя. Пропорциональный перенос данной демографической доли на общее число больных позволяет определить региональную когорту пациентов с эпилепсией в пределах 4 300 человек. Принимая во внимание статистические паттерны, согласно которым дети составляют порядка 40% от всех заболевших (около 1 700 пациентов в регионе), а критериям медикаментозной резистентности по стандартам ILAE соответствуют 30% из них, расчетный пул детей с некупируемыми формами заболевания в Карагандинской области составляет порядка 500 пациентов. Несмотря на то, что расчетный эпидемиологический пул детей с фармакорезистентной эпилепсией в Карагандинской области составляет порядка 500 человек, исходную базу для клинического скрининга составили 145 пациентов. Разница между расчетной эпидемиологической пораженностью и фактическим числом кандидатов обусловлена комплексом объективных медико-социальных факторов. Для обеспечения чистоты эксперимента мы пропустили этот пул через каскад жестких фильтров, в результате которых мы получили гетерогенную выборку, приступившую к исследованию

- Фармакорезистентная эпилепсия как нозологическая единица характеризуется выраженной клинической и этиологической гетерогенностью. Для обеспечения прецизионной методологической чистоты и исключения факторов, способных исказить результаты молекулярного мониторинга, в настоящем исследовании была целенаправленно выделена педиатрическая когорта пациентов, прошедшая жесткую многоэтапную селекцию на основе разработанных критериев.

Формирование основной группы ($n=20$) носило сплошной характер, где конечный объем выборки был жестко детерминирован

Клиникалық-фенотиптік сүзгі (ILAE жіктемесі): Зерттеуге тырыспалардың басым түрі билатеральды тонико-клоникалық ұстамаларға ұласатын фокальды ұстамалар болып табылатын, верификацияланған фокальды ФРЭ бар қатаң шектелген жастағы (4-тен 9 жасқа дейінгі) балалар ғана енгізілді. Іріктеу кезеңінде үдемелі нейродегенеративті және метаболикалық бұзылыстары бар, психогенді эпилепсиялық емес ұстамалары бар, сондай-ақ патогенетикалық тректері мүлдем басқа (абсансты формалар, Вест синдромы) эпилепсия түрлеріне шалдыққан пациенттер зерттеуден толықтай шығарылды. 4-тен 9 жасқа дейінгі жас ауқымы халықаралық стандарттармен және статистикалық біртектілік талаптарымен негізделген: Біріншіден, 4 жастағы төменгі шек VNS-терапияны қауіпсіз қолдану бойынша FDA (2017 жылғы) ресми ұсынымдарына қатаң сәйкес келеді. Екіншіден, 9 жастағы жоғарғы шек бізге барынша тар жас дәлізін қалыптастыруға мүмкіндік берді (айырмашылық небәрі 5 жыл). Шағын таңдамасы бар биомаркерлік зерттеулерде бұл жас ерекшелігін бұрмалаушы айнымалы ретінде алып тастау және топты абсолютті біртекті ету үшін қолданылатын стандартты статистикалық тәсіл болып табылады. Үшіншіден, бұл объективті клиникалық көрініс: дәл осы жастағы пациенттер біздің барлық қатаң іріктеу сүзгілерімізден (ісіктердің болмауы, ILAE бойынша ұстамалардың қажетті түрі және ата-аналардың хаттаманы сақтауға дайындығы) сәтті өтті. 2. Хирургиялық сүзгі (Резекцияның мүмкін еместігі): VNS-терапия тобына айқын эпилептогендік фокустың болмауына (МРТ-негативті жағдайлар), зақымданудың мультифокальды сипатына немесе ұстамалардың басталу аймағының бас миы қыртысының функционалды маңызды бөліктерінде орналасуына байланысты ашық резекциялық араласуды (операцияны) клиникалық тұрғыда жүргізу мүмкін болмаған пациенттер ғана	клинико-анамнестическими и этическими фильтрами: Клинико-фенотипический фильтр (Классификация ILAE): В исследование включались исключительно дети строго ограниченного возраста (от 4 до 9 лет) с верифицированной фокальной ФРЭ, у которых доминирующим типом судорог выступали фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические. Из исследования на этапе отбора были полностью исключены пациенты с прогрессирующими нейродегенеративными и метаболическими расстройствами, психогенными неэпилептическими приступами, а также с формами эпилепсии, имеющими принципиально иные патогенетические треки (абсансные формы, синдром Веста). Возрастной диапазон от 4 до 9 лет продиктован международными стандартами и требованиями статистической однородности. Во-первых, нижний порог в 4 года строго соответствует официальным рекомендациям FDA (от 2017 года) по безопасному применению VNS-терапии. Во-вторых, верхний порог в 9 лет позволил нам сформировать максимально узкий возрастной коридор (разброс всего 5 лет). В биомаркерных исследованиях с малой выборкой это стандартный статистический прием, чтобы исключить возраст как искажающую переменную и сделать группу абсолютно однородной. И в-третьих, это объективная клиническая картина: именно пациенты данного возраста успешно прошли все наши жесткие фильтры отбора (отсутствие опухолей, нужный тип приступов по ILAE и готовность родителей соблюдать протокол) 2. Хирургический фильтр (Невозможность резекции): В группу VNS-терапии вошли только те пациенты, проведение открытого резективного вмешательства у которых было клинически невозможно ввиду отсутствия четко очерченного эпилептогенного фокуса (МРТ-негативные случаи), мультифокального характера поражения или локализации зоны начала приступов в функционально значимых участках коры головного мозга. Пациенты с
---	--

кірді. Бассүйекішілік көлемді түзілімдері бар, сондай-ақ анамнезінде ОЖЖ-де резекциялық операциялар немесе ваготомия болған пациенттер шығарылды.

3. Зертханалық сүзгі (Биомаркерлердің преаналитикалық тазалығы):

NMGB1, NSE және UCH-L1 жүйелік деңгейлерін бағалаудың абсолютті валидтілігін қамтамасыз ету үшін қатаң этиопатогенетикалық тосқауыл (барьер) енгізілді. Зерттеуден зерттеліп жатқан аларминдер мен ақуыздардың жүйелік қан айналымына айқаспалы бейспецификалық түрде бөлінуін тудыруы мүмкін ілеспелі жедел инфекциялық патологиясы, аутоиммундық патологиясы немесе өршу сатысындағы созылмалы қабыну процестері (соның ішінде бастан өткерген нейроинфекциялар және дәнекер тінінің жүйелік аурулары) бар пациенттер шығарылды. Сондай-ақ декомпенсацияланған соматикалық патологиясы (жүрек-қантамырлық бұзылыстар, бүйрек/бауыр жеткіліксіздігі) бар балалар зерттеуге жіберілмеді.

4. Этикалық-комплаенттілік сүзгісі:

12 ай бойы биологиялық материалды қатаң түрде төрт рет алуды талап ететін зерттеудің лонгитюдті проспективті дизайнын ескере отырып, этикалық комплаенс критикалық факторға айналды. Заңды өкілдердің (ата-аналардың/қамқоршылардың) мониторингтің ауыр хаттамасы мен келу кестесін бұлжытпай орындауға қабілетсіздігін немесе одан бас тартуын күту – пациенттердің бір бөлігін ақпараттандырылған келісімге қол қою кезеңінде-ақ шеттетуге себеп болды.

5. Хирургиялық орталықтың өткізу қабілетінің лимиті: Қатаң клиникалық сүзгілерден бөлек, таңдама көлемі клиникалық орталықтың жоспарлы қуатымен және жоғары технологиялық медициналық көмекті қаржыландыру көлемімен тікелей шектелді. Квоталардың бастапқы лимиті жылына VNS жүйелерін имплантациялауға небары 10 отаны құрады. Диссертациялық зерттеуді орындау барысында зерттеушілер мен клиника әкімшілігінің бірлескен күш-жігерінің арқасында бұл операцияларды жүргізуге арналған жылдық квотаны екі есеге - 20-ға дейін арттыру мүмкін болды.

внутричерепными объемными образованиями, а также пациенты, имеющие в анамнезе резективные операции на ЦНС или ваготомию, были исключены.

3. Лабораторный фильтр (Преаналитическая чистота биомаркеров):

Для обеспечения абсолютной валидности оценки системных уровней NMGB1, NSE и UCH-L1 был внедрен жесткий этиопатогенетический барьер. Из исследования исключались пациенты с сопутствующей острой инфекционной патологией, аутоиммунной патологией или хроническими воспалительными процессами в стадии обострения (включая перенесенные нейроинфекции и системные заболевания соединительной ткани), способными вызвать перекрестный неспецифический выброс исследуемых аларминов и белков в системный кровоток. Также исключались дети с декомпенсированной соматической патологией (сердечно-сосудистые нарушения, почечная/печеночная недостаточность).

4. Этико-комплаентный фильтр:

Учитывая лонгитюдный проспективный дизайн исследования, требующий строгого четырехкратного забора биологического материала на протяжении 12 месяцев, критическим фактором стал этический комплаенс. Ожидаемая неспособность или отказ законных представителей (родителей/опекунов) беспрекословно следовать тяжелому протоколу мониторинга и графику визитов послужили причиной отсева части пациентов еще на этапе подписания информированного согласия.

5. Лимит пропускной способности хирургического центра:

Помимо жестких клинических фильтров, объем выборки был напрямую ограничен плановой мощностью и объемами финансирования высокотехнологичной медицинской помощи клинического центра. Исходный лимит квот составлял всего 10 имплантаций систем VNS в год. В ходе выполнения диссертационного исследования, благодаря совместным усилиям исследователей и администрации клиники, годовую квоту на проведение данных операций удалось увеличить в два раза - до 20.

Осылайша, 20 пациенттен қалыптасқан негізгі топ ILAE жіктелісіне сәйкес қатаң енгізу критерийлеріне сай келетін және есепті кезең ішінде операция жасалған өңірдегі барлық қолжетімді балалардың бас жиынтығының (генеральная совокупность) 100%-ын білдіреді. Осы уақыт аралығында бір орталық шеңберінде логистикалық және клиникалық тұрғыдан бұдан үлкенірек когортаны жинау мүмкін болмады. Зерттеудің проспективті лонгитюдті сипатын (бақылаудың 4 нүктесі) ескерсек, зерттелген үлгілердің (образецтердің) жиынтық көлемі 160 бірлікті құрады, бұл математикалық тұрғыдан талдаудың параметрлік емес әдістерінің жоғары статистикалық қуатын ($p < 0,001$) кепілдендіреді және физикалық тұлғалардың шектеулі саны факторын толығымен нивелирлейді.

- Бұл ұғымдар толығымен өзара алмастырылатын терминдер болып табылады.

-Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыс пен авторефераттың түпкілікті редакциясында «Қорытындылар» бөліміне толық құрылымдық қайта қарау (ревизия) жүргізілді. Айқын иерархия құрылды: қорытындылардың саны мен мағыналық жүктемесі енді алға қойылған міндеттер алгоритміне қатаң түрде (дәлме-дәл, айналық форматта) сәйкес келеді.

-Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыстың түпкілікті редакциясында қорытындылар тұжырымдамалық (концептуалды) тұрғыдан қайта өңделді: сипаттамалық тұжырымдар мен талқылау элементтері алынып тасталды. Қорытындылар мәтіні деректерді статистикалық өңдеудің нақты нәтижелерімен толықтырылды.

Аманова Д.Е.

– Биомаркерлердің базалық деңгейлері дегеніміз не? Және сіздің зерттеуіңізде балалар қандай ем қабылдады?

– Бұл бүкіл жұмыстың іргетасы болғандықтан, зерттеуіміздің дизайны мен топтардың құрамын барынша нақты түсіндіруге рұқсат етіңіз.

«Фармакорезистентті эпилепсия» диагнозы біздің зерттеуімізде ешқандай ем қабылдамаған пациенттердің мүлдем болмағанын білдіреді. Барлық 40 бала да жылдар бойы консервативті ем (тырыспаға

Таким образом, сформированная группа из 20 пациентов основной группы представляет собой 100% генеральной совокупности всех доступных детей в регионе, соответствующих строгим критериям включения согласно классификации, ILAE и прооперированных за отчетный период времени. Логистически и клинически сбор большей когорты в рамках одного центра за данный временной интервал не представлялся возможным. С учетом проспективного лонгитюдного характера исследования (4 точки контроля), суммарный объем исследованных образцов составил 160 единиц, что математически гарантирует высокую статистическую мощность ($p < 0,001$) непараметрических методов анализа и полностью нивелирует фактор ограниченного количества физических лиц.

- Эти понятия являются абсолютно взаимозаменяемыми.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы и автореферата проведена полная структурная ревизия раздела «Выводы». Выстроена четкая иерархия: количество и смысловая нагрузка выводов теперь строго (в зеркальном формате) соответствуют алгоритму поставленных задач.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы выводы были концептуально переработаны: исключены описательные формулировки и элементы обсуждения. Текст выводов дополнен строгими результатами статистической обработки данных.

- Аманова Д.Е.

- Объясните, что такое базовые уровни биомаркеров. И какое лечение получали дети в вашем исследовании?

-Позвольте мне максимально четко пояснить дизайн нашего исследования и состав групп, так как это фундамент всей работы.

Диагноз фармакорезистентная эпилепсия означает, что в нашем исследовании вообще не было пациентов без лечения. Абсолютно все 40 детей годами принимали консервативную терапию (по 2–3

Осылайша, 20 пациенттен қалыптасқан негізгі топ ILAE жіктелісіне сәйкес қатаң енгізу критерийлеріне сай келетін және есепті кезең ішінде операция жасалған өңірдегі барлық қолжетімді балалардың бас жиынтығының (генеральная совокупность) 100%-ын білдіреді. Осы уақыт аралығында бір орталық шеңберінде логистикалық және клиникалық тұрғыдан бұдан үлкенірек когортаны жинау мүмкін болмады. Зерттеудің проспективті лонгитюдті сипатын (бақылаудың 4 нүктесі) ескерсек, зерттелген үлгілердің (образецтердің) жиынтық көлемі 160 бірлікті құрады, бұл математикалық тұрғыдан талдаудың параметрлік емес әдістерінің жоғары статистикалық қуатын ($p < 0,001$) кепілдендіреді және физикалық тұлғалардың шектеулі саны факторын толығымен нивелирлейді.

- Бұл ұғымдар толығымен өзара алмастырылатын терминдер болып табылады.

-Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыс пен авторефераттың түпкілікті редакциясында «Қорытындылар» бөліміне толық құрылымдық қайта қарау (ревизия) жүргізілді. Айқын иерархия құрылды: қорытындылардың саны мен мағыналық жүктелісі енді алға қойылған міндеттер алгоритміне қатаң түрде (дәлме-дәл, айналық форматта) сәйкес келеді.

-Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыстың түпкілікті редакциясында қорытындылар тұжырымдамалық (концептуалды) тұрғыдан қайта өңделді: сипаттамалық тұжырымдар мен талқылау элементтері алынып тасталды. Қорытындылар мәтіні деректерді статистикалық өңдеудің нақты нәтижелерімен толықтырылды.

Аманова Д.Е.

— Биомаркерлердің базалық деңгейлері дегеніміз не? Және сіздің зерттеуіңізде балалар қандай ем қабылдады?

— Бұл бүкіл жұмыстың іргетасы болғандықтан, зерттеуіміздің дизайны мен топтардың құрамын барынша нақты түсіндіруге рұқсат етіңіз.

«Фармакорезистентті эпилепсия» диагнозы біздің зерттеуімізде ешқандай ем қабылдамаған пациенттердің мүлдем болмағанын білдіреді. Барлық 40 бала да жылдар бойы консервативті ем (тырыспаға

Таким образом, сформированная группа из 20 пациентов основной группы представляет собой 100% генеральной совокупности всех доступных детей в регионе, соответствующих строгим критериям включения согласно классификации, ILAE и прооперированных за отчетный период времени. Логистически и клинически сбор большей когорты в рамках одного центра за данный временной интервал не представлялся возможным. С учетом проспективного лонгитюдного характера исследования (4 точки контроля), суммарный объем исследованных образцов составил 160 единиц, что математически гарантирует высокую статистическую мощность ($p < 0,001$) непараметрических методов анализа и полностью нивелирует фактор ограниченного количества физических лиц.

- Эти понятия являются абсолютно взаимозаменяемыми.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы и автореферата проведена полная структурная ревизия раздела «Выводы». Выстроена четкая иерархия: количество и смысловая нагрузка выводов теперь строго (в зеркальном формате) соответствуют алгоритму поставленных задач.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы выводы были концептуально переработаны: исключены описательные формулировки и элементы обсуждения.

Текст выводов дополнен строгими результатами статистической обработки данных.

- Аманова Д.Е.

- Объясните, что такое базовые уровни биомаркеров. И какое лечение получали дети в вашем исследовании?

-Позвольте мне максимально четко пояснить дизайн нашего исследования и состав групп, так как это фундамент всей работы.

Диагноз фармакорезистентная эпилепсия означает, что в нашем исследовании вообще не было пациентов без лечения. Абсолютно все 40 детей годами принимали консервативную терапию (по 2–3

Осылайша, 20 пациенттен қалыптасқан негізгі топ ILAE жіктемесіне сәйкес қатаң енгізу критерийлеріне сай келетін және есепті кезең ішінде операция жасалған өңірдегі барлық қолжетімді балалардың бас жиынтығының (генеральная совокупность) 100%-ын білдіреді. Осы уақыт аралығында бір орталық шеңберінде логистикалық және клиникалық тұрғыдан бұдан үлкенірек когортаны жинау мүмкін болмады. Зерттеудің проспективті лонгитюдті сипатын (бақылаудың 4 нүктесі) ескерсек, зерттелген үлгілердің (образецтердің) жиынтық көлемі 160 бірлікті құрады, бұл математикалық тұрғыдан талдаудың параметрлік емес әдістерінің жоғары статистикалық қуатын ($p < 0,001$) кепілдендіреді және физикалық тұлғалардың шектеулі саны факторын толығымен нивелирлейді.

- Бұл ұғымдар толығымен өзара алмастырылатын терминдер болып табылады. -Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыс пен авторефераттың түпкілікті редакциясында «Қорытындылар» бөліміне толық құрылымдық қайта қарау (ревизия) жүргізілді. Айқын иерархия құрылды: қорытындылардың саны мен мағыналық жүктемесі енді алға қойылған міндеттер алгоритміне қатаң түрде (дәлме-дәл, айналық форматта) сәйкес келеді.

-Ескертумен толықтай келісеміз. Диссертациялық жұмыстың түпкілікті редакциясында қорытындылар тұжырымдамалық (концептуалды) тұрғыдан қайта өңделді: сипаттамалық тұжырымдар мен талқылау элементтері алынып тасталды. Қорытындылар мәтіні деректерді статистикалық өңдеудің нақты нәтижелерімен толықтырылды.

Аманова Д.Е.

— Биомаркерлердің базалық деңгейлері дегеніміз не? Және сіздің зерттеуіңізде балалар қандай ем қабылдады?

— Бұл бүкіл жұмыстың іргетасы болғандықтан, зерттеуіміздің дизайны мен топтардың құрамын барынша нақты түсіндіруге рұқсат етіңіз.

«Фармакорезистентті эпилепсия» диагнозы біздің зерттеуімізде ешқандай ем қабылдамаған пациенттердің мүлдем болмағанын білдіреді. Барлық 40 бала да жылдар бойы консервативті ем (тырыспаға

Таким образом, сформированная группа из 20 пациентов основной группы представляет собой 100% генеральной совокупности всех доступных детей в регионе, соответствующих строгим критериям включения согласно классификации, ILAE и прооперированных за отчетный период времени. Логистически и клинически сбор большей когорты в рамках одного центра за данный временной интервал не представлялся возможным. С учетом проспективного лонгитюдного характера исследования (4 точки контроля), суммарный объем исследованных образцов составил 160 единиц, что математически гарантирует высокую статистическую мощность ($p < 0,001$) непараметрических методов анализа и полностью нивелирует фактор ограниченного количества физических лиц.

- Эти понятия являются абсолютно взаимозаменяемыми.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы и автореферата проведена полная структурная ревизия раздела «Выводы». Выстроена четкая иерархия: количество и смысловая нагрузка выводов теперь строго (в зеркальном формате) соответствуют алгоритму поставленных задач.

- С замечанием полностью согласны. В окончательной редакции диссертационной работы выводы были концептуально переработаны: исключены описательные формулировки и элементы обсуждения. Текст выводов дополнен строгими результатами статистической обработки данных.

- Аманова Д.Е.

- Объясните, что такое базовые уровни биомаркеров. И какое лечение получали дети в вашем исследовании?

-Позвольте мне максимально четко пояснить дизайн нашего исследования и состав групп, так как это фундамент всей работы.

Диагноз фармакорезистентная эпилепсия означает, что в нашем исследовании вообще не было пациентов без лечения. Абсолютно все 40 детей годами принимали консервативную терапию (по 2–3

қарсы 2–3 препараттан) қабылдаған, алайда ұстамалар тоқтамаған.

«Базалық деңгей» (0 нүктесі) дегеніміз не? Бұл – зерттеудің ең басында, барлық 40 баладан өздері дағдылы түрде қабылдап жүрген препараттарының (дәрі-дәрмектерінің) аясында алынған қан талдаулары. Бұл біздің бастапқы (бағдарлы) нүктеміз болып табылады.

Осы 0 нүктесінен кейін бірден біз балаларды екі топқа бөлдік: Консервативті ем тобы (Бақылау тобы – 20 бала): Олар бұрынғыша өз дәрі-дәрмектерін қабылдауды жалғастырды (тек баланың салмағына сәйкес препарат дозасына түзетулер енгізілді). Оларға ешқандай аппарат имплантацияланбады. VNS-терапия тобы (Негізгі топ): Олар да дәрі-дәрмектерін қабылдауды жалғастырды, бірақ «хирургиялық көмек» ретінде оларға кезбе жүйкенің стимуляторы (VNS) имплантацияланды. Яғни, біз тек консервативті емде қалған пациенттерді консервативті емге нейромодуляция қосылған пациенттермен салыстырдық. Нәтижелерімізді көрсету мақсатында, екі топтағы кейінгі қан алу көрсеткіштерін (3, 6 және 12 айдан кейінгі) біз дәл осы бастапқы «базалық деңгеймен» салыстыра отырып бағаладық.

Аринова С.П.

-Сіздер қандай хирургиялық ену жолын қолдандыңыздар?

-Сіздерде операциядан кейінгі немесе интраоперациялық (операция кезіндегі) асқынулар болды ма?

-Кетодиетаның да осындай нәтижелері бар, бұған қандай түсініктеме бере аласыз?

- Біздің клиникалық тәжірибемізде біз VNS жүйесін имплантациялаудың экстракраниальды екі тілікті (екі рет кесу) ену жолын білдіретін классикалық, дүниежүзі мойындаған хирургиялық техникасын қолдандық:

Бірінші кезең: Мойынның сол жақ алдыңғы-бүйір беткейінде, төс-бұғана-емізیکше бұлшықетінің (грудино-ключично-сосцевидная мышца) медиальды (ішкі) жиегі бойымен шағын көлденең тілік жасалады. Бұл бізге мойынның қантамыр-жүйке будасына қауіпсіз жетуге және спираль тәрізді

противосудорожных препарата) но приступы не прекращались.

Что такое "базовый уровень" (Точка 0)?

Это анализы крови, которые мы взяли у всех 40 детей на фоне их привычных таблеток в самом начале исследования. Это наша отправная точка.

Сразу после этой Точки 0 мы разделили детей на две группы:

Группа консервативного лечения (Контроль - 20 детей): они просто продолжили пить свои таблетки, как и раньше (была лишь коррективная дозировка соразмерно весу ребенка). Никакого аппарата им не ставили.

Группа VNS-терапии: они тоже продолжили пить свои таблетки, но в качестве "хирургической помощи" им был имплантирован стимулятор блуждающего нерва (VNS).

То есть Мы сопоставляли пациентов, которые остались только на консервативной терапии, с теми, кому к консервативной терапии добавили нейромодуляцию.

Дальнейшие заборы крови (через 3, 6 и 12 месяцев) в обеих группах мы сравнивали именно с тем самым "базовым уровнем", чтобы показать наш результат.

Аринова С.П.

- Какой хирургический доступ вы использовали?

- Бы ли у вас послеоперационные или интраоперационные осложнения?

- Кетодиета имеет такие же результаты, как вы можете это прокомментировать?

- В нашей клинической практике мы применяли классическую, всемирно признанную хирургическую технику имплантации системы VNS, которая подразумевает экстракраниальный двухразрезный доступ:

Первый этап: выполняется небольшой поперечный разрез на левой переднебоковой поверхности шеи, по медиальному (внутреннему) краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Это позволяет нам безопасно подойти к сосудисто-нервному пучку шеи и прецизионно наложить

электродтарды тікелей кезбе жүйкенің (блуждающий нерв) бағанасына прецизионды түрде (өте дәл) бекітуге мүмкіндік береді. *Екінші кезең:* Сол жақ бұғанаасты аймағында тілік жасалады. Ол жерде теріасты (немесе субпекторальды) қалташа қалыптастырылады да, оған импульс генераторының өзі имплантацияланады.

-20 науқастан тұратын біздің когортамызда ауыр интраоперациялық асқынулар тіркелген жоқ. Барлық операциялар қалыпты (штаттық) режимде өтті. Теориялық тұрғыдан мүмкін болатын интраоперациялық (операция кезіндегі) тәуекелдерге келетін болсақ, біз әрдайым екі негізгі қауіпті ескереміз: неврологиялық және кардиологиялық.

1. Қайтарма көмей жүйкесіне (возвратный гортанный нерв) төнетін қауіптер – негізгі анатомиялық қауіп аймақтарының бірі. Кезбе жүйкеге (вагуска) стандартты мойындық ену жолы жүйкенің қайтарма өту орнынан жоғары жүзеге асырылғанымен, вагус бағанасының дәрежі хирургиялық тракциясы (тартылуы) немесе тіндерді тым медиальды түрде бөліп алу қайтарма көмей жүйкесінің зақымдануына әкеп соғуы мүмкін. Клиникалық тұрғыдан бұл пациент үшін дауыс байламдарының парезі, тұрақты қарлығу (осиплость) және дисфагия қауіпін тудырады. Біздің клиникада қантамыр-жүйке будасын бөліп алудың микрохирургиялық техникасын қолданудың арқасында бұған жол берілмейді.

2. Кардиологиялық қауіптер (Брадикардия/Асистолия). Жүйені интраоперациялық тестілеу кезінде, тексеру үшін операция үстелінде электродтарға алғаш рет ток берілген кезде, бұл жүрек ырғағының бұзылуына әкелуі мүмкін. Стимуляторды қоспас бұрын хирург анестезиологты ескертеді. Жүрек-қантамыр жүйесін операция алдындағы мұқият тексерудің арқасында біздің когортамызда мұндай асқынуларды болдырмау мүмкін болды. Операциядан кейінгі (транзиторлы) кезеңде біздің кейбір пациенттерімізде генераторды қосу кезінде дауыстың жеңіл қарлығуы байқалды, бірақ бұл хирургиялық асқыну болып табылмайды – бұл стимуляция параметрлеріне бейімделгеннен кейін толығымен басылатын (купировался) стимуляцияның өзіне тән физиологиялық әсері.

спиралевидные электроды непосредственно на ствол блуждающего нерва.

Второй этап: выполняется разрез в левой подключичной области. Там формируется подкожный (или субпекторальный) карман, в который имплантируется сам генератор импульсов.

- В нашей когорте из 20 пациентов тяжелых интраоперационных осложнений зафиксировано не было. Все операции прошли в штатном режиме.

Что касается теоретически возможных интраоперационных рисков, мы всегда учитываем две главные угрозы: неврологическую и кардиологическую.

1. Риски для возвратного гортанного нерва, одна из главных анатомических зон риска. Хотя стандартный шейный доступ к блуждающему нерву осуществляется выше места возвратного хода нерва, грубая хирургическая тракция ствола вагуса или выделение тканей слишком медиально может привести к повреждению возвратного гортанного нерва. Клинически это грозит пациенту парезом голосовой связки, стойкой осиплостью и дисфагией. В нашей клинике этого удается избежать благодаря использованию микрохирургической техники выделения сосудисто-нервного пучка.

2. Кардиологические риски (Брадикардия/Асистолия).

Вовремя интраоперационного тестирования системы, когда впервые подаем ток на электроды прямо на операционном столе для проверки, может вызвать нарушение сердечного ритма. Перед включением стимулятора хирург предупреждает анестезиолога. К нашей когорте подобных осложнений избежать удалось, вероятнее всего ввиду тщательного предоперационного исследования сердечно-сосудистой системы. В послеоперационном (транзиторном) периоде у некоторых наших пациентов отмечалась легкая осиплость голоса во время включения генератора, но это не являлось хирургическим осложнением – это физиологический эффект самой стимуляции, который полностью купировался после адаптации к параметрам стимуляции.

-Мүмкін, бірінші жылы кетодиета мен VNS терапия кезіндегі «респондерлер» пайызы шамалас шығар. Алайда, біздің зерттеуіміздің нәтижелерімен тікелей ұштасатын екі іргелі айырмашылыққа сүйене отырып, біз нейромодуляцияның пайдасына таңдау жасадық. Біріншіден, бұл патогенетикалық әсер ету механизмдеріндегі айырмашылық. Кетодиета биохимиялық, жүйелік метаболикалық деңгейде жұмыс істейді. VNS-терапия әлдеқайда нәзік және таргетті (мақсатты) түрде әсер етеді: ол эпилепсиялық желілердің тікелей десинхронизациясын (нейромодуляциясын) және, біз зертханалық тұрғыда дәлелдегендей, қуатты иммуномодуляцияны қамтамасыз етеді. Вагус импульстері алармин HMGB1 деңгейін шынайы (достоверно) төмендететін және митіндеріндегі нейроқабынудың өзін басатын холинергиялық қабынуға қарсы каскадты іске қосады. Екіншіден, бұл терапияны жеткізудің сенімділігі. 4-9 жастағы балалардағы кетогендік диета мінсіз комплаенсті талап етеді, ол тамақтанудағы ешқандай болмашы ауытқуларды (қателіктерді) көтермейді, ал бұл шынайы өмірде іс жүзінде мүмкін емес, оған қоса пациенттің жас ерекшелігі диетаны сақтауды одан сайын қиындатады. VNS жағдайында біз аппараттық түрде кепілдендірілген, үздіксіз терапиямен жұмыс істейміз. Біз баланың мінез-құрқына немесе ата-анасының шаршауына тәуелді емеспіз: генератор мидың тұрақты қорғанысын қамтамасыз ете отырып, тәулігіне 24 сағат, аптасына 7 күн бойы емдік импульс беріп тұрады.

КеАҚ ҚМУ хирургиялық аурулар кафедрасының қауымдастырылған профессоры, PhD Бадыров Р.М.-тің ресми рецензент ретіндегі сөзі:

1. Зерттеудің өзектілігі Зерттеудің өзектілігі күмән тудырмайды және бірден бірнеше іргелі мән-жайлармен айқындалады. Ең алдымен, фармакорезистентті эпилепсия (ФРЭ) қазіргі заманғы неврология мен функционалдық нейрохирургияның ең ауыр мәселелерінің бірі болып қала береді. Диссертацияда келтірілген мәліметтерге сәйкес, эпилепсиямен ауыратын пациенттердің 30%-ға дейіні барабар (адекватты) эпилепсияға қарсы терапия кезінде де ұстамаларды бақылауға қол жеткізе

- Возможно, процент "респондеров" в первый год у кетодиеты и VNS-терапии сопоставим. Однако мы сделали выбор в пользу нейромодуляции, опираясь на два фундаментальных отличия, которые напрямую перекликаются с результатами нашего исследования.

Во-первых, это разница в механизмах патогенетического воздействия. Кетодиета работает на биохимическом, системном метаболическом уровне. VNS-терапия действует гораздо тоньше и таргетнее: она обеспечивает прямую десинхронизацию эпилептических сетей (нейромодуляцию) и, что мы доказали лабораторно, мощную иммуномодуляцию. Импульсы вагуса запускают холинергический противовоспалительный каскад, который достоверно снижает уровни алармина HMGB1 и подавляет само нейровоспаление в тканях мозга.

Во-вторых, это надежность доставки терапии. Кетогенная диета у детей 4–9 лет требует идеального комплаенса, она не терпит ни малейших пищевых погрешностей, что в реальной жизни практически недостижимо, кроме того, возраст пациента еще больше утяжеляет соблюдение диеты. В случае с VNS мы имеем дело с аппаратно-гарантированной, непрерывной терапией. Мы не зависим от поведения ребенка или усталости родителей: генератор доставляет лечебный импульс 24 часа в сутки, 7 дней в неделю, обеспечивая стабильную защиту мозга.

Выступление официального рецензента PhD, ассоциированный профессор кафедры хирургических болезней НАО КМУ Бадыров Р.М.

Актуальность исследования не вызывает сомнений и определяется сразу несколькими фундаментальными обстоятельствами. Прежде всего, фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) остается одной из наиболее тяжелых проблем современной неврологии и функциональной нейрохирургии. По данным, приведенным в диссертации, до 30% пациентов с эпилепсией не достигают контроля приступов даже при адекватной противосудорожной терапии. Особенно

алмайды. Бұл мәселе әсіресе педиатриялық тәжірибеде өте маңызды, өйткені аурудың ұзаққа созылуы үдемелі когнитивті тапшылыққа, жүйке-психикалық дамудың бұзылуына және баланың терең әлеуметтік бейімсіздігіне (дезадаптациясына) әкеп соқтырады.

Жұмыстың жоғары өзектілігі ФРЭ бар пациенттердің айтарлықтай бөлігі эпилептогендік аймақтардың мультифокальдылығына, олардың қыртыстың функционалды маңызды аймақтарында орналасуына немесе терең лимбиялық құрылымдардың тартылуына байланысты классикалық резекциялық хирургия үшін үміткер болып табылмайтындығымен де негізделеді. Мұндай клиникалық жағдайларда нейромодуляция әдістері (VNS, DBS ANT, SEEG-бағдарланған стратегия) баламалы емес, іс жүзінде жалғыз терапевтік құралға айналады. Зерттеудің Қазақстан Республикасында функционалды нейрохирургия технологияларын енгізу кезеңінде орындалуы диссертацияға ерекше ғылыми және практикалық маңыздылық үстейді. Авторда SEEG және DBS ANT енгізудің алғашқы ұлттық тәжірибесі егжей-тегжейлі көрсетілген. Бұл жұмыстың маңызын тек клиникалық зерттеу ретінде ғана емес, сонымен қатар отандық эпилептологиялық қызметті дамытудың ұйымдастырушылық-әдіснамалық платформасы ретінде де айтарлықтай арттырады.

2. Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми нәтижелердің жанашылдық дәрежесі Таңдалған ғылыми тұжырымдаманың өте заманауи екендігін жеке атап өткен жөн. Автор эпилепсияны тек электрофизиологиялық феномен ретінде дәстүрлі түсінуден негізді түрде ауытқып, ауруды созылмалы нейроқабыну, гематозэнцефалдық тосқауылдың бұзылуы және иммуномодуляция контекстінде қарастырады. Мұндай тәсіл эпилептология мен нейроғылымдарды дамытудың қазіргі әлемдік тенденцияларына сәйкес келеді.

Диссертацияның ғылыми маңыздылығы өте жоғары деп саналады. Біріншіден, зерттеудің айқын трансляциялық бағыты бар. Автор VNS-терапияның тиімділігін клиникалық сипаттаумен шектелмей, HMGB1, UCH-L1 және NSE биомаркерлерін талдау арқылы

значимой данная проблема является в педиатрической практике, поскольку длительное течение заболевания приводит к прогрессирующему когнитивному дефициту, нарушению нейropsychического развития и глубокой социальной дезадаптации ребенка. Высокую актуальность работе придает также то обстоятельство, что значительная часть пациентов с ФРЭ не являются кандидатами для классической резективной хирургии вследствие мультифокальности эпилептогенных зон, их локализации в функционально значимых областях коры либо вовлечения глубоких лимбических структур. В подобных клинических ситуациях методы нейромодуляции (VNS, DBS ANT, SEEG-ориентированная стратегия) становятся не альтернативным, а фактически единственным терапевтическим инструментом. Особую научную и практическую значимость диссертации придает то, что исследование выполнено в период внедрения технологий функциональной нейрохирургии в Республике Казахстан. Автором подробно отражен первый национальный опыт внедрения SEEG и DBS ANT. Это существенно повышает значение работы не только как клинического исследования, но и как организационно-методологической платформы для развития отечественной эпилептологической службы.

2. Степень новизны научных результатов, сформулированных в диссертации Следует отдельно подчеркнуть высокую современность выбранной научной концепции. Автор обоснованно отходит от традиционного понимания эпилепсии исключительно как электрофизиологического феномена и рассматривает заболевание в контексте хронического нейровоспаления, нарушения гематозэнцефалического барьера и иммуномодуляции. Подобный подход соответствует современным мировым тенденциям развития эпилептологии и нейронаук.

Научная значимость диссертации представляется достаточно высокой. Во-первых, исследование обладает выраженной трансляционной направленностью. Автор не ограничивается клиническим описанием

нейромодуляциялық әсерді объективтендіруге тырысады. Бұл *precision medicine* тұжырымдамасына сәйкес келеді және нейростимуляцияны дербестендіріп баптау перспективаларын ашады. Екіншіден, 12 айлық ұзақ мерзімді бақылауы бар зерттеудің лонгитюдті дизайны елеулі артықшылық болып табылады. VNS саласындағы зерттеулер үшін динамикалық бақылаудың маңызы зор, өйткені нейромодуляция әсері шынымен де кумулятивті сипатқа ие. Үшіншіден, жұмыс Орталық Азия аймағы үшін жоғары ғылыми жаңашылдыққа ие. Автор Қазақстанда SEEG және DBS ANT қолданудың клиникалық тәжірибесін алғаш рет жүйелеген. Посткеңестік кеңістікте мұндай зерттеулер санының өте шектеулі екенін ескерсек, бұл диссертацияның ғылыми құндылығын айтарлықтай арттырады. Жұмыстың ғылыми дәйектілігінің қосымша растамасы автордың жарияланымдық белсенділігі болып табылады. Зерттеу нәтижелері Scopus және Web of Science базаларында индекстелетін, халықаралық рецензияланатын *Frontiers in Human Neuroscience* журналында ұсынылған. PhD-диссертация үшін бұл тақырыптың ғылыми релеванттылығының маңызды индикаторы саналады.

3. Алға қойылған міндеттер шеңберінде алынған нәтижелердің ішкі бірлігін бағалау Сонымен қатар, диссертацияда түзетуді қажет ететін бірқатар әдіснамалық шектеулер бар. Ең маңыздысы – зерттеудің белгілі бір дәрежеде біртекті еместігі. Бір диссертация аясында бірден үш ірі бағыт біріктірілген: балалардағы VNS кезіндегі биомаркерлер; SEEG енгізу; ересек пациенттердегі DBS ANT қолданудың алғашқы тәжірибесі.

Нейромодуляцияға жалпы тақырыптық қатыстылығына қарамастан, бұл бөлімдер дизайны, жас когорталары, әдіснамасы және ғылыми міндеті бойынша айтарлықтай ерекшеленеді. Нәтижесінде жұмыс бірнеше дербес жобалардан тұратын ішінара компиляциялық зерттеу әсерін қалдырады. Әсіресе педиатриялық иммунобиохимиялық

эффективности VNS-терапии, а предпринимает попытку объективизировать нейромодуляционный эффект посредством анализа биомаркеров HMGB1, UCH-L1 и NSE. Это соответствует концепции *precision medicine* и открывает перспективы персонализированной настройки нейростимуляции. Во-вторых, значимым достоинством является лонгитюдный дизайн исследования с длительным 12-месячным наблюдением. Для исследований в области VNS именно динамическое наблюдение имеет принципиальное значение, поскольку эффект нейромодуляции действительно носит кумулятивный характер. В-третьих, работа обладает высокой научной новизной для региона Центральной Азии. Автором впервые систематизирован клинический опыт применения SEEG и DBS ANT в Казахстане. С учетом крайне ограниченного числа подобных исследований в постсоветском пространстве это существенно повышает научную ценность диссертации.

Дополнительным подтверждением научной состоятельности работы является публикационная активность автора. Результаты исследования представлены в международном рецензируемом журнале *Frontiers in Human Neuroscience*, индексируемом в Scopus и Web of Science. Для PhD-диссертации это является важным индикатором научной релевантности темы.

3. Оценка внутреннего единства полученных результатов в рамках поставленных задач Вместе с тем диссертация содержит ряд методологических ограничений, требующих коррекции. Наиболее значимым является определенная неоднородность исследования. В рамках одной диссертации объединены сразу три крупных направления: — биомаркеры при VNS у детей; — внедрение SEEG; — первый опыт DBS ANT у взрослых пациентов.

Несмотря на общую тематическую принадлежность к нейромодуляции, данные разделы существенно различаются по дизайну, возрастным когортам, методологии и научной задаче. В результате работа производит впечатление частично компилятивного исследования, состоящего из нескольких самостоятельных проектов.

бөлім мен ересек пациенттердегі DBS/SEEG бойынша сипаттамалық *case-series*-тің үйлесуі диссонанс тудырады. Авторға осы модульдер арасындағы тұжырымдамалық және логикалық байланысты тереңдету ұсынылады. Ғылыми-әдіснамалық тұрғыдан іргелі биохимиялық талдау мен озық ұйымдастырушылық-клиникалық тәжірибені нейромодуляцияны дамытудың бірыңғай стратегиясы аясында біріктірудің орындылығын неғұрлым нақты негіздеу пайдалы болады.

Екінші елеулі кемшілік – зерттеу дизайны мен статистикалық әдіснаманың жеткіліксіз нақтылануы. Ұсынылған бөлімдерде мыналар жоқ:

зерттеудің статистикалық қуатын есептеу;
таңдама көлемін негіздеу;
науқастарды эпилепсия түрлері бойынша дұрыс стратификациялау;
ілеспелі эпилепсияға қарсы терапияның биомаркерлер деңгейіне әсері туралы ақпарат.

Биомаркерлердің болжамдық құндылығын дәлелдеуге үміттенетін зерттеулер үшін бұл элементтер қатаң түрде міндетті болып табылады. HMGB1 және UCH-L1 биомаркерлерін VNS тиімділігінің спецификалық индикаторлары ретінде түсіндіру жеке әдіснамалық мәселе туындатады. Бұл молекулалардың нейроқабыну мен нейроналдық зақымданудың бейспецификалық маркерлері болып табылатынын және көптеген факторлардың әсерінен өзгеруі мүмкін екенін ескеру қажет:

интеркуррентті инфекциялар;
ұстамалар жиілігі;
дәрі-дәрмектік жүктеме;
ұйқының бұзылуы;
созылмалы стресс;
ілеспелі нейродегенеративті процестер.

Жұмыста нәтижелердің жүйелі түрде ауытқуының ықтимал механизмдері жеткілікті түрде талқыланды. Сондай-ақ, ғылыми жаңашылдықтың жекелеген тұжырымдарының шамадан тыс декларативтілігі елеулі кемшілік болып табылады. Мысалы, автордың VNS-терапияның «қос фазалы

Особенно диссонирует сочетание педиатрической иммунобиохимической части и описательных *case-series* по DBS/SEEG у взрослых пациентов. Автору рекомендуется углубить концептуальную и логическую связь между этими модулями. С научно-методологической позиции будет полезным более четко обосновать целесообразность объединения фундаментального биохимического анализа и передового организационно-клинического опыта в рамках единой стратегии развития нейромодуляции. Вторым существенным недостатком является недостаточная детализация дизайна исследования и статистической методологии. В представленных разделах отсутствуют:

— расчет статистической мощности исследования;
— обоснование размера выборки;
— корректная стратификация пациентов по типам эпилепсии;
— информация о влиянии сопутствующей противоэпилептической терапии на уровни биомаркеров.

Для исследований, претендующих на доказательство прогностической ценности биомаркеров, данные элементы являются принципиально обязательными.

Отдельную методологическую проблему представляет интерпретация биомаркеров HMGB1 и UCH-L1 как специфических индикаторов эффективности VNS. Следует учитывать, что указанные молекулы являются неспецифическими маркерами нейровоспаления и нейронального повреждения и могут изменяться под воздействием множества факторов:

— интеркуррентных инфекций;
— частоты приступов;
— медикаментозной нагрузки;
— нарушений сна;
— хронического стресса;
— сопутствующих нейродегенеративных процессов.

В работе недостаточно обсуждены механизмы возможного системного смещения результатов. Существенным недостатком является также чрезмерная декларативность отдельных формулировок научной новизны. Например, утверждение о том, что автором «доказана двухфазная иммуномодуляция» VNS-терапии выглядит чрезмерно

иммуномодуляциясын дәлелдеді» деген мәлімдемесі шектеулі таңдамасы бар және иммунологиялық механизмдердің эксперименталды верификациясы жоқ зерттеу үшін тым үзілді-кесілді болып көрінеді. Бұл ретте «...көрсететін деректер алынды» немесе «...болуы мүмкін деп болжанады» деген сияқты тұжырымдарды қолдану дұрысырақ болар еді. Әдеби шолудың кемшілігі оның шамадан тыс тарихилануы болып табылады. Эпилепсия хирургиясының неолит дәуірінен басталатын тарихына арналған бөлімдер диспропорционалды үлкен көлемді алады. PhD-диссертация үшін заманауи аналитикалық шолуды күшейту орындырақ болар еді:

DBS бойынша ірі RCT;

SANTE trial зерттеулері;

connectomics бойынша заманауи деректер;

neuroinflammation рөлі;

VNS-ке жауапты болжаудағы *machine learning*.

Сонымен қатар, әдебиеттерге шолу кей жерлерде сыни-аналитикалық емес, сипаттамалық сипатқа ие. Автор әртүрлі зерттеулердің қарама-қайшы нәтижелерін терең салыстырмай, негізінен әдеби деректерді тізбектеп шығады.

Мәтіннің стилистикалық кемшіліктерін де атап өткен жөн. Диссертацияда мыналар кездеседі: шамадан тыс терминологиялық жүктеме; күрделі конструкциялардың өте көптігі; кей жерлерде публицистикалық стиль; эмоционалды бояуы бар тұжырымдар («балалардың орасан зор үлесі», «қатерлі рөл», «патологиялық гиперсинхронизация магистралі» және т.б.). Ғылыми диссертация үшін неғұрлым академиялық, бейтарап баяндау стилі құпталады. Диссертация материалды кешенді қамтуымен ерекшеленеді: биомаркерлерді негізгі проспективті зерттеуден басқа, онда бірегей хирургиялық тәжірибе (*case reports*) және технологияларды енгізудің ұйымдастырушылық аспектілеріне талдау ұсынылған. Жұмыстың осындай көпкомпонентті сипатын ескере отырып, диссертацияның ішкі әдіснамалық тұтастығын нығайту үшін, зерттеудің жалпы тұжырымдамасына қосатын үлесін көрнекі түрде көрсету мақсатында мәтінде осы бөлімдер арасындағы логикалық өткелдерді

категоричным для исследования с ограниченной выборкой и без экспериментальной верификации иммунологических механизмов. Корректнее было бы использовать формулировки «получены данные, свидетельствующие о...» или «предполагается наличие...». Недостатком литературного обзора является его чрезмерная историзация. Разделы, посвященные истории хирургии эпилепсии начиная с эпохи неолита, занимают непропорционально большой объем. Для PhD-диссертации более целесообразно было бы усилить современный аналитический обзор:

— крупных RCT по DBS;

— исследований SANTE trial;

— современных данных по connectomics;

— роли neuroinflammation;

— machine learning в прогнозировании ответа на VNS.

Кроме того, обзор литературы местами носит описательный, а не критико-аналитический характер. Автор преимущественно перечисляет литературные данные без глубокого сопоставления противоречивых результатов различных исследований.

Следует отметить и стилистические недостатки текста.

В диссертации присутствует:

— избыточная терминологическая перегруженность;

— чрезмерное количество сложных конструкций;

— местами публицистический стиль;

— эмоционально окрашенные формулировки («колоссальная доля детей», «роковая роль», «магистраль патологической гиперсинхронизации» и др.).

Для научной диссертации предпочтителен более академичный, нейтральный стиль изложения.

Диссертация отличается комплексным охватом материала: помимо основного проспективного исследования биомаркеров, в ней представлен уникальный хирургический опыт (*case reports*) и анализ организационных аспектов внедрения технологий. Учитывая такой многокомпонентный характер работы, в тексте целесообразно более детально прописать логические переходы между этими

егжей-тегжейлі жазып шығу орынды. «Материалдар мен әдістер» бөліміндегі 3-6 кестелер – әдістер емес, МРТ және ЭЭГ нәтижелері болып табылады. «Зерттеу нәтижелері» бөлімі аналитикалық түсініктемесіз, «жалаң» деректер кестелерінен басталады. Кестелік нәтижелерден кейін деректерді интерпретациялау, салыстырмалы талдау және қорытындылар жоқ.

4. Қорытынды: Дегенмен, көрсетілген ескертулерге қарамастан, диссертация қазіргі заманғы функционалдық нейрохирургия мен эпилептологияның ең перспективалы бағыттарының біріне арналған дербес, заманауи және ғылыми маңызды зерттеу болып табылады. Жұмыс автордың нейромодуляция проблематикасына тартылуының жоғары деңгейін көрсетеді, ғылыми жаңашылдық элементтерін қамтиды және Қазақстан Республикасында эпилепсия хирургиясын дамыту үшін айтарлықтай практикалық маңызға ие, сондықтан ескертулер жойылғаннан кейін көпшілік алдында қорғауға ұсынылуы мүмкін.

Жауап:

- Атқарылған жұмыстар мен ескертулер үшін алғыс білдіремін. Барлық тармақтар түзетіледі.

PhD, «НҰО» АҚ функционалды қызметінің меңгерушісі **Нуриманов Ч.С.-тың ресми рецензент ретіндегі сөзі:**

1. Зерттеудің өзектілігі Нақтыланған диагнозы бар пациенттердің 30%-на дейін зардап шегетін фармакорезистентті эпилепсия (ФРЭ) мәселесі қазіргі заманғы медицина үшін күрделі сын-қатер болып табылады. Қазақстан Республикасында бұл мәселе педиатриялық тәжірибеде ерекше өткір тұр, мұнда балалар тіркелген барлық эпилепсиямен ауыратын науқастардың 35,9%-ын құрайды. Ошақтардың мультифокальдылығына немесе олардың функционалды маңызды аймақтарда орналасуына байланысты дәстүрлі резекциялық хирургияға үміткер болып табылмайтын пациенттер үшін басқарылатын нейромодуляция әдістері (VNS, DBS) паллиативті емдеудің баламасыз тәсілі ретінде әрекет етеді. Терапияның тиімділігін бағалау

разделами, чтобы наглядно показать их вклад в общую концепцию исследования для укрепления внутренней методологической целостности диссертации.

В разделе «Материалы и методы» таблицы 3-6 – это результаты МРТ и ЭЭГ, а не методы.

Раздел «Результаты исследования» начинается с «голых» таблиц данных, без аналитических пояснений. После табличных результатов нет интерпретации данных, сравнительного анализа и выводов.

4. Заключение:

Тем не менее, несмотря на указанные замечания, диссертация представляет собой самостоятельное, современное и научно значимое исследование, посвященное одному из наиболее перспективных направлений современной функциональной нейрохирургии и эпилептологии. Работа демонстрирует высокий уровень вовлеченности автора в проблематику нейромодуляции, содержит элементы научной новизны и обладает существенной практической значимостью для развития хирургии эпилепсии в Республике Казахстан, и после устранения замечаний может быть рекомендована к публичной защите.

Ответ:

- Благодарю Вас за проделанную работу и замечания. Все пункты будут исправлены.

Выступление официального рецензента PhD, руководитель функциональной службы АО «НЦН» Нуриманов Ч.С.

1. Актуальность Проблема фармакорезистентной эпилепсии, от которой страдает до 30% пациентов с установленным диагнозом, представляет собой серьезный вызов для современной медицины. В Республике Казахстан эта проблема особенно остро стоит в педиатрической практике, где дети составляют 35,9% от всех зарегистрированных больных эпилепсией. Для пациентов, не являющихся кандидатами на традиционную резективную хирургию из-за мультифокальности очагов или их расположения в функционально значимых зонах, методы управляемой нейромодуляции (VNS, DBS) выступают безальтернативным методом паллиативного лечения. Поиск и

және клиникалық жауапты болжау үшін объективті биомаркерлерді (UCH-L1, HMGB1, NSE сияқты) іздеу және валидациялау бұл тақырыпты толығымен өзекті, ғылыми негізделген және уақтылы етеді.

2. Әрбір нәтиженің негізділігі мен шынайылығы дәрежесі Диссертация нәтижелерінің, тұжырымдары мен қорытындысының негізділігі мен шынайылығы дәрежесі таңдалған тақырыптың өзектілігімен, зерттеудің мұқият ойластырылған проспективті рандомизацияланған бақыланатын дизайнымен қамтамасыз етіледі. Зерттеуге бала жасындағы 40 пациент енгізілді. Зертханалық диагностика иммуноферментті талдаудың (ELISA) жоғары дәлдіктегі әдістерін қолдана отырып орындалды. Алынған нәтижелер заманауи компьютерлік бағдарламаларды (Statistica 8.0) және параметрлік емес статистикалық әдістерді (Фридман тесті, Данн критерийі, Спирменнің рангілік корреляциясы) қолдана отырып өңделді.

3. Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми нәтижелердің жаңашылдық дәрежесі Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтіннің 94 бетінде баяндалған, кіріспеден, негізгі бөлімнің 3 тарауынан, қорытындыдан және 184 дереккөзді қамтитын әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертация 28 кестемен және 8 суретпен безендірілген. Алғаш рет проспективті зерттеу шеңберінде VNS-терапия аясында ФРЭ бар балаларда нейрокабыну мен ГЭТ (гематоэнцефалдық тосқауыл) зақымдануының спецификалық биомаркерлер панеліне (UCH-L1, HMGB1, NSE) 12 айлық лонгитюдті бағалау жүргізілді. Алғаш рет HMGB1/UCH-L1 ақуыздары деңгейінің төмендеуі мен VNS-терапияның клиникалық тиімділігі (ұстамалар жиілігінің төмендеуі) арасындағы күшті корреляциялық байланыс дәлелденді. Қазақстан Республикасында алғаш рет SEEG инвазивті мониторингі мен терең таламикалық стимуляция (DBS ANT) әдісін қолданудың бірегей клиникалық тәжірибесі жүйеленіп, ғылыми айналымға енгізілді.

4. Алға қойылған міндеттер шеңберінде алынған нәтижелердің ішкі бірлігін бағалау

валидация объективных биомаркеров (таких как UCH-L1, HMGB1, NSE) для оценки эффективности терапии и прогнозирования клинического ответа делает данную тему абсолютно актуальной, научно обоснованной и своевременной.

2. Степень обоснованности и достоверности каждого результата Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключения диссертации обеспечивается актуальностью выбранной темы, продуманным проспективным рандомизированным контролируемым дизайном исследования. В исследование включены 40 пациентов детского возраста. Лабораторная диагностика выполнена с использованием высокоточных методов иммуноферментного анализа (ELISA). Полученные результаты обработаны с применением современных компьютерных программ (Statistica 8.0) и непараметрических статистических методов (тест Фридмана, критерий Данна, ранговая корреляция Спирмена).

3. Степень новизны научных результатов, сформулированных в диссертации Диссертационная работа изложена на 94 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения и списка литературы, включающего 184 источника. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 8 рисунками.

• Впервые в рамках проспективного исследования проведена 12-месячная лонгитюдная оценка специфической панели биомаркеров нейровоспаления и повреждения ГЭБ (UCH-L1, HMGB1, NSE) у детей с ФРЭ на фоне VNS-терапии.

• Впервые доказана сильная корреляционная связь между снижением уровней белков HMGB1/UCH-L1 и клинической эффективностью VNS-терапии (снижением частоты приступов).

• Впервые в Республике Казахстан систематизирован и введен в научный оборот уникальный клинический опыт применения метода инвазивного мониторинга SEEG и глубокой таламической стимуляции (DBS ANT).

4. Оценка внутреннего единства полученных результатов в рамках поставленных задач

В.Ф. Абзалованың диссертациялық жұмысы аяқталған ғылыми зерттеу болып табылады. Диссертант бақылау нүктелеріндегі (0, 3, 6, 12 ай) биомаркерлерді зертханалық бағалау нәтижелеріне логикалық және бірізді түрде талдау жасаған. VNS-терапияның жинақтаушы (кумулятивті) әсері және UCH-L1 мен HMGB1 маркерлерінің төмендеуінің патогенетикалық рөлі туралы уәжді әрі негізделген қорытындылар алға қойылған міндеттерге толықтай сәйкес келеді. NSE жүйелік маркері бойынша теріс нәтижені де (маңызды ұзақ мерзімді динамиканың болмауы) автор объективті түрде интерпретациялаған, бұл жұмыстың өзара байланысы мен терең ішкі бірлігін көрсетеді.

5. Алынған нәтижелердің практикалық және/немесе теориялық маңыздылығы және оларды енгізу бойынша ұсынымдар Жүргізілген зерттеу жүйелік нейроиммуномодуляция призмасы арқылы VNS-терапия тиімділігінің механизмдері туралы теориялық түсініктерді айтарлықтай кеңейтеді. Жинақталған база UCH-L1 және HMGB1 деңгейлерін динамикалық зертханалық бақылау клиницистерге ЭЭГ-дегі айқын өзгерістерге дейін нейромодуляцияның биологиялық әсерін объективті түрде мониторингілеуге, «нон-респондерлерді» анықтауға және стимуляция параметрлерін дербестендіруге мүмкіндік беретінін дәлелдейді.

6. Диссертацияның мазмұны мен ресімделуі бойынша кемшіліктер Зерттеудің ғылыми жаңашылдығы мен практикалық құндылығын төмендететін қағидатты кемшіліктер анықталған жоқ. Кей жерлерде мәтін шамадан тыс күрделенген және әсіресе тақырыпты терең меңгермеген оқырмандар үшін түсінуге қиын. Сонымен қатар, пациенттерді рандомизациялау процесі толыққанды сипатталмаған. Жалпы алғанда, жұмыс нормативтік талаптарға қатаң сәйкестікте ресімделген.

Қорытынды: Жалпы алғанда, В.Ф. Абзалованың «Фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын науқастарда басқарылатын нейромодуляцияның биомаркерлер деңгейіне әсері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы философия докторы (PhD) дәрежесін алуға

Диссертационная работа Абзаловой В.Ф. является законченным научным исследованием. Диссертантом логично и последовательно проанализированы результаты лабораторной оценки биомаркеров в контрольных точках (0, 3, 6, 12 месяцев). Аргументированные и обоснованные выводы о накопительном эффекте VNS-терапии и патогенетической роли снижения маркеров UCH-L1 и HMGB1 полностью соответствуют поставленным задачам. Отрицательный результат по системному маркеру NSE (отсутствие значимой продольной динамики) также объективно интерпретирован автором, что свидетельствует о взаимосвязи и глубоком внутреннем единстве работы.

5. Практическая и/или теоретическая значимость полученных результатов и рекомендации по их внедрению Проведенное исследование существенно расширяет теоретические представления о механизмах эффективности VNS-терапии через призму системной нейроиммуномодуляции. Накопленная база доказывает, что динамический лабораторный контроль уровней UCH-L1 и HMGB1 позволит клиницистам объективно мониторить биологический эффект нейромодуляции еще до явных изменений на ЭЭГ, выявлять «нон-респондеров» и персонализировать параметры стимуляции.

6. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных недостатков, снижающих научную новизну и практическую ценность исследования, не выявлено. Местами текст очень сильно перегружен и труднодоступен в особенности для не погруженных в процесс читателей. Кроме того, процесс рандомизации пациентов описан неполноценно. В целом работа оформлена в строгом соответствии с нормативными требованиями.

Заключение: В целом диссертационная работа Абзаловой В.Ф. на тему «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание

ізденушілердің диссертацияларына қойылатын талаптарға толық сәйкес келеді, оң бағалауға лайық және көпшілік алдында қорғауға ұсынылады.

Жауап:

- Атқарылған жұмыстарыңыз, егжей-тегжейлі талдауларыңыз және ескертулеріңіз үшін Сізге алғыс айтамын. Барлық тармақтар түзетіледі.

ТАЛҚЫЛАУ:

Ұсынылған жұмыс жоғары ғылыми-әдіснамалық деңгейде орындалған және өте өзекті мәселеге — басқарылатын нейромодуляцияның озық технологияларын қолдана отырып, фармакорезистентті эпилепсияны хирургиялық емдеуге арналған.

Пікірталастың негізгі тұжырымдары:

Ғылыми және практикалық маңыздылығы:

Талқылауға қатысушылар диссертация Қазақстан Республикасы үшін бірегей толық циклді трансляциялық зерттеу болып табылатынын атап өтті. Базалық нейромодуляцияны (VNS-терапияны) қолданудың отандық тәжірибесін жүйелеудегі автордың жанашылдығы, сондай-ақ өңір үшін инновациялық болып табылатын озық хирургиялық стратегияларды — стерео-ЭЭГ (SEEG) және көру төмпешігінің алдыңғы ядроларын терең стимуляциялауды (DBS ANT) сәтті енгізуі ерекше атап өтілді.

Комиссия мүшелері мен пікірталасқа қатысушылар ізденушінің алға қойылған міндеттерді шешудегі жоғары ғылыми-практикалық икемділігін, қажыр-қайратын және жеке үлесін ерекше атап көрсетті. Қазіргі кезеңде педиатриялық тәжірибеде жоғары инвазивті әдістемелерді (стерео-ЭЭГ және миды терең стимуляциялау DBS ANT) кеңінен енгізуге мүмкіндік бермейтін объективті этикалық, техникалық және клиникалық шектеулерге қарамастан, автор терең стратегиялық көзқарасты көрсете білгеніне баса назар аударылды. Осы аса күрделі тәжірибені ересек пациенттер когортасында сәтті енгізіп, қорытындылай келе, ізденуші қысқа мерзімді перспективада аталған технологияларды балалар тәжірибесіне одан әрі интеграциялау үшін берік іргелі және әдіснамалық негіз қалады.

степени доктора философии (PhD), заслуживает положительной оценки и рекомендуется к публичной защите.

Ответ:

- Благодарю Вас за проделанную работу, детальный разбор и замечания. Все пункты будут исправлены.

ОБСУЖДЕНИЕ:

Представленная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и посвящена крайне актуальной проблеме - хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии с применением передовых технологий управляемой нейромодуляции.

Основные положения дискуссии:

Научная и практическая значимость:

Участники обсуждения подчеркнули, что диссертация представляет собой уникальное для Республики Казахстан трансляционное исследование полного цикла. Особо отмечено новаторство автора в систематизации отечественного опыта применения базовой нейромодуляции (VNS-терапии), а также успешное внедрение передовых, инновационных для региона хирургических стратегий — стерео-ЭЭГ (SEEG) и глубокой стимуляции передних ядер таламуса (DBS ANT).

Члены комиссии и участники дискуссии особо выделили высокую научно-практическую гибкость, усердие и личный вклад соискателя в решение поставленных задач. Было подчеркнуто, что несмотря на объективные этические, технические и клинические ограничения, не позволяющие на современном этапе широко внедрять высокоинвазивные методики (стерео-ЭЭГ и глубокую стимуляцию мозга DBS ANT) в педиатрической практике, автор продемонстрировала глубокий стратегический подход. Успешно внедрив и обобщив этот сложнейший опыт на взрослой когорте пациентов, соискатель заложила прочный фундаментальный и методологический базис для последующей интеграции данных технологий в детскую практику в краткосрочной перспективе.

Бүгінгі таңда балаларда агрессивті миішілік мониторинг жүргізу мүмкін болмаған жағдайда, автор клиникалық жағдайдан шығудың талғампаз әрі жоғары технологиялық жолын тапты: ол зерттеу векторын трансляциялық молекулалық медицина жазықтығына бұрды. Жұмыстың аз инвазивті перифериялық биомаркерлерді (HMGB1, UCH-L1) іздеуге фокусталуы авторға балалардағы кезбе жүйке стимуляциясының (VNS) тиімділігін бағалау мен болжаудың объективті құралын әзірлеуге мүмкіндік берді. Ересектер тобындағы хирургиялық батылдық пен балалар тобындағы терең зертханалық ізденістің мұндай синергиясы В.Ф. Абзалованы нақты клиникалық тәжірибенің кедергілерін тиімді еңсере алатын толысқан, дербес ғалым ретінде сипаттайды.

Конструктивті ерекшеліктері мен жаңашылдығы: жұмыстың тұжырымдамалық артықшылығы атап өтілді: автор алғаш рет VNS-терапияның тиімділігін ұстамалар жиілігінің субъективті төмендеуі бойынша ғана емес, сонымен қатар нейроқабыну мен нейродегенерация биомаркерлерінің (HMGB1, UCH-L1, NSE) объективті молекулалық мониторингі призмасы арқылы бағалауды ұсынды. Нейромодуляцияның иммуномодуляциялық әсерінің патогенетикалық рөлі дәлелденді.

Мазмұны бойынша ескертулер:

Рецензенттердің жұмыс бөлімдері арасындағы логикалық және тұжырымдамалық байланысты тереңдету қажеттілігі туралы ұсынымы қолдау тапты. Проспективті педиатриялық когорта (VNS) мен ересектердегі клиникалық бақылауларды (DBS/SEEG) бірыңғай кешенді клиникалық-ұйымдастырушылық модельге біріктіре отырып, олардың арасындағы байланыстырушы тезистерді жазып шығу ұсынылды.

Зерттеудің алға қойылған міндеттері мен түйінді қорытындылары арасындағы қатаң иерархиялық сәйкестікке қол жеткізу ұсынылды. Қорытындылар міндеттерге қатысты айналық (дәлме-дәл) сипатта болуы, ғылыми талқылау мен гипотезалар элементтерін қамтымауы тиіс.

Қорытындылардан шамадан тыс сипаттамалық баяндауды алып тастау және

В условиях невозможности проведения агрессивного внутримозгового мониторинга у детей на сегодняшний день, автор нашла элегантный и высокотехнологичный выход из клинической ситуации: она перевела вектор исследования в плоскость трансляционной молекулярной медицины. Фокус работы на поиске малоинвазивных периферических биомаркеров (HMGB1, UCH-L1) позволил автору разработать объективный инструмент оценки и прогнозирования эффективности стимуляции блуждающего нерва (VNS) у детей. Подобная синергия хирургической смелости на взрослой группе и глубокого лабораторного поиска на детской группе характеризует Абзалову В.Ф. как зрелого, самостоятельного ученого, способного эффективно преодолевать барьеры реальной клинической практики.

Конструктивные особенности и новизна: было отмечено концептуальное преимущество работы: автор впервые предложила оценивать эффективность VNS-терапии не только по субъективному снижению частоты приступов, но и через призму объективного молекулярного мониторинга биомаркеров нейровоспаления и нейродегенерации (HMGB1, UCH-L1, NSE). Доказана патогенетическая роль иммуномодулирующего эффекта нейромодуляции.

Замечания по содержанию:

Поддержана рекомендация рецензентов о необходимости углубить логическую и концептуальную связь между разделами работы. Предложено прописать связующие тезисы между проспективной педиатрической когортой (VNS) и клиническими наблюдениями у взрослых (DBS/SEEG), объединив их в единую комплексную клинико-организационную модель.

Рекомендовано прийти к строгому иерархическому соответствию между поставленными задачами исследования и итоговыми выводами. Выводы должны носить зеркальный характер по отношению к задачам, исключать элементы научного обсуждения и гипотез.

Указано на необходимость исключить из выводов излишне описательный характер и

оларды статистикалық талдаудың нақты нәтижелерімен толықтыру қажеттілігі көрсетілді, бұл мәлімделген әсерлердің математикалық негізділігі мен шынайылығын қамтамасыз етеді.

«Материалдар мен әдістер» бөлімін таңдама көлемінің қысқаша негіздемесімен толықтыру ұсынылды.

Ресімделуі бойынша ескертулер:

Комиссия мүшелері мәтінді баяндау стилін түзету және эмоционалды бояуы бар, кей жерлерде публицистикалық стильден («балалардың орасан зор үлесі», «қатерлі рөл») қатаң академиялық стильге көшу қажеттілігін атап өтті. Сондай-ақ, ЭЭГ және МРТ нәтижелері бар кестелерді «Материалдар мен әдістер» тарауынан нәтижелер бөліміне ауыстыру және жұмыстағы барлық кестелік материалды кеңейтілген аналитикалық мәтінмен сүйемелдеу ұсынылды.

Талқылау қорытындысы:

Жұмыс жағымды әсер қалдырады, ол аяқталған, өзекті және әдіснамалық тұрғыдан тексерілген болып табылады. Техникалық, құрылымдық және стилистикалық түзетулер енгізу қажеттілігіне қарамастан, В.Ф. Абзалованың диссертациясы Қазақстан Республикасындағы функционалдық нейрохирургия мен эпилептологияның дамуына қосылған ірі ғылыми үлес болып табылады.

Дауыс беру нәтижелері:

келісеміз - 100%

қарсы - 0

қалыс қалды - 0.

ШЕШІМ:

Абзалова В.Н.-ның «Фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын науқастарда басқарылатын нейромодуляцияның биомаркерлер деңгейіне әсері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын рецензенттердің ескертулері түзетілгеннен кейін 8D10100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін жария қорғауға шартты жіберу туралы шешім қабылданды.

Төраға

Шакеев К.Т.

Хатшы

Кошанова А.А.

дополнить их точными результатами статистического анализа, что обеспечит математическую обоснованность и достоверность заявленных эффектов.

Рекомендовано дополнить раздел «Материалы и методы» кратким обоснованием размера выборки.

Замечания по оформлению: Члены комиссии указали на необходимость корректировки стиля изложения текста и перехода от эмоционально-окрашенного, местами публицистического стиля («колоссальная доля детей», «роковая роль») к строгому академическому. Также рекомендовано перенести таблицы с результатами ЭЭГ и МРТ из главы «Материалы и методы» в раздел результатов и сопроводить весь табличный материал в работе развернутым аналитическим текстом

Заключение обсуждения:

Работа производит благоприятное впечатление, является завершенной, актуальной и методически выверенной. Несмотря на необходимость внесения технических, структурных и стилистических правок, диссертация Абзаловой В.Ф. представляет собой крупный научный вклад в развитие функциональной нейрохирургии и эпилептологии в Республике Казахстан.

Результаты голосования:

за - 100%

против - 0

воздержались – 0.

РЕШЕНИЕ:

Условно допустить диссертационную работу соискателя Абзаловой Вероники Фаритовны на тему «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией» к публичной защите на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 «Медицина» после внесения исправлений согласно замечаниям рецензентов.

Председатель

Шакеев К.Т.

Секретарь

Кошанова А.А.