

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Абзаловой Вероники Фаритовны на тему «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
 по специальности «8D10100 - Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертация В.Ф. Абзаловой представляет собой законченное междисциплинарное транслационное исследование, направленное на объективизацию терапевтического ответа на высокотехнологичные хирургические вмешательства при тяжелых формах эпилепсии детского возраста. Направление работы находится в русле приоритетов развития науки РК (раздел «Науки о жизни и здоровье»), Национального проекта «Здоровая нация» и инициатив по стандартизации специализированной медицинской помощи. В структуре больных эпилепсией в РК (76 678 человек по данным официального диспансерного учета) детский контингент составляет от 35,9% до 40%, а фармакорезистентные формы регистрируются у 30% пациентов детского возраста. Исследование базируется на выверенной биотической и транслационной логике. Внедрение сложных инвазивных технологий — стереоэлектронцефалографии (SEEG) и глубокой стимуляции передних ядер таламуса (ANT-DBS) — правомочно начато в Казахстане со взрослого контингента пациентов. Это строго соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, положениям международного стандарта надлежащей клинической практики Good Clinical Practice (ICH-GCP) и нормам Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения», согласно которым новые инвазивные технологии должны первоначально подтверждать свою безопасность и техническую воспроизводимость на совершеннолетних лицах перед внедрением в уязвимую педиатрическую группу. Обосновав, ограничения на данном этапе масштабировать интракраниальную нейростимуляцию в педиатрии, соискатель доказательно утверждает приоритетность стимуляции блуждающего нерва (VNS) как единственного доступного и безопасного метода управляемой нейромодуляции у детей. Это обусловило необходимость детального

№ п/п	Критерии	Соответствие (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Критериям критериям	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
				научного изучения фундаментальных механизмов действия VNS на молекулярном уровне.
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /не раскрыта.		Научное значение исследования заключается в трансляции концепции «холинергического противовоспалительного пути» в практическую детскую неврологию и нейрохиргию. Впервые на когорте детей с фармакорезистентной эпилепсией доказано, что противосудорожное действие VNS обусловлено не только механической десинхронизацией корковой активности, но и активным подавлением хронического стерильного нейровоспаления. Полученные результаты расширяют фундаментальные представления о роли молекул клеточного стресса (UCN-L1) и аларминов повреждения (NMB1) в эпилептогенезе, создавая платформу для молекулярного мониторинга аппаратного лечения
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: <u>1) высокий;</u> 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.		Диссертационная работа выполнена лично соискателем. Автором самостоятельно выполнены: разработка дизайна проспективного рандомизированного исследования; математическое моделирование объема выборки в программном пакете, клинический отбор, рандомизация пациентов на группы VNS (n = 20) и консервативного контроля (n = 20); протокольная стандартизация преаналитического этапа забора плазмы крови и проведение иммуноферментного анализа (ELISA); статистическая обработка динамических рядов с расчетом непараметрических критериев и корреляций; подготовка рукописей научных статей для высокорейтинговых международных изданий; соискатель лично участвовал в проведении операции по имплантации стимуляторов блуждающего нерва.

№ п/п	Критерии	Соответствие (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Критериям	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование диссертации: <u>1) обоснована;</u> 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	актуальности	Актуальность диссертационного исследования обоснована убедительно. В структуре больных эпилепсией в РК (76 678 человек по данным официального диспансерного учета) детский контингент составляет от 35,9% до 40%, а фармакорезистентные формы регистрируются у 30% пациентов детского возраста. Соискатель научно аргументирует приоритетность стимуляции блуждающего нерва (VNS) как единственного доступного и безопасного метода управляемой нейромодуляции у детей при фармакорезистентной форме эпилепсии, обосновывая острую необходимость объективизации терапевтического ответа на молекулярном уровне.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: <u>1) отражает;</u> 2) частично отражает; 3) не отражает.			Содержание диссертации полностью отражает заявленную тему. В исследовании последовательно раскрыто влияние VNS на динамику биомаркеров нейронального повреждения (UCH-L1, NSE) и нейровоспаления (HMB1), представлены дизайн клинического испытания, протоколы лабораторных измерений и сопоставление биохимических маркеров с клинической картиной редукции судорог.
	4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: <u>1) соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.			Цель и задачи исследования полностью соответствуют теме диссертации. Задачи логически вытекают из поставленной цели: клинический отбор и рандомизация пациентов, проведение проспективного лабораторного мониторинга маркеров нейродегенерации и нейровоспаления, установление корреляций с частотой приступов и формирование алгоритма биологического мониторинга исходв терапии.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.			Работа выстроена системно и методически строго. В рукописи прослеживается сквозная логическая связь: задачи исследования напрямую вытекают из поставленной цели; методы исследования (МРТ, видео-ЭЭГ, ELISA, математическая статистика) адекватны задачам; результаты структурированы по контрольным временным точкам (0, 3, 6, 12 месяцев); выводы строго базируются на полученных фактических данных. Включение в литературный обзор и обсуждение данных о первых операциях SEEG и ANT-DBS в РК не нарушает единства работы, а служит обоснованием клинической безальтернативности VNS в педиатрии, формируя единую научно-методологическую структуру работы.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	Автор проводит аргументированный критический анализ традиционных методов контроля эффективности VNS (дневники приступов, скальповая ЭЭГ) и доказывает их ограничения. В работе доказана неинформативность рутинного мониторинга сыровоточного маркера NSE и обоснована целесообразность использования панели USN-L1 и HMGV1 для верификации скрытого болезн-модифицирующего эффекта стимуляции. Решения автора всесторонне сопоставлены с известными международными данными.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	• Впервые в педиатрической когорте пациентов с ФРЭ доказан факт развития системного нейромимномодулирующего отклика на VNS-терапию, объективизированный по периферической венозной крови. • Установлена динамика молекулярных маркеров: стабилизация барьерных функций ГЭБ и снижение нейронального стресса подтверждается статистически достоверным падением USN-L1 на 29,5% уже к 6-му месяцу терапии с итоговой редукцией на 49,7% к 12-му месяцу. В свою очередь системное подавление стерильного нейровоспаления носит отсроченный характер и проявляется снижением HMGV1 на 31,2% к 12-му месяцу, раскрывая механизм кумулятивного эффекта VNS. • Методом Спирмена доказана сильная прямая корреляционная связь между снижением частоты приступов и редукцией USN-L1, а также умеренная прямая связь для маркера HMGV1. • Доказана неинформативность нейронспецифической эналазы (NSE) как маркера долгосрочного исхода стимуляции ввиду ее лабильности и зависимости от преходящих икталных событий.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются полностью новыми, сформулированы строго на основе собственного первичного материала, отражают приоритетные закономерности молекулярной динамики в ответ на VNS-терапию и имеют важное фундаментальное и прикладное значение для клинической неврологии и нейрохирургии.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Предложенные решения являются полностью новыми и обоснованными. Разработан и внедрен неинвазивный по отношению к ЦНС алгоритм биологического мониторинга VNS по плазме периферической крови,

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
6.	Обоснованность основных выводов	1) <u>полностью</u> новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). Все основные выводы <u>основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u> либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	исключающий травматичные ломбальные пункции. Приоритет разработки подтвержден авторским свидетельством РК № 78900 от 25.09.2026 г.
7.	Основные положения, выносимые на защиту (необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности)	7.1 Доказано ли положение? 1) <u>Доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить	Положение 1: VNS-терапия у детей с ФРЭ обеспечивает специфический нейромодулирующий эффект через прогрессирующее снижение USN-L1 и NMGB1, что подтверждает восстановление целостности ГЭБ и подавление нейровоспаления при отсутствии изменений в группе медикаментозного контроля. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да. Положение 2: Статистически достоверная прямая корреляция между клинической редукцией приступов и падением концентраций USN-L1 и NMGB1 подтверждает их состоятельность в качестве объективных биологических критериев эффективности VNS. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да. Положение 3: Сывороточный маркер NSE характеризуется высокой постикталльной вариабельностью и не пригоден для мониторинга кумулятивного действия VNS.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		уровень применения положений невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положений в статье невозможно.	7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да. Положения сформулированы безупречно, научно обоснованы, полностью доказаны материалом работы и подтверждены публикациями в международном рецензируемом журнале.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) <u>да;</u> 2) нет. 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да;</u> 2) нет. 8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) <u>да;</u> 2) нет. 8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Выбор методологии обоснован, дизайн проспективного рандомизированного исследования подробно описан. Достоверность обеспечена проведением работы в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, стандартами GCP и одобрением локальной комиссии по биоэтике (протокол № 3 от 27.02.2024 г.). Лабораторные исследования выполнены методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA) на микропланшетном ридере с использованием стандартных калибровочных кривых. Исследования проведены на базе аккредитованной лаборатории при строгом соблюдении преналитических регламентов. Математико-статистический анализ выполнен на высоком уровне в пакете G*Power 3.1.9.7 с применением непараметрических тестов. Теоретическая концепция холинэргического противовоспалительного пути подтверждена собственным клинико-лабораторным исследованием на группах пациентов. Установленная динамика снижения маркеров нейровоспаления и их корреляция с клиническими исходами подтверждены статистически достоверными расчетами. Все важные научные утверждения, теоретические положения и интерпретации сопоставлены с данными мировой литературы и подтверждены ссылками на актуальные рецензируемые научные публикации.

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		8.5 Исползованные источники литературы <u>Достаточно</u> /не достаточны для литературного обзора.	Список исползованной литературы включает 177 современных источников, глубоко и всесторонне освещающих фундаментальные и клинические аспекты эпидеиологии, нейроимунологии и молекулярной биомаркерологии
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>; 2) нет. 9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u>; 2) нет.	Диссертация имеет высокое теоретическое значение. Впервые расширены фундаментальные представления о молекулярных механизмах VNS-терапии в педиатрии: доказано воздействие на холинергический противовоспалительный каскад, стабилизацию ГЭБ и купирование нейровоспалительного воспаления. Практическая ценность диссертационного исследования подтверждается высокой эффективностью применения разработок в клинической практике. Результаты внедрены в практическую деятельность двух ведущих стационаров Карагандинской области (КГП на ПХВ «МОДБ», КГП на ПХВ «Многопрофильная больница им. проф. Х.Ж. Макажанова») и в учебный процесс резиденты НАО «МУК».
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) <u>полностью</u> новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются полностью новыми: • Разработан и внедрен неинвазивный по отношению к ЦНС алгоритм биологического мониторинга VNS по плазме периферической крови, исключаяющий травматичные люмбальные пункции. • Обосновано применение панели UCH-L1 и NMGВ1 для верификации скрытого болезнь-модифицирующего действия стимуляции к 6-му месяцу лечения при сомнительных данных скальповой ЭЭГ и дневников приступов. • Клинически доказана целесообразность затрат на рутинный мониторинг маркера NSE. • Результаты защищены авторским свидетельством РК № 78900 от 25.09.2026 г.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: высокое; 1) <u>да</u>; 2) <u>среднее</u>; 3) <u>ниже</u> 4) <u>низкое</u>.	Качество академического письма оценивается как высокое. Диссертация имеет логичную и последовательную структуру; материал изложен в соответствии с основными разделами научной работы: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, заключение и выводы. Табличный и иллюстративный материал информативен и соответствует содержанию работы, статистические результаты представлены с указанием необходимых показателей. Научная терминология используется корректно и последовательно.

№ п/п	Критерии	Соответствие (подчеркнуть один из вариантов ответа)	критериям	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
11.	Замечания диссертации	к	Принципиальных методологических дефектов и замечаний по содержанию работы нет. В порядке научной дискуссии соискателю предлагается ответить на следующие вопросы: 1. <i>Каковы перспективы и методологические особенности экстраполяции предложенной панели биомаркеров (USN-L1 и HMGV1) для мониторинга клинической эффективности у взрослых пациентов после операций ANT-DBS с учетом различий в мишенях стимуляции (структуры при VNS и тахикардические ядра при DBS)?</i> 2. <i>В последующих работах уточнить алгоритм тактики лечения с учетом результатов ИФА на маркеры нейровоспаления.</i> Вопросы носят рекомендательный характер, направлены на развитие научного потенциала соискателя и не влияют на положительное заключение.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи)			Публикационная активность соискателя соответствует нормативным требованиям: • Опубликовано 3 статьи в международном рецензируемом журнале «Frontiers in Human Neurosciences», входящем в первый квартал (Q1) баз данных Scopus и Web of Science (CiteScore > 75-го процентиля). • Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права РК № 78900 от 25.09.2026 г. • Результаты работы доложены на международных конгрессах INS (Алматы, 2025 г.; Лиссабон, 2026 г.). Научный уровень опубликованных работ оценивается как исключительно высокий.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)			Диссертационная работа Абзаловой Вероники Фаритовны «Влияние управляемой нейромодуляции на уровень биомаркеров у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией» представляет собой самостоятельное, завершённое, научно обоснованное транслационное исследование, содержащее решение важной научно-практической задачи нейрохирургии и детской неврологии. По актуальности, новизне, объёму фактического материала, методической строгости и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 4, 5, 6 «Правил присуждения степеней» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Автор исследования, Абзалова Вероника Фаритовна, заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10100 – «Медицина».

Официальный рецензент:

Заместитель Председателя Правления

АО «Национальный центр нейрохирургии»,

доктор философии (PhD) по специальности «Медицина», ассоциированный профессор



(Signature)

А.Б. Калиев