

ОТЗЫВ

**отечественного научного консультанта на диссертационную работу
Муратбековой Шынар Сабитовны
на тему: «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических
факторов на риск развития и характер течения спонтанного
внутричерепного кровоизлияния в основной этнической популяции
Казахстана»
на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
8D10100 – Медицина**

Муратбекова Шынар Сабитовна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила Карагандинский Государственный Медицинский Университет по специальности «Лечебное дело» с присвоением квалификации врача. В 2011 году завершила интернатуру по специальности «Лечебное дело» с присвоением квалификации врача-терапевта. В 2012 году прошла первичную профессиональную переподготовку по специальности «Невропатология (взрослые, детские)» в Алматинском государственном институте усовершенствования врачей.

Свою профессиональную деятельность в области неврологии начала после получения соответствующей специализации, работая врачом-неврологом. Диссертант успешно сочетает клиническую, педагогическую и научно-исследовательскую деятельность. В настоящее время работает преподавателем-исследователем (постдокторантура) на кафедре неврологии, психиатрии и реабилитологии НАО «Медицинский университет Караганды», где зарекомендовала себя как ответственный, инициативный и профессионально зрелый сотрудник, обладающий высоким уровнем теоретической подготовки, развитым клиническим мышлением и выраженной научной мотивацией.

Научная работа Муратбековой Ш.С. посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии - прогнозированию риска развития и особенностей течения спонтанного внутричерепного кровоизлияния (ВК) с учетом клинических и генетических факторов. Несмотря на значительный прогресс в области нейровизуализации и интенсивной терапии, проблема персонализированной первичной профилактики ВК у лиц казахской национальности сохраняет высокую клиническую и социальную значимость, учитывая более ранний пик заболеваемости (45–74 года) и высокую 30-дневную летальность. Это определяет актуальность и практическую направленность выполненного исследования.

Диссертационная работа основана на комплексном клинико-эпидемиологическом и молекулярно-генетическом анализе пациентов со спонтанным внутричерепным кровоизлиянием и контрольной группы. Дизайн

исследования «случай-контроль» (327 участников: 162 с ВК и 165 без ВК) выполнен на репрезентативной выборке этнических казахов. В исследовании использованы современные методы молекулярно-генетической диагностики (генотипирование трех SNP гена *COL4A2* - rs9521732, rs9521733, rs9515199), а также современные подходы к статистическому моделированию, включая логистическую регрессию, ROC-анализ, калибровку, DCA, NRI и IDI.

Особую научную ценность представляет впервые выявленная автором ассоциация полиморфизма rs9515199 гена *COL4A2* со снижением риска ВК в казахской популяции. Полученный протективный эффект С-аллеля ($OR = 0,23-0,59$) прямо противоположен данным европейских мета-анализов, что имеет фундаментальное значение для понимания популяционных особенностей патогенеза цереброваскулярных заболеваний. Диссертантом дано убедительное объяснение этому феномену через популяционно-специфичную структуру неравновесия по сцеплению, эпистатические взаимодействия и адмиксный генофонд казахов.

Следует отметить высокий уровень самостоятельности диссертанта на всех этапах выполнения исследования - от формирования научной гипотезы и сбора клинического материала (включая забор крови и формирование биобанка) до проведения молекулярно-генетического анализа, статистической обработки данных, интерпретации результатов и подготовки научных публикаций. Автор уверенно владеет современными методами генетического и биостатистического анализа, критически оценивает полученные результаты и грамотно интегрирует их в существующие представления о патогенезе геморрагического инсульта.

Практическая значимость работы подтверждена разработкой и валидацией прогностического алгоритма (балльной шкалы риска) для оценки вероятности развития спонтанного ВК в казахской популяции. Алгоритм защищен авторским свидетельством №71562. Высокая дискриминационная способность модели ($AUC = 0,895$; чувствительность 100%, NPV 100% при cut-off = 2 балла) позволяет рекомендовать его к внедрению в практическое здравоохранение Казахстана для стратификации населения по степени риска и проведения персонализированной первичной профилактики.

Муратбекова Ш.С. активно участвует в научной, педагогической и учебно-методической деятельности кафедры, выступает с докладами на научно-практических конференциях международного и республиканского уровня (Казань, Алматы, Караганда), где неоднократно награждена дипломами I степени. За время подготовки диссертации ею опубликовано 3 научные работы, из которых в международных базах данных научного цитирования Scopus – 2 (в том числе в соавторстве), в изданиях, рекомендованных ККСОН – 1. Результаты исследования внедрены в образовательный процесс НАО «КМУ» и клиническую практику ТОО «Городской центр первичной медико-

санитарной помощи». Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования Министерства науки и высшего образования РК (ИРН № AP08957527), где диссертант является исполнителем.

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, отличается логичностью построения, достаточным объемом клинического материала (327 пациентов + расширенная эпидемиологическая когорта 1657 случаев), корректностью примененных методов исследования и статистического анализа. Представленные результаты обладают несомненной научной новизной, теоретической и практической значимостью для современной неврологии, генетики и персонализированной медицины.

Считаю, что диссертационная работа Муратбековой Шынар Сабитовны «Прогностическая оценка влияния клинико-генетических факторов на риск развития и характер течения спонтанного внутримозгового кровоизлияния в основной этнической популяции Казахстана» является завершенным самостоятельным научным исследованием, соответствующим требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 – Медицина.

**Заведующая кафедрой
неврологии, психиатрии и
реабилитологии НАО
«Карагандинский медицинский
университет», к. м. н.,
ассоциированный профессор**

Григолашвили М. А.

