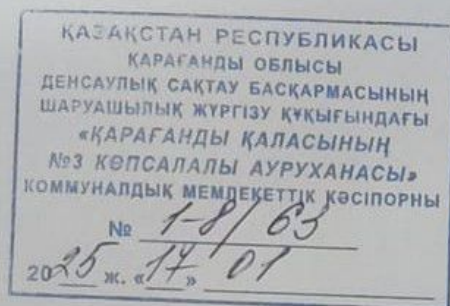




ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Дуненовой Гаухар Абуевны на тему:

«Цифровой репозиторий и машинная диагностика иммуногистохимических препаратов как интегральные элементы прецизионной медицины при раке молочной железы», представленную на соискание степени доктора философии PhD
по образовательной программе: 8D10101 – Общественное здравоохранение

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (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).	Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям развития науки: «Наука о жизни и здоровье», утвержденному Постановлением Правительства Республики Казахстан от 28 марта 2023 года № 248 «Об утверждении Концепции развития высшего образования и науки в Республике Казахстан на 2023-2029 годы»; Направлению концепции развития искусственного интеллекта на 2024-2029 годы, утвержденному Положением Правительства Республики Казахстан от 24 июля 2024 года № 592; задачам Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Казахстане на 2023–2027 годы.
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u> /не раскрыта.	Работа Дуненовой Г.А. вносит существенный вклад в науку, представляя возможности использования алгоритмов искусственного ин-

			теллекта в рутинных морфологических методах исследования на примере рака молочной железы. Вклад в науку первой задачи заключается в получении новых данных об эпидемиологических показателях рака молочной железы (РМЖ) за период 2012–2021 гг. на уровне Республики Казахстан, первых данных о распространенности иммуногистохимических (ИГХ) фенотипов в Алматы и Алматинской области за период 2020–2022 гг., а также в анализе показателей лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (DALY), в городе Алматы за период 2017–2021 гг. Вторая задача внесла вклад в науку выполнением и публикацией систематического обзора существующих алгоритмов цифрового анализа HER2, что заполнило пробелы в знаниях об этих методах, подняло вопросы их применения в клинической практике и сформировало теоретическую основу для дальнейших исследований. Вклад третьей задачи заключается в том, что впервые организационная структура онкоморфологической службы Казахстана была рассмотрена с позиции возможности интеграции методов искусственного интеллекта в рутинные диагностические и образовательные процессы иммуногистохимической диагностики. Четвертая задача внесла свой вклад путем создания прототипа первой казахстанской базы данных цифровых изображений HER2, разработки и тестирования алгоритма машинной
--	--	--	---

		рового обеспечения онкослужбы, чтобы обеспечить создание условий для лучшей диагностики и лечения. В современной онкологии патологоанатомическая диагностика играет ключевую роль. Ведение многочисленных онкологических нозологий не только морфологического подтверждения диагноза, но и молекулярно-патологической идентификации прогностических и предиктивных биомаркеров, количество которых постоянно увеличивается. В повседневной работе врач-патологоанатом объединяет и анализирует большие объемы информации, поступающие из различных источников – это и клиническая информация, и данные изображений гистологического, гистохимического, иммуногистохимического окрашивания, и данные молекулярного анализа. Прогресс IT-технологий постепенно внедряется и в патологоанатомическую дисциплину. Однако, в настоящее время наблюдается почти полное отсутствие проспективных, рандомизированных, многоцентровых исследований, оценивающих с одной стороны, пользу для патологоанатомов, а с другой стороны – для пациентов. Такие исследования срочно необходимы для определения решений искусственного интеллекта, которые действительно улучшают результаты, связанные с патоморфологической диагностикой. Использование искусственного интеллекта и цифровой патологии может изменить специальность и помочь патологам выполнять свою работу быстрее и с большей точностью. Все вышеизложенное и определяет актуальность диссертационной работы.	Содержание диссертации соответствует заявленной теме работы.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	1) <u>отражает</u>;	

			диагностики на тренировочных и валидационных изображениях. Важность работы хорошо раскрыта проведенным анализом литературы, подтверждена результатами эпидемиологического анализа распространенности РМЖ и проведением систематического обзора предлагаемого метода.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности:	Автор проявила высокий уровень самостоятельности, проявила глубокое понимание темы, самостоятельно разработала теоретическую и методологическую составляющие программы исследования. Автор приняла непосредственное участие во всех этапах исследовательской работы, организации и проведении исследования, в создании базы данных и датасета цифровых изображений, статистической обработке данных, написании разделов диссертации, включая интерпретацию и обсуждение результатов, формулирование положений, выносимых на защиту, а также, выводов и практических рекомендаций.
		1) <u>высокий</u> ;	
		2) средний;	
		3) низкий;	
		4) самостоятельности нет.	
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Диссертационная работа обладает высокой актуальностью и значимостью, поскольку рак молочной железы является ведущей онкопатологией как в мире, так и в Казахстане. Борьба с РМЖ является приоритетным направлением в сфере общественного здравоохранения страны и требует систематического мониторинга заболеваемости, постоянного совершенствования существующих регистров, а также регулярной оценки инфраструктурного и кад-
		1) <u>обоснована</u> ;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	

		2) частично отражает;	Исследование посвящено изучению возможностей применения машинной диагностики иммуногистохимического анализа HER2 при раке молочной железы. Особое внимание уделено значимости внедрения подобных инструментов, что обосновано результатами эпидемиологического анализа распространенности фенотипов РМЖ, а также аналитического исследования текущей нагрузки онкоморфологической службы. Это отражает поставленные цели и задачи диссертационного исследования и подчеркивает его актуальность в контексте прецизионной медицины.
		3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Для достижения поставленной цели сформулированы конкретные задачи, которые решаются с помощью современных методов и раскрывают выбранную тему с учетом аспектов общественного здравоохранения. Задачи исследования четко отражают последовательность этапов выполнения диссертационной работы и находятся в полной взаимосвязи с поставленной целью, обеспечивая логичное и систематическое достижение заявленных результатов.
		1) <u>соответствуют</u> ;	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Диссертационная работа хорошо организована, все разделы и положения диссертации полностью взаимосвязаны и направлены на последовательное решение поставленных задач, формируя цельное научное исследование, полностью соответствующее заявленной теме.
		1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ;	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	

		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	В работе представлен критический анализ полученных результатов с литературными данными. Автором были предложены новые решения по совершенствованию диагностики РМЖ, накоплению биомедицинских данных в цифровом репозитории в рамках предложенной архитектуры, усовершенствованию существующего онкорегистра, методы по цифровому анализу изображений иммуногистохимического маркера HER2, протестированный на первом казахстанском (собственном) датасете, и продемонстрировавший в экспериментальном исследовании результаты точности 75% на основе собственных данных и критического анализа.
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные результаты и положения, представленные в диссертации, являются полностью новыми. Автором предоставлены новые данные об эпидемиологических показателях РМЖ в Казахстане за указанный период (2012-2021), включая впервые полученные данные об ИГХ фенотипах в 2 крупных районах (Алматы и Алматинская область) за период 2020-2022г, и впервые полученные данные показателя DALY в г.Алматы за период 2017-2021г. В работе представлен систематический обзор релевантной литературы, проведенной по методологии PRISMA и зарегистрированный в PROSPERO.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			В диссертации впервые продемонстрированы особенности нагрузки онкоморфологов страны. Автором впервые создан датасет цифровых изображений ИГХ HER2 (получено свидетельства о регистрации объектов авторского права №48772 от 01.08.2024г)., на котором проведено обучение и тестирование разработанного для данного исследования вычислительного алгоритма для цифрового анализа HER2.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы диссертации полностью новые, основаны на оригинальных исследованиях, подчеркивающих высокое бремя рака молочной железы в стране, а также необходимость и возможности инновационных стратегий для улучшения иммуногистохимической диагностики в рамках прецизионной медицины рака молочной железы. Автором в работе выявлены и научно обоснованы значительные региональные различия в нагрузке патоморфологической службы, подчеркнута важность кадрового планирования и обучения, и предложены методы обучения и внедрения алгоритмов машинного обучения в диагностике и образовательных процессах с использованием платформы Qazhisto.
		1) <u>полностью новые</u> ;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технологические и управленческие решения, предложенные в диссертации, являются полностью новыми и обоснованными, которые подкреплены оригинальными данными, стати-
		1) <u>полностью новые</u> ;	

		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	стическим анализом и международным опытом, а также получением свидетельств о государственной регистрации прав на объект авторского права Республики Казахстан, актов внедрения.
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весо- мых с научной точки зрения доказательствах либо до- статочно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолилатив ресеч) и направлений подготовки по искус- ству и гуманитарным наукам).	Основные выводы и заключения диссертаци- онного исследования аргументированы и ос- нованы на весомых научных доказательствах. Результаты исследования базируются на ана- лизе данных, полученных в результате эпиле- миологического анализа распространенности РМЖ и его фенотипов, данных DALY, систе- матического обзора, аналитического исследо- вания текущей нагрузки онкоморфологов в ИГХ, а также данными экспериментального исследования. Представленные выводы под- тверждены статистической обработкой дан- ных, что обеспечивает их надежность и обос- нованность. Данные эпидемиологического анализа, DALY и систематического обзора подтверждены пуб- ликациями в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS (Q1) и в список журна- лов, рекомендованных Комитетом по обеспе- чению качества в сфере науки и высшего обра- зования МНВО РК.
7.	Основные положения, выно- симые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каж- дому положению в отдельности:	Основные положения диссертации, выноси- мые на защиту, являются научно доказан- ными, новыми и нетривиальными. Положение 1, касающееся сохраняющегося бремени рака молочной железы, анализа дина-
		7.1 Доказано ли положение?	
		1) <u>доказано</u> ;	
		2) скорее доказано;	
		3) скорее не доказано;	

		4) не доказано;	мики заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Казахстане, а также применения рутинной ИГХ диагностики HER2 как основы для формирования цифровых репозиторий данных, предназначенных для эпидемиологического анализа, планирования ресурсов здравоохранения и улучшения алгоритмов цифровой диагностики. Данное положение является доказанным, не тривиальным, новым, уровень применения высокий. Доказано в статьях (по DALY – в рецензируемом, по эпидемиологии РМЖ за период 2012-2021 – в журнале, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК). Положение 2, касающееся цифрового анализа HER2 как метода диагностики рака молочной железы, с акцентом на его развивающийся характер, высокую экспериментальную точность и потенциальную клиническую эффективность. Данное положение является доказанным, не тривиальным, новым, уровень применения высокий. Доказано в публикации систематического обзора с использованием методологии PRISMA, в журнале 1 квартиля. Положение 3, указывающее на проблемы в онкоморфологической службе Казахстана, в
		5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	
		7.2 Является ли тривиальным?	
		1) да;	
		2) <u>нет</u> ;	
		3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым?	
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения:	
		1) узкий;	
		2) средний;	
		3) <u>широкий</u> ;	
		4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье?	
		1) да;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	

			частности неравномерное распределение ресурсов и дефицит кадров, и рассматривающее использование национального портала с внедрением ИИ в ИГХ для поддержки патоморфологов. Данное положение является доказанным на основании аналитического исследования, не тривиальным, новым (ввиду отсутствия научно обоснованных данных в литературе), уровень применения высокий. Положение 4, описывающего архитектуру прототипа цифрового репозитория для структурирования существующей практики использования национального портала патоморфологических исследований с целью развития клинических, образовательных, научных направлений в патоморфологии онкологической службы РК. Алгоритм цифрового анализа HER2, разработанный на казахстанском датасете, имеет точность 75%. Данное положение является доказанным, не тривиальным, новым, уровень применения высокий. Новизна подтверждена полученным свидетельством о регистрации объектов авторского права (№32121 от 30.01.2023г).
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	

Достоверность источников и предоставляемой информации	1) <u>да</u> ;	Выбор методологии обоснован, и методология подробно описана в соответствующем разделе диссертации. Протокол исследования был предварительно одобрен локальной этической комиссией до начала исследования, что гарантирует соблюдение этических стандартов. Для решения первой задачи использовалась стандартная методология, принятая для эпидемиологического анализа. Применены методы статистического анализа, такие как дескриптивный, корреляционный - Хи-квадрат Пирсона для оценки различий в частотах, а также регрессионный анализ для оценки факторов, влияющих на смертность от РМЖ в городской и сельской местности. В дополнение использована методология GBD 2019 для расчёта показателя DALY. Для второй задачи был выполнен систематический обзор, проведенного в соответствии с руководством PRISMA, протокол систематического обзора был зарегистрирован в системе PROSPERO до проведения анализа, что обеспечивает прозрачность, стандартизацию метода и соответствие международным требованиям к проведению подобных исследований, с целью минимизировать риск систематических ошибок и повысить достоверность полученных результатов, а также подтверждает научную обоснованность подхода к анализу; для третьей задачи проведено аналитическое исследование;
	2) нет.	

			для четвертой задачи проведено экспериментальное исследование с привлечением инженера IT.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с применением современных научных методов исследования, обработки и интерпретации данных с использованием актуальных компьютерных технологий и программного обеспечения.
		1) <u>да</u> ;	Для эпидемиологического анализа, в части регрессионного анализа использована программа IBM SPSS 26.0 для Windows; для выполнения систематического анализа использована методология PRISMA, скрининг литературы проведен с использованием программы RAYYAN;
		2) нет.	Для экспериментального исследования инженером IT была использована предобученная модель ResNet18, предназначенная для распознавания признаков, основанная на глубоких сверточных нейронных сетях.
		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):	Теоретические выводы и выявленные взаимосвязи и закономерности подтверждены проведенными исследованиями, в числе которых эпидемиологический анализ, литературный систематический обзор, аналитическое и экспериментальное исследование
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Все важные утверждения в диссертации подкреплены ссылками на современные и авторитетные научные источники, включая ра-

			боты, опубликованные в международных рецензируемых журналах, а также изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора.	Литературные источники, использованные в диссертации, являются достаточными и включают широкий спектр современных публикаций, рецензируемых статей и данных из авторитетных баз, что обеспечивает обоснованность выводов и рекомендаций диссертации.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертация формирует теоретическую основу для оптимизации онкологического регистра, разработки новых алгоритмов, подготовки специалистов и изменений в законодательстве по применению ИИ, а также поддержки создания цифровых библиотек слайдов и улучшения систем накопления биомедицинских данных для исследований.
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	Диссертационная работа имеет практическое значение, имеются акты внедрения в практику («Датасет цифровых изображений HER2 рака молочной железы (ADEL Dataset)»; «Архитектура обеспечения цифрового анализа в иммуногистохимической диагностике рака молочной железы»), были разработаны методические рекомендации по теме диссертационного исследования (акты внедрения на базе ЦМИ КазНИИОиР, ЦМИ АОЦ, и 6 региональных онкоцентров)
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложения, представленные для внедрения, обладают высокой степенью новизны, оригинальностью и практической значимостью. Их
		1) <u>полностью новые</u> ;	

		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	реализация возможна в различных областях здравоохранения, что подтверждает их прикладной характер. Автору выданы Свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом: • №№32121 от 30.01.2023, • №48772 от 01.08.2024 • №52072 от 02.12.2024. Эти свидетельства подчеркивают научную и правовую значимость предложений, а также подтверждают их уникальность и соответствие требованиям к объектам, охраняемым авторским правом.
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация демонстрирует высокое качество академического письма, характеризуясь чёткой структурированностью, логичной последовательностью изложения и грамотным использованием научной терминологии.
11.	Замечания к диссертации	В разделе материалы и методы исследования не указаны марки аппаратов для окрашивания (иммуностейнеры) и клоны используемых антител к HER2.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	Научный уровень статей высокий, что также подтверждается их публикацией в международных рецензируемых журналах и журналах, рекомендованных КОКШВО МНВО РК.	

13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Дуненовой Гаухар Абуевны тему «Цифровой репозиторий и машинная диагностика иммуногистохимических препаратов как интегральные элементы прецизионной медицины при раке молочной железы», представляет собой завершённый и высококачественный научный труд. Работа полностью соответствует принципам актуальности, самостоятельности, внутреннего единства, научной новизны, достоверности, практической и теоретической значимости, академической честности, полноты изложения материала и обоснованности выводов. Диссертация удовлетворяет всем требованиям, установленным Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Республики Казахстан, согласно «Правилам присуждения степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD). В связи с изложенным, ходатайствую перед Диссертационным Советом о присуждении Дуненовой Гаухар Абуевне степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10101 – «Общественное здравоохранение».
-----	--	--

Официальный рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор

НАО «Медицинский Университет Караганды»

Руководитель химиотерапевтического центра

Многопрофильной больницы №3 Караганда, Казахстан



[Handwritten signature of I. M. Omarova]

Омарова И. М.

Подпись Омаровой И.М. подтверждаю

Начальник отдела кадров МБ№3

[Handwritten signature of G. A. Nurakhynova]

Нурахынова Г.А.