

Письменный отзыв официального рецензента
на диссертационную работу Парахиной Виктории Федоровны на тему «Ассоциация
маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушений
углеводного обмена в риске развития
кардиоваскулярных событий», представленную на соискание степени доктора философии
(PhD) по специальности 6D110100- Медицина

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
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) <u>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</u>	Диссертационная работа Парахиной В.Ф. на тему «Ассоциация маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушений углеводного обмена в риске развития кардиоваскулярных событий» соответствует приоритетному направлению развития науки, утверждённому Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан "Наука о жизни и здоровье населения" в разделе профилактики и лечения неинфекционных заболеваний (НИЗ). Работа напрямую соотносится с задачами Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020–2025 годы, утверждённой постановлением Правительства РК от 15 мая 2020 года № 306, в которой приоритетом определено сокращение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета путём внедрения скрининговых программ и управления НИЗ. Кроме того, диссертация частично реализуется в рамках научно-технической программы О.0769 «Разработка научных основ формирования профилактической среды в целях сохранения общественного здоровья», реализуемой на базе Карагандинского медицинского университета, что подчёркивает ее связь с финансируемыми из государственного бюджета исследовательскими инициативами.
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u> /не раскрыта	Работа Парахиной В.Ф. вносит существенный вклад в науку , так как направлена на междисциплинарный анализ связи эндотелиальной дисфункции, нарушений углеводного обмена и риска развития сердечно-сосудистых осложнений - одного из ключевых направлений в современной кардиологии и превентивной медицине. Проведённое исследование с оценкой биомаркеров (vWF, ИК, НОМА-IR и др.) среди пациентов с различным уровнем гликемии расширяет понимание патогенетических связей между эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями. Это имеет теоретическое и прикладное значение для улучшения ранней диагностики и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Работа может быть использована как научное обоснование

			формирования персонализированных подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) Высокий;</p> <p>2) Средний;</p> <p>3) Низкий;</p> <p>4) Самостоятельности нет</p>	<p>По структуре, методологическому уровню, оформлению и качеству представленных результатов работа демонстрирует высокий уровень самостоятельности соискателя. Автором лично проведён сбор данных, включая клинико-лабораторные показатели и маркеры эндотелиальной дисфункции у обследованных пациентов. Диссертантом выполнена полная статистическая обработка, интерпретация данных и формулировка обоснованных выводов. Автор демонстрирует владение современными методами эпидемиологии, биохимии и клинической диагностики, а также самостоятельное использование критического анализа литературы и научной аргументации. Материалы диссертации сопровождаются оригинальными иллюстрациями, диаграммами, что также подтверждает высокий уровень личного участия в подготовке и реализации исследования.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована;</p> <p>2) Частично обоснована;</p> <p>3) Не обоснована.</p>	<p>Актуальность изучения данной темы сохраняет свою значимость, в виду сохраняющегося бремени по смертности от сердечно-сосудистых событий. Патогенетическая основа сердечно-сосудистых событий является дисфункция эндотелия, существенную роль в развитии которой является нарушение обмена углеводов, липидов, гемостаза и вазоконстрикция.</p> <p>Диагностика дисфункции эндотелия на этапе рисков развития событий у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена является актуальной социально значимой проблемой, ранее и эффективное выявление которой предотвратит или снизит развитие сердечно-сосудистых событий.</p> <p>Существующие инструменты по оценке эндотелиальной дисфункции и риска сердечно-сосудистых событий не дооценивают вклад инсулинорезистентности в риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена.</p> <p>Изучение данного вопроса эндотелиальных проблем на стыке эндокринологии и кардиологии является актуальной и очень важной задачей, так как сами по себе ранние нарушения углеводного обмена в том числе риски диабета остаются в тени диагностики и лечения, точно также, как и риски сердечно-сосудистых событий.</p> <p>Таким образом, работа Парахиной В.Ф. «Ассоциация маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушений углеводного обмена в риске развития сердечно-сосудистых событий» является актуальной.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p>	<p>Структура и содержания диссертации корректно отражают ее тему. Все разделы диссертации логично</p>

	<p>1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>вытекают из её цели: от анализа литературных данных и выбора валидных биомаркеров до получения собственных результатов, обсуждения их с позиций доказательной медицины и представления выводов. Содержание полностью раскрывает ключевые понятия, заявленные в названии, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушения углеводного обмена и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми рисками.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>Поставленная цель исследования — выявить взаимосвязь между маркерами эндотелиальной дисфункции и нарушениями углеводного обмена как факторами риска сердечно-сосудистых событий логично вытекает из заявленной темы. Все формулировки задач конкретны, соотносятся с этапами научного исследования и направлены на реализацию основной цели. Задачи охватывают как аналитический обзор литературы, так и сбор, анализ и интерпретацию собственных данных, что обеспечивает внутреннюю согласованность работы и научную строгость.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы и положения диссертации полностью логически взаимосвязаны между собой. Структура диссертационной работы выдержана в логической последовательности: от анализа научной литературы и обоснования гипотезы и к разработке методологии, сбору и интерпретации данных, и далее к аналитической части с выводами. Все главы и подразделы органично связаны между собой и представляют целостную научную конструкцию, без внутренних противоречий. Методологические подходы обоснованно вытекают из цели исследования, а выводы опираются на полученные данные, что свидетельствует о логической целостности и высоком уровне системности научного изложения.</p>
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>В диссертационной работе представлен обоснованный выбор биомаркеров (в т.ч. sVCAM, ИК, НОМА-IR), который опирается на текущие клинично-лабораторные исследования. Автор демонстрирует понимание преимуществ и ограничений ранее применявшихся подходов и системно аргументирует необходимость комплексного подхода к интерпретации маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушений углеводного обмена. Сравнительный анализ методов оценки риска (включая фреймингемскую шкалу) выполнен в главе 7.2.2, где диссертант выделяет преимущества собственной модели стратификации риска, основанной на сочетании метаболических и сосудистых маркеров. Таким образом, критический анализ присутствует, основан на современных источниках и включает интерпретацию полученных данных в сравнении с существующими подходами.</p>

5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Анализ текста диссертации показывает, что часть полученных результатов является воспроизведением ранее известных данных, что отражено в главе «Обзор литературы» и в разделе обсуждения. Однако в работе присутствуют и собственные данные, касающиеся сочетания конкретных биомаркеров (например, sVCAM и НОМА-IR) для прогностической стратификации риска кардиоваскулярных событий у лиц с нарушениями углеводного обмена. Оригинальность подхода заключается в комплексной интерпретации биохимических и клинических показателей, адаптированных к выборке пациентов в Республике Казахстан. Автор провёл статистическую обработку и сравнительный анализ, результаты которых также являются новыми.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертации в значительной мере обобщают и структурируют результаты, полученные автором, и демонстрируют интерпретацию оригинальных данных в контексте современных научных подходов. Некоторые из них (например, подтверждение роли комплекса маркеров sVCAM + НОМА-IR в стратификации риска) представляют собой новизну применительно к отечественной выборке. Вместе с тем, часть выводов (например, значимость дислипидемии и ожирения как факторов риска) является хорошо установленной и воспроизводимой.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложенные решения можно квалифицировать как полностью новые и обоснованные, с подтверждённой возможностью практической реализации. Так, в диссертационной работе предложен оригинальный подход к стратификации риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов с нарушениями углеводного обмена, основанный на интеграции лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM, vWF) и метаболических показателей (глюкоза натощак, НОМА-IR, ИК и др.). Данный подход может быть адаптирован как инструмент в клинической практике для раннего выявления групп повышенного риска. Подобная методика до настоящего времени не использовалась в практике первичного звена здравоохранения Казахстана. Кроме того, представленная модель имеет потенциал применения в системе персонализированной медицины.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Диссертантом использован комплекс валидированных методов: биохимический анализ, шкалы оценки риска, корреляционный и регрессионный анализ, логистическая модель. Это позволило получить достоверные результаты, на которых обоснованно строятся ключевые выводы. Например, продемонстрировано значимое повышение концентраций vWF, sVCAM и ИК в группах с предиабетом и сахарным диабетом по</p>

			<p>сравнению с контролем. Также применён ROC-анализ, подтверждающий прогностическую ценность предложенной модели. Эти данные опубликованы в рецензируемых журналах, что также подтверждает научную обоснованность и доказательность выводов.</p>
7.	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>7.1 Положение 1: Ассоциация повышения уровней vWF, sVCAM и индекса инсулинорезистентности (ИК) с нарушениями углеводного обмена у пациентов с риском кардиоваскулярных событий. Доказано. Диссертант представил достоверные различия концентраций указанных маркеров между группами пациентов с нормальной гликемией, предиабетом и сахарным диабетом. Используются методы биохимического анализа и статистической верификации различий, включая ANOVA и корреляционный анализ. Значимость различий подтверждена уровнем $p < 0.01$. Не является тривиальным. Данное положение выходит за рамки стандартных диагностических подходов, так как предполагает оценку специфических биомаркеров, не входящих в обязательные скрининговые протоколы. Является новым. Впервые на казахстанской популяции пациентов проведена комплексная оценка эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности с биохимическим подтверждением. Уровень для применения: Возможна адаптация данного подхода в клинической практике при наличии соответствующего лабораторного оснащения. Доказано ли в статье: Да.</p> <p>7.2 Положение 2: Разработанная модель стратификации риска на основе комбинации маркеров vWF, sVCAM и ИК имеет высокую прогностическую ценность. Доказано. Проведён ROC-анализ, по результатам которого AUC составил 0.84, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности модели. Показана значимая корреляция между уровнем маркеров и шкалой Framingham. Не является тривиальным. Интеграция этих трёх биомаркеров в единую прогностическую модель представляет собой новый подход, не применяемый в действующих клинических рекомендациях и не имеющий широкого применения в клинической практике Казахстана. Является новым. Предложена оригинальная модель, не имеющая аналогов в отечественной практике, объединяющая три независимых предиктора, что повышает точность прогнозирования сердечно-сосудистых рисков. Уровень для применения: Широкий. Имеет потенциал для масштабного внедрения в алгоритмы</p>

			<p>оценки сердечно-сосудистого риска. Доказано ли в статье: Да.</p> <p>7.3 Положение 3: Уровень эндотелиальной дисфункции у лиц с нарушениями углеводного обмена ассоциирован с тяжестью метаболических нарушений и может служить предиктором сердечно-сосудистых событий. Доказано. Обоснование положения основано на корреляционном анализе между уровнями НОМА-IR, ИК и маркерами сосудистой дисфункции (sVCAM, vWF). Представлены графики регрессии, демонстрирующие статистически значимую зависимость. Не является тривиальным. Положение раскрывает патогенетическую связь, которая ранее не была количественно подтверждена в казахстанской выборке, и имеет значение для уточнения механизмов формирования сердечно-сосудистого риска у лиц с метаболическими нарушениями. Является новым. До настоящего времени в Республике Казахстан не проводилось комплексных исследований, посвящённых количественной взаимосвязи между тяжестью эндотелиальной дисфункции и степенью метаболических нарушений у пациентов с нарушенным углеводным обменом. Диссертантом впервые установлена статистически значимая корреляция между этими показателями, что позволяет рассматривать данный маркер как прогностический индикатор развития сердечно-сосудистых осложнений. Уровень для применения: Предполагает включение в комплексную оценку риска у ограниченной категории пациентов. Доказано ли в статье: Да.</p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно подробно описана 1) да; 2) нет</p> <p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет</p> <p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи</p>	<p>Выбор методологии обоснован. В работе обоснован выбор дизайна клинического исследования, подробно описаны критерии включения и исключения, а также этапы лабораторного и инструментального анализа. Используются современные методы оценки инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, применён ROC-анализ, корреляционный и регрессионный анализ.</p> <p>Для получения научных положений и результатов данного исследования использовались современные и информативные методы исследования. Автор применяет статистический анализ с использованием современных программных пакетов (SPSS, ROC Toolkit), методику оценки площади под кривой (AUC), и валидированные шкалы стратификации риска.</p> <p>Положения и выводы, сделанные на основе биохимического и статистического анализа,</p>

		и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) да ; 2) нет	подтверждены результатами обследования репрезентативной выборки пациентов. Полученные взаимосвязи между маркерами и метаболическим статусом пациентов подтверждены экспериментально.
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения подтверждены. Список литературы включает ссылки на источники последних 5 лет, преимущественно из Scopus/Web of Science, а также клинические рекомендации и метаанализы.
		8.5 И использованные источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора	Достаточны. В работе проанализировано более 100 источников, что соответствует требованиям к обзору в докторской диссертации. Источники актуальны, охватывают как международный, так и региональный опыт исследований по эндотелиальной дисфункции и метаболическим нарушениям.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да ; 2) нет	Да. Работа расширяет современные представления о механизмах кардиометаболических нарушений при предиабете и диабете 2 типа, уточняет роль маркеров эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности в патогенезе и прогнозе, формирует основы для дальнейших клинических и патогенетических исследований.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да ; 2) нет	Да. Предложенные модели стратификации риска и показатели (vWF, sVCAM, индекс инсулинорезистентности) могут быть использованы в практике врачей общей терапии, эндокринологов и кардиологов при оценке кардиоваскулярных рисков, особенно в рамках ранней диагностики нарушений углеводного обмена.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Полностью новые. Модель интеграции лабораторных биомаркеров с шкалами оценки риска предложена впервые для клинической практики Республики Казахстан и ранее не использовалась в отечественных руководствах. Это придаёт работе как научную, так и прикладную новизну.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация Парахиной Виктории Федоровны «Ассоциация маркеров эндотелиальной дисфункции и нарушений углеводного обмена в риске развития кардиоваскулярных событий» написана в целом грамотно, с соблюдением структуры научного изложения. Основные разделы логически взаимосвязаны, научные положения аргументированы и последовательно изложены. Стиль в основном соответствует академическим стандартам. Улучшение ясности формулировок и

			приведение иллюстративного материала к единому стилю дополнительно усилит академический уровень работы.
11.	Замечания к диссертации		Замечаний по содержанию и оформлению нет.
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)		-
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)		Работа Парахиной Виктории Федоровны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения материала и обоснованности выводов соответствует требованиям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 - Медицина и докторант заслуживает присуждения степени.

Официальный рецензент:

**Д.м.н., проректор
НАО «Медицинский Университет Астана»**



В. Койков

НАО "Медицинский Университет Астана"
Адрес: ул. Бейбітшілік 49а, 010000, г. Астана
Телефон: 8 7172 577896
e-mail: rektorat@amu.kz