

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Жашкеева Азамата Кенжисиновича
на тему «Исследование вероятности снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов
после острого инфаркта миокарда при диетическом ремоделировании кишечной микробиоты»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 8D10100 – «Медицина»

№д/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	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	Соответствует
			Тема диссертации соответствует актуальным направлениям развития науки и задачам Министерства здравоохранения Республики Казахстан по снижению сердечно-сосудистой смертности. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательского гранта МОН РК, ИРН АР09259661 «Диетическое ремоделирование кишечной микробиоты по индикатору уровня триметиламин-N-оксида для снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда».
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Полученные результаты вносят значительный вклад в науку: 1) снижение риска MACE на 45% в группе «Кайнар» (HR=0,55, p=0,043); 2) корреляция триметиламин-N-оксида (ТМАО) с атеросклерозом (r=0,569, p<0,01) и его снижение на 28,6% (p<0,001); 3) ремоделирование микробиоты с уменьшением бактерий, ассоциированной с метаболическими процессами и снижением продукции ТМАО (Firmicutes/Bacteroidetes) на 25,3% (p=0,002); 4) снижение окислительного стресса (MDA на 18,2%, p=0,003) и усиление антиоксидантной защиты (QTL на 25,6%, p<0,005); 5) роль внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs), как предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) (AUC=0,78, OR=0,524, p=0,014). Указанные положения подтверждаются гипотезу о роли микробиоты и ТМАО в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, а также показывают терапевтический потенциал полифенолов винограда в концентрации «Кайнар». Важность темы диссертационного исследования раскрыта полностью.

3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>Диссертант проявил высокий уровень самостоятельности, активно участвуя в сборе научного материала, их статистической обработке и полном анализе данных, а также в написании и оформлении диссертационной работы. Высокий личный вклад диссертанта проявляется также в подготовке 7 публикаций, из которых 2 размещены в рецензируемых международных журналах.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает 	<p>Актуальность диссертации обусловлена высокой глобальной и региональной заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ смертность составляет до 17,9 млн. В Казахстане проблема также остается острой и открытой. Так, в 2023г. сердечно-сосудистая заболеваемость составила 2781,3 случая на 100 тыс. населения, а острый инфаркт миокарда (ИМСТ) в Караганде достиг 145,3 случая на 100 тыс. населения. Высокий риск повторных событий после ИМСТ требует новых подходов к профилактике. Роль кишечной микробиоты и ее метаболита ТМАО, как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается. При этом влияние диетического вмешательства с использованием полифенолов винограда в концентрации «Кайнар» на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство, ранее в Казахстане не изучалась. Результаты диссертационного исследования представляют инновационный подход к снижению риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через ремоделирование биоценоза микробиоты кишечника.</p> <p>Содержание диссертационной работы полностью отражает тему диссертации и включает в себя: снижение риска MACE с помощью диетического вмешательства; определение роли ТМАО, как биомаркера риска у пациентов после ИМСТ; значения полифенолов винограда, благоприятно изменяющих состав кишечной микробиоты; методику прогнозирования риска MACE на основе динамики ТМАО, позволяющих проводить стратификацию риска у пациентов с ИМСТ.</p>

<p>Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертации, чётко сформулированы, раскрывают пути достижения поставленной цели.</p>	<p>Все разделы диссертации тесно взаимосвязаны между собой, каждый из них подробно описан и раскрыт. Диссертационная работа демонстрирует высокую степень внутренней согласованности. Автором проведен тщательный и глубокий научный анализ по теме исследования, чётко обозначены актуальность, цель и задачи исследования. Выбранные материалы и методы полностью соответствуют поставленным целям. Выводы логично следуют из полученных результатов. Отражены перспективы применения выводов исследования в клинической практике.</p>
<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</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>Новые решения, принципы и методы, предложенные автором, обоснованы и тщательно проанализированы в сравнении с уже известными научными подходами. В результате проведенного критического анализа можно констатировать, что исследование находится на передовой мировых тенденций в кардиологии, которые включают изучение оси «кишечник–сердце» и роли микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, работы Hazen et al. (2011) и Wang et al. (2015) установили связь ТМАО с атеросклерозом и риском MACE, а исследования Zhu et al. (2021) показали эффективность полифенолов в снижении ТМАО. Данное исследование диссертанта, впервые демонстрирует снижение риска MACE на 45% (HR=0,55, p=0,043) при использовании местного продукта «Кайнар», что делает его существенным вкладом в практическую кардиологию. Кроме того, изучение внеклеточных нейтрофильных ловушек, как маркера воспаления, соответствует современным трендам в кардиологических исследованиях, подчеркивающим роль воспаления в атеротромбозе (Mangold et al., 2015).</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>Научные результаты и положения являются новыми и играют значимую роль в профилактике ближайших сердечно-сосудистых осложнениях. Продемонстрирована доказательная база роли полифенолов винограда, благоприятно изменяющих состав кишечной микробиоты, что в конечном результате позволяют снижать риск сердечно-сосудистых событий. Предложена новая методика прогнозирования риска MACE на основе динамики ТМАО, для стратификации риска сердечно-сосудистых, в том числе фатальных, осложнениях у пациентов с ИМСТ.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Все ключевые выводы базируются на научно обоснованных данных, подкреплённых статистическими методами, и не включают предположений. Методология исследования была выбрана правильно, а результаты получены с использованием современных технологий и методов.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые; 2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Применённые технические решения являются полностью новыми и обоснованными для достижения поставленных целей и задач. В исследовании использованы стандартные протоколы для выполнения соответствующих исследований и процедур.</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>Все выводы основаны на полученных результатах, которые подтверждены современными статистическими методами. Не содержат элементы предположений.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет</p>	<p>На защиту вынесено положение о том, что диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' (Свидетельство о государственной регистрации продукции KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021г.) у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает уровень свободных радикалов и повышает антиоксидантный потенциал, приводит к ремоделированию кишечной микробиоты, снижению уровня ТМАО на 28,6% (p<0,001), что впервые продемонстрировано в Казахстане. Уровень ТМАО у</p>

		<p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>пациентов с ИМСТ после ЧКВ значимо ассоциирован с тяжестью атеросклероза и окислительным статусом, а его снижение под влиянием концентрата 'Кайнар' способствует регрессу атеросклеротического поражения. Прием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' пациентами с ИМСТ после ЧКВ снижает риск МАСЕ на 45% и частоту МАСЕ до 15,6% против 26,0% в контроле (p=0,042), что связано со снижением ТМАО (OR=0,42 при ≤4,5 мкмоль/л, p=0,030). Диетическое вмешательство с применением 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает уровень NETs (на 2,3%, p=0,899), которые коррелируют с ТМАО (r=0,412, p=0,005) и риском МАСЕ (r=0,298, p=0,047), что снижает сердечно-сосудистый риск (OR=0,524, p=0,014). Положения доказаны, обсуждены международными публикациями и результатами проведенного исследования, являются новыми, не тривиальными и широко применимыми в кардиологической практике.</p>
8.	<p>Принцип достоверности источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>1) <u>да</u>; 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:</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>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):</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на</p>	<p>Выбор методологии данного научного исследования обоснован, построен на проверенных методологических принципах и подходах, которые позволяют достичь научных результатов.</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных стандартных методов, используемых в клинической кардиологической практике с использованием инновационных технологий.</p> <p>Выявленные взаимосвязи и закономерности, а также основанные на них теоретические выводы доказаны и подтверждены исследованиями.</p> <p>Важные научные положения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>

		актуальную и достоверную научную литературу	
8.5	Использованные источники литературы 116 <u>достаточно</u> /не достаточно для литературного обзора		В диссертационной работе представлены литературных источников, что является достаточным и включает отечественную и зарубежную литературу.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: <u>1) да;</u> <u>2) нет</u>	Диссертация имеет теоретическое значение, которое определяется тем, что исследование углубляет теорию атеротромбоза, устанавливая роль ТМАО и NETs, как медиаторов воспаления и тромбоза. Корреляция ТМАО с атеросклерозом ($r=0,569$, $p<0,01$) и NETs с MACE ($r=0,298$, $p=0,047$) подтверждает их вклад в нестабильность бляшек и тромбообразование. Снижение этих маркеров с помощью концентрата «Кайнар» демонстрирует новый механизм профилактики, дополняя классические факторы риска (дислипидемия, гипертензия), которые объясняют лишь 75% случаев ИМСТ, что вносит существенный вклад в расширение представления о патогенезе развития.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1) да;</u> <u>2) нет</u>	Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов в практическом здравоохранении в целях оценки, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждено 2 свидетельствами интеллектуальной собственности.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: <u>1) полностью новые;</u> <u>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</u> <u>3) не новые (новыми являются менее 25%)</u>	Предложения для практики являются новыми и направлены на совершенствование современного оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> <u>2) среднее;</u> <u>3) ниже среднего;</u> <u>4) низкое.</u>	Качество академического письма высокое, имеет внутренне единство. Материал диссертации написан по классическому типу и изложен грамотно.
11.	Замечания к диссертации		Замечания по диссертационному исследованию отсутствуют.

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)	-	Защита диссертации проводится в традиционном формате в офлайн-режиме с презентацией основных полученных результатов исследования.
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Замечания по оформлению и содержанию диссертации отсутствуют.	На основании проведенного рецензирования, рекомендовано присудить Жашкееву Азамату Кенжиновичу степень доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 - Медицина»

Официальный рецензент:
 доктор медицинских наук,
 профессор кафедры внутренних болезней
 НАО «Карагандинский медицинский университет»
 г. Караганда, ул. Гоголя 40, 100008



[Handwritten signature]