

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу
Зубкова Дмитрия Владимировича на тему «Многофакторное прогнозирование риска развития репродуктивных потерь у женщин», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 – Медицина»

№	Критерии		Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
п/п			
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) <u>диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u></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>	<p>Исследования в сфере здоровья входят в число приоритетных направлений науки РК - Наука о жизни и здоровье. Тема диссертации соответствует актуальным направлениям развития науки и задачам Министерства здравоохранения Республики Казахстан по снижению патологии беременности. Диссертационная работа соответствует требованиям и целям научного и практического здравоохранения, так как касается темы насущной и актуальной проблемы на данный момент.</p>
2.	Важность для науки	<p><u>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</u></p>	<p>Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта. Диссертационная работа отражает актуальность изучения эндотелиальной дисфункции (биомаркеров интерлейкин -6, тромбомодулин, PAI-1), через призму патоморфологических исходов беременности, на стадии прегравидарной подготовки.</p>

			<p>диагностируя и выявляя возможные ранние нарушения эмбриогенеза, когда еще возможно проведение профилактических мероприятий. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции, патоморфологических исходов, а также социально-клинических факторов у пациентов с рисками репродуктивных потерь не проводилась и является важной донозологической проблемой. Результаты такой оценки прояснят врачам акушерам – гинекологам, репродуктологам, эндокринологам, врачам ВОП понять патогенетические механизмы репродуктивных неудач у пациентов на этапе планирования беременности, а полученные модели, позволят прогнозировать риски репродуктивных потерь. Важность изучения данного вопроса раскрыта полностью. Работа Зубкова Д.В. вносит существенный вклад в науку и ее важность хорошо раскрыта.</p>
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>Диссертантом самостоятельно выполнена разработка теоретической и методологической части, дизайна исследования, статистическая обработка результатов, написание и оформление в виде диссертации. Диссертантом проведен литературный обзор, обоснована актуальность темы, поставлена цель и разработаны задачи для достижения поставленной цели. Все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну, получены автором лично.</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 прогнозирования репродуктивных потерь в популяции не меняется на протяжении многих лет. Исследуются различные прогностические критерии, в том</p>

		<p>числе социальные, клинические, лабораторные, генетические, молекулярные, которые могли бы послужить предиктором невынашивания беременности. Недостаточная инвазия трофобласта играет важную роль в патогенезе повторной потери беременности из-за повышенного присутствия микротромбов в сосудах децидуальной ткани.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) <u>отражает</u>;</p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>Структура и содержание диссертации корректно отражают ее тему. Все разделы диссертации логично 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, патоморфологические исходы беременности и их взаимосвязь с рисками репродуктивных неудач.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют</u>;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Поставленная цель исследования - оценить интегративную значимость влияния лабораторных и социально - клинических факторов на риск развития репродуктивных потерь в ранних сроках беременности 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</p>	<p>Все разделы и положения диссертации полностью логически</p>

		логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны;	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.
	2) взаимосвязь частичная;		
	3) взаимосвязь отсутствует.		
	4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть;	Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и представлены в результатах исследования. Полученные автором новые данные обоснованы и оценены по сравнению с известными данными. Проведен критический анализ литературы, собственных исследований, предложены пути решения изучаемой проблемы.	
	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? 1) полностью новые;	Оригинальность подхода заключается в комплексной интерпретации биохимических и патоморфологических и социально- клинических показателей, адаптированных к выборке пациентов. Автор провёл статистическую обработку и сравнительный анализ, результаты которых также являются новыми. Все научные результаты и положения, полученные автором, являются полностью новыми. Все полученные количественные и качественные данные подвергнуты статистической обработке с расчетом статистических критериев.
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Выводы диссертации новые и логически обоснованы, являются результатами решения поставленных задач научного исследования.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложенные решения можно квалифицировать как полностью новые и обоснованные, с подтвержденной возможностью практической реализации, о чём свидетельствуют полученные свидетельства о государственной регистрации на объект авторского права РК.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p><u>Все основные выводы 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).</p>	<p>Автором данного исследования представлены четко сформулированные выводы, которые тесно связаны с поставленными задачами исследования, и подтверждены использованием статистических методов. Обоснование этих выводов проведено с использованием высокого уровня доказательности. Полученная информация подкреплена обширным объемом проанализированного материала, примененными методами исследования и статистической обработкой данных.</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?</p> <p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения</p>	<p>Диссертационная работа включает пять положений.</p> <p>Тромбомодулин является основным прогностическим предиктором в диагностике геморрагических/ ишемических изменений и/или нарушении васкулогенеза, В результате перечисленных васкулопатий эндометрия повышение тромбомодулина отмечается на 64,5 % (Me = 8,360 [Q1: 7,120–Q3:9,030], p = 0,001) в сравнении с</p>

		<p>невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>остальными исследуемыми группами. Выявлены статистически значимые изменения показателей тромбомодулина в месте коагулопатического дефекта эндотелия матки вследствие геморрагических и ишемических нарушений васкулогенеза. Не является тривиальным. Данное положение выходит за рамки стандартных диагностических подходов, так как предполагает оценку специфического биомаркера, не входящего в обязательные скрининговые протоколы. Является новым. Впервые на популяции пациентов проведена оценка эндотелиальной дисфункции (в частности геморрагически/ишемического генеза) и развития репродуктивной потери.</p> <p>Доказано ли в статье: Да. Установлено наличие дисфункции эндотелия воспалительного генеза при репродуктивных потерях у женщин по увеличению уровня интерлейкина-6 (Me = 7,090 [Q1: 5,730–Q3: 8.715], p = 0,001) на 66,5 % по отношению к остальным исследуемым группам. Не является тривиальным. Положение раскрывает патогенетическую связь (воспалительного генеза) которая ранее не была количественно подтверждена, и имеет значение для уточнения механизмов формирования репродуктивных неудач. Диссертантом впервые установлена статистически значимая корреляция между этими показателями, что позволяет рассматривать данный маркер как прогностический индикатор. Уровень для применения: Предполагает включение в комплексную оценку риска у ограниченной категории пациентов.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>Доказано ли в статье: Да.</p> <p>Ассоциация лабораторных маркеров - тромбомодулина (AUC = 0,836, $p < 0,001$, 95% ДИ: 0,742-0,9072) и интерлейкина-6 (AUC = 0,830, $p < 0,001$, 95% ДИ: 0,735-0,902) с социально-клиническими факторами: количеством гестаций (ОШ -2,0255, ДИ 95%; 0,9149 - 4,4839; p уровень- 0,081) и индексом массы тела (ОШ -1,1606, ДИ 95%; 0,8985 - 1,4997; p уровень- 0,025) относятся к предикторам раннего выявления риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе.</p> <p>Разработанная модель логистической регрессии имела высокую точность классификации (92,05%), а диагностическая точность по кривой ROC (AUC 0,964, 95% ДИ 0,901-0,992; $p < 0,0001$) указывала на надежность, как инструмента для прогнозирования репродуктивных потерь.</p> <p>Не является тривиальным. Интеграция изученных биомаркеров и социально-клинических факторов в единую прогностическую модель представляет собой новый подход, не применяемый действующих клинических рекомендациях и не имеющий широкого применения в клинической практике Казахстана.</p> <p>Является новым. Предложена оригинальная прогностическая модель, не имеющая аналогов в отечественной практике, объединяющая независимые предикторы, что повышает точность прогнозирования риска репродуктивных потерь. Уровень для применения: широкий. Имеет потенциал для масштабного внедрения в алгоритмы.</p> <p>Доказано ли в статье: Да.</p> <p>Разработанный скрининговый алгоритм обследования женщин репродуктивного возраста позволяет с высокой точностью</p>
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>(правильно классифицированные случаи - 87,05%) прогнозировать риск развития репродуктивных потерь, обладает высокой «чувствительностью» (Se- 87,3%) и «специфичностью» (Sp - 86,8%). Социально-клинические факторы увеличивают риск развития репродуктивных потерь: «тяжелые условия труда» на 35% ($df=3, x^2=15,40, p = 0,03$), «курение» на 21% ($df=1, x^2= 4,73, p = 0,02$), избыточная масса тела (предожирение, ИМТ свыше 25,0) ($Me = 24,60 (Q1:22,15-Q3: 29,31, p = 0,0004)$ на 35%. Склонность к негативным гестационным осложнениям выше у возрастных женщин (старше 31 года), ($Me = 31,5 (Q1:24-Q3: 37, p = 0.0003)$) и увеличивается в 2,5 раза при наличии в анамнезе 5 и более беременностей ($Me = 5 (Q1:4-Q3: 6, p = 0,0001)$). Эти данные позволяют внедрить новые подходы к оценке прегравидарных рисков у женщин репродуктивного возраста.</p>
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	<p>Выбор методологии обоснован. В работе обоснован выбор дизайна клинического исследования. подробно описаны критерии включения и исключения, а также этапы лабораторного и инструментального анализа. Использованы современные методы оценки эндотелиальной дисфункции, применён ROC-анализ. корреляционный и регрессионный анализ.</p>
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) да;	
		2) нет.	
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных	<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), методику оценки площади под кривой (AUC), и</p>

		технологий:	валидированные шкалы стратификации риска.
		1) да;	
		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):	Положения и биохимического и статистического выводы, сделанные на основе анализа, подтверждены результатами обследования репрезентативной выборки пациентов. Полученные взаимосвязи между маркерами и метаболическим статусом пациентов подтверждены экспериментально.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 <u>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u>	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 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</u>	Достаточны. В работе проанализировано более 110 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 патогенезе репродуктивных неудач, уточняет роль маркеров эндотелиальной дисфункции в прогнозе невынашивания беременности, формирует основы для дальнейших клинических и патогенетических исследований.

		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <u>да;</u></p> <p>2) нет.</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов в практическом здравоохранении в целях оценки, диагностики и профилактики репродуктивных потерь.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложения для практики являются новыми и направлены на прогнозирование репродуктивных неудач у женщин имеющих в анамнезе геморрагические и воспалительные факторы на прегравидарном этапе планирования беременности.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое;</u></p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Структура диссертационной работы соответствует классическим академическим стандартам и включает введение, обзор современной научной литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов собственных исследований, заключение, практические рекомендации, а также список использованной литературы. Последний насчитывает 113 источников, свыше 95% из которых опубликованы в последние десять лет. Работа отличается высоким уровнем академического изложения.</p>
11.	<p>Замечания к диссертации</p>	<p>Замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.</p>	
12.	<p>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)</p>	-	

13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Работа Зубкова Дмитрия Владимировича по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения материала и обоснованности выводов соответствует требованиям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 – «Медицина». На основании проведенного рецензирования диссертационной работы рекомендовано присудить степень доктора философии (PhD) Зубкову Дмитрию Владимировичу по специальности «8D10100 – Медицина».
-----	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Официальный рецензент:

к.м.н., профессор,
 заведующий кафедрой семейной медицины №2,
 НАО «Медицинский университет Астана»
 e-mail: kerimkulova.a@amu.kz

Керимкулова А.С.

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

