

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 проспекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проспекта или программы);</u></p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u></p>	<p>Исследования в сфере здоровья относятся к приоритетным направлениям науки Республики Казахстан и входят в направление «Наука о жизни и здоровье», утвержденное Высшей научно-технической комиссией при Правительстве РК. Тема диссертационного исследования полностью соответствует актуальным задачам Министерства здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан, направленным на снижение частоты осложнений беременности и репродуктивных потерь. Работа соответствует современным требованиям научного и практического здравоохранения, поскольку посвящена решению одной из наиболее значимых медико-социальных проблем – ранней диагностике и профилактике репродуктивных неудач на этапе прегравидарной подготовки.</p>
2.	Важность для науки	<p>Работа вносит/не вносит <u>существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</u></p>	<p>Диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие медицинской науки, а ее важность хорошо раскрыта. В исследовании представлена комплексная оценка эндотелиальной дисфункции с использованием биомаркеров (интерлейкин-6, тромбомодулин, PAI-1) в сопоставлении с патоморфологическими исходами беременности и</p>

			<p>социально-клиническими факторами риска на прегравидарном этапе. Такой комплексный подход ранее в отечественной и региональной практике не применялся и представляет собой важную донозологическую проблему. Полученные результаты позволяют расширить представления о патогенетических механизмах репродуктивных потерь и создают основу для раннего прогнозирования и профилактики нарушений эмбриогенеза. 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. Работа имеет высокую научную значимость и практико-ориентированную направленность и 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>Диссертационное исследование выполнено с высоким уровнем самостоятельности.</p> <p>Автором самостоятельно разработаны концепция исследования, методология, дизайн, выполнен литературный анализ, сформулированы цель и задачи, проведены сбор материала, статистическая обработка результатов, интерпретация данных, а также подготовка текста диссертации. Все научные результаты, выносимые на защиту, имеющие научную новизну, получены автором лично.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) обоснована;</p>	<p>Актуальность темы диссертации обоснована в полном объеме. Проблема прогнозирования репродуктивных потерь остаётся</p>

	<p>2) частично обоснована; 3) не обоснована.</p>	<p>значимой на протяжении многих лет. Особое внимание в работе уделено роли эндотелиальной дисфункции и нарушений васкулогенеза как ключевых патогенетических механизмов повторной потери беременности. Исследуются различные прогностические критерии, в том 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: 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает.</p>	<p>Содержание и структура диссертационной работы полностью отражают заявленную тему. Все разделы логически связаны и последовательно раскрывают поставленные научные задачи: 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: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, логически вытекают из темы и полностью обеспечивают её раскрытие. Поставленная цель исследования - оценить интегративную значимость влияния лабораторных и социально - клинических факторов на риск развития репродуктивных потерь в ранних</p>

			<p>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 логически взаимосвязаны:</p> <p>1) полностью взаимосвязаны;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>		<p>Все разделы и положения диссертации находятся в логическом и содержательном единстве, образуя целостную научную работу без внутренних противоречий, полностью 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:</p> <p>1) критический анализ есть;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p>		<p>Предложенные автором диагностические и прогностические подходы аргументированы, сопоставлены с известными данными и подтверждены результатами собственных исследований и критического анализа литературы. Проведен критический анализ литературы, собственных исследований, предложены пути решения изучаемой проблемы.</p>

		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	<p>Все научные результаты и выводы диссертационной работы являются полностью новыми.</p> <p>Оригинальность исследования заключается в интеграции биохимических, патоморфологических и социально-клинических факторов в единую прогностическую модель.</p> <p>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.</p>
		1) полностью новые ;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	
		1) полностью новые ;	
		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:	
1) полностью новые ;			
2) частично новые (новыми являются 25-75%);			
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
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</p>	<p>Автором данного исследования представлены четко сформулированные выводы, которые тесно связаны с поставленными задачами исследования, и подтверждены использованием статистических методов. Обоснование этих</p>

		(квалификационные ресурсы) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	выводов проведено с использованием высокого уровня доказательности. Полученная информация подкреплена обширным объемом проанализированного материала, примененными методами исследования и статистической обработкой данных.
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 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>Все положения, выносимые на защиту: доказаны, не являются тривиальными, обладают научной новизной, имеют широкий уровень практического применения, полностью подтверждены материалами диссертации и опубликованными результатами. Разработанная автором прогностическая модель и скрининговый алгоритм характеризуются высокой диагностической эффективностью и имеют значительный потенциал внедрения в клиническую практику.</p> <p>Диссертационная работа включает пять положений. Тромбомодулин является основным прогностическим предиктором в диагностике геморрагических/ ишемических изменений и/или нарушении васкулогенеза, В результате перечисленных васкулопатий эндометрия повышение тромбомодуллина отмечается на 64,5 % (Mc = 8,360 [Q1: 7,120–Q3:9,030], p = 0,001) в сравнении с остальными исследуемыми группами. Выявлены статистически значимые изменения показателей тромбомодуллина в месте коагулопатического дефекта эндотелия матки вследствие геморрагических и ишемических нарушений васкулогенеза. Не является тривиальным. Данное положение выходит за рамки стандартных</p>

		<p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>диагностических подходов, так как предполагает оценку специфического биомаркера, не входящего в обязательные скрининговые протоколы.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Уровень для применения: предполагает включение в комплексную оценку риска у ограниченной категории пациентов.</p> <p>Доказано ли в статье: Да. 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</p>
--	--	--	---

			<p>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 (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% ($df=3$, $\chi^2=15,40$, $p = 0,03$), «курение» на 21% ($df=1$, $\chi^2=4,73$, $p=0,02$), избыточная масса тела (предожирение, ИМТ</p>
--	--	--	---

			<p>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 исследования обоснован и подробно описан. В работе обоснован выбор дизайна клинического исследования. подробно описаны критерии включения и исключения, а также этапы лабораторного и инструментального анализа.</p>
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	Использованы современные лабораторные, клинические и статистические методы, в том числе ROC-анализ, регрессионное и корреляционное моделирование.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	<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 валидированные шкалы стратификации риска.</p>
		1) <u>да</u> ;	
	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	<p>Положения и данные исследования, статистические выводы, сделанные на основе анализа, подтверждены результатами обследования репрезентативной выборки пациентов. Полученные взаимосвязи между маркерами и метаболическим статусом пациентов подтверждены экспериментально.</p>	

		педагогического эксперимента):	
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 <u>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u>	Все ключевые положения подкреплены актуальными и достоверными литературными источниками и 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. Объём и качество использованной литературы являются достаточными.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да;</u> 2) нет.	Диссертационная работа имеет теоретическое значение. Полученные результаты могут быть использованы в системе прегравидарной подготовки, клинической практике акушеров-гинекологов, репродуктологов и врачей общей практики. 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 полностью новыми и направлены на повышение эффективности профилактики репродуктивных потерь. Важным является 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>Диссертация выполнена на высоком уровне академического письма. Структура работы соответствует установленным требованиям, материал изложен логично, последовательно и научно корректно 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.</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</p>	<p>-</p>	

	комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)	
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 физиологии и биомедицины №2

НАО «Медицинский университет Астана»

e-mail: kerimkulova.a@amu.kz

АДАМ РЕСУРСТАРДЫ ДАМУ
ДЕПАРТАМЕНТИН ДИРЕКТОРЫ



Керимкулова А.С.

НАО "Медицинский Университет Астана"

Адрес: ул. Бейбітшілік 49а,

010000, г. Астана Телефон: 8 7172 577896

e-mail: rektorat@amu.kz