

## 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><b><u>3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u></b></p>	<p>Тематика исследования Зубкова Д.В. крайне актуальна и имеет стратегическое значение для практического здравоохранения. Она напрямую коррелирует с разделом «Наука о жизни и здоровье населения» и задачами по снижению патологии беременности в РК. Как клиницист, я подчеркиваю: решение проблемы невынашивания через прегравидарное прогнозирование — это ключ к улучшению демографической ситуации.</p>
2.	Важность для науки	<p><b><u>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</u></b></p>	<p>Научная значимость работы заключается в пересмотре традиционных подходов. Автор убедительно доказывает, что привычный клинико-лабораторный минимум (в частности, коагулограмма) не дает исчерпывающей картины риска. Диссертантом предложена концепция оценки эндотелиальной дисфункции через тонкие биохимические механизмы в</p>

			тесной связке с морфологическими изменениями эндометрия. Это углубляет наше понимание патогенеза ранних потерь и открывает путь к персонализированной превентивной терапии.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности:	Автор самостоятельно производил набор клинического материала, обработку, статистический анализ и обобщение их результатов исследования и их описание, написал и оформил все главы диссертационной работы, опубликовал 10 публикаций, в том числе публикации в рецензируемом журнале входящих в базу данных Скопус, на основании результатов исследования получено 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом, в связи с чем резюмировать о высоком самостоятельном уровне диссертанта.
		1) <b>высокий;</b>	
		2) <b>средний;</b>	
		3) <b>низкий;</b>	
		4) самостоятельности нет.	
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Актуальность исследования продиктована глубокими медико-социальными последствиями невынашивания беременности — одной из наиболее сложных проблем современного акушерства, напрямую дестабилизирующей репродуктивный потенциал популяции. С позиции клинициста подчеркну: мировая статистика ранних выкидышей (10–12%) и распространенность привычного невынашивания (1–4%) свидетельствуют о недостаточности существующих превентивных
		1) <b>обоснована;</b>	
		2) <b>частично обоснована;</b>	
		3) <b>не обоснована.</b>	

			<p>мер. Работа Зубкова Д.В. своевременна, так как она переносит фокус внимания с констатации потери на её многофакторное прогнозирование, что критически важно для снижения психоэмоционального и физического травматизма женщин.</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>Содержание работы в полной мере раскрывает заявленную тему. Диссертантом представлен детальный анализ патогенетических звеньев репродуктивных потерь, начиная от социально-клинических триггеров и заканчивая глубокими молекулярными нарушениями. Автор последовательно доказывает роль эндотелиальной дисфункции, подтверждая её как биохимическими маркерами, так и результатами патоморфологического исследования, что придает содержанию фундаментальную убедительность.</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>Цель исследования сформулирована предельно ясно и ориентирована на решение прикладной задачи — создание прогностической модели. Задачи диссертации выстроены в строгой иерархии: от ретроспективного поиска факторов риска до разработки и клинической апробации алгоритма скрининга. Логическая цепочка «задача — метод — результат» выдержана автором безукоризненно, что позволило достичь цели в полном объеме.</p>

		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <b><u>полностью взаимосвязаны;</u></b></p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы диссертации находятся в органичном единстве. Особо следует отметить, что после комплексной переработки материалов (Главы 2 и 3) по рекомендациям экспертного совета, работа обрела необходимую академическую стройность. Автор устранил имевшиеся ранее несоответствия в дизайне и делении на группы. Теперь данные патоморфологического анализа ворсин хориона выступают четким верификатором для предложенных биомаркеров, создавая единую доказательную нить от первой до последней страницы.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <b><u>критический анализ есть;</u></b></p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p> <p>4) анализ отсутствует.</p>	<p>Предложенные новые решения характеризуются научной новизной и практической применимостью. К ним относятся: установление диагностических порогов ИЛ-6 и Тромбомодулина, разработка математической модели с высокой прогностической мощностью (точность 92,05%) и создание балльной системы оценки риска. Эти решения позволяют стратифицировать пациенток на группы риска еще на прегравидарном этапе, что является инновационным шагом для практического родовспоможения.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <b><u>полностью новые;</u></b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Следует отметить высокий методический и научный уровень дизайна исследования. Все полученные количественные данные подвергнуты статистической обработке с расчетом статистической значимости, с применением соответствующих</p>

		статистических критериев. Полученные докторантом научные результаты, выводы вносят существенный вклад в развитие науки и отличаются новизной.
	5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Новизна результатов подтверждается тем, что соискатель убедительно аргументировал низкую прогностическую ценность рутинных методов (коагулограммы), точность которых в ранних сроках не превышает 63,2%. Взамен предложена авторская концепция многофакторного анализа, объединяющая клинико-анамнестические данные с молекулярными биомаркерами. Данный подход позволил повысить точность прогноза до 92,05%, что подтверждено результатами ROC-анализа и не имеет прямых аналогов в отечественной литературе по данной специальности.
	1) <b>полностью новые;</b>	
	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 решения являются новыми и полностью обоснованными, о чем свидетельствуют полученные свидетельства о государственной регистрации на объект авторского права № 53075 от 27 декабря 2024 года «Математическая модель логрегрессии для прогнозирования риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе», № 53690 от 21 января 2025 года «Скрининг прогнозирования риска репродуктивных потерь», № 55077 от 4 февраля 2025 года «Референсные значения тромбомодулина и интерлейкина 6 в прогнозировании риска репродуктивных потерь на
	1) <b>полностью новые;</b>	
	2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
	3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			прегравидарном этапе у женщин».
6.	Обоснованность основных выводов	<p><b><u>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u></b> либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Диссертантом использован комплекс валидированных методов: биохимический и патоморфологический анализы, регрессионный анализ, логистическая модель. Это позволило получить достоверные результаты, на которых обоснованно строятся ключевые выводы. Например, продемонстрировано значимое повышение концентраций ИЛ-6 и тромбомодулина на основе гистопатоморфологических паттернов в группах с воспалительными и геморрагическими факторами соответственно и репродуктивными потерями по 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.	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) <b><u>доказано;</u></b></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) <b><u>нет;</u></b></p>	<p><b>Положение 1.</b> Тромбомодулин является основным прогностическим предиктором в диагностике геморрагических/ишемических изменений и/или нарушении васкулогенеза.</p> <p><b>Положение 2</b> Установлено наличие дисфункции эндотелия воспалительного генеза по увеличению уровня интерлейкина-6. Доказаны в научной публикации в индексируемой</p>

	<p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</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) <u>широкий</u>;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>в Science Citation Index Expanded базе данных Scopus " Ассоциация уровней интерлейкина-6 и тромбомодулина с патоморфологическими изменениями при репродуктивных потерях в ранние сроки беременности" Журнал «Акушерство и гинекология (Москва)» №10. 2024 (Q3). А так же по выводам получено свидетельство о государственной регистрации на объект авторского права № 55077 от 4 февраля 2025 года «Референсные значения тромбомодулина и интерлейкина 6 в прогнозировании риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе у женщин». Доложены обсуждены и тезисно опубликованы на конференции европейского общества гинекологов эндоскопистов (ESGE 33) 27.09-30.09.2024г Марсель Франция «Prediction of histological pregnancy outcomes based on laboratory markers of reproductive losses.» Official abstract publication of the ESGE 33<sup>rd</sup> Annual Congress 27<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> October Marseille France p. 525</p> <p><b>Положение 3</b> Ассоциация лабораторных маркеров - тромбомодулина и интерлейкина-6 с социально-клиническими факторами: относятся к предикторам раннего выявления риска репродуктивных потерь на прегравидарном этапе. Разработанная модель логистической регрессии имела высокую точность</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

классификации а  
диагностическая точность  
указывала на надежность, как  
инструмента для  
прогнозирования  
репродуктивных потерь.  
Доказана получением  
свидетельств о  
государственной регистрации  
на объект авторского права  
№ 55077 от 4 февраля 2025  
года «Референсные значения  
тромбомодулина и  
интерлейкина 6 в  
прогнозировании риска  
репродуктивных потерь на  
прегравидарном этапе у  
женщин», № 53075 от 27  
декабря 2024 года  
«Математическая модель  
логрегрессии для  
прогнозирования риска  
репродуктивных потерь на  
прегравидарном этапе»,  
публикацией в издании  
рекомендованном КОКСНВО  
Влияние социально-  
Возможности  
прогнозирования  
неблагоприятных исходов  
беременности по  
лабораторным маркерам  
репродуктивных потерь.  
Журнал «Медицина и  
экология» вып 4 (декабрь  
2024)

**Положение 4**  
Разработанный скрининговый  
алгоритм обследования  
женщин репродуктивного  
возраста позволяет с высокой  
точностью прогнозировать  
риск развития  
репродуктивных потерь.  
Доказана получением  
свидетельств о  
государственной регистрации  
на объект авторского права  
№ 53690 от 21 января 2025  
года «Скрининг  
прогнозирования риска  
репродуктивных потерь».

			<p><b>Положение 5</b>  Социально-клинические факторы увеличивают риск развития репродуктивных потерь. Доказано публикацией в издании рекомендованном КОКСНВО  Влияние социально-клинических факторов на развитие репродуктивных потерь на ранних сроках беременности  «Репродуктивная медицина» №2 2024г. Доложены обсуждены и тезисно опубликованы на конференции европейского общества гинекологов эндоскопистов (ESGE 33) 27.09-30.09.2024г Марсель Франция  «The influence of socio-clinical factors on the development of reproductive losses in early pregnancy in the population of women of the Republic of Kazakhstan». Official abstract publication of the ESGE 33<sup>rd</sup> Annual Congress 27<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> October Marseille France p. 525</p> <p>Все выводы положений вынесенных на защиту являются нетривиальными, новыми, с применением, как в научной, так и практической среде.</p>
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	<p>Методология исследования описана детально и соответствует поставленным задачам. Дизайн «случай-контроль», разделенный на ретроспективный и проспективный этапы, позволил автору последовательно сформировать и валидировать прогностическую модель. Описание критериев включения/исключения и</p>
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	

		<p>протоколов обследования выполнено с высокой степенью академической точности.</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>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>
	<p>1) <u>да</u>;</p>	
	<p>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>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.</p>
	<p>1) <u>да</u>;</p>	
	<p>2) нет.</p>	
	<p>8.4 <u>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u></p>	<p>Важные утверждения подтверждены. Список литературы включает ссылки на источники последних 5 лет, преимущественно из Scopus/Web of Science, а также клинические рекомендации и метаанализы.</p>
	<p>8.5 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</u></p>	<p>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</p>

			и метаболическим нарушениям.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	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.
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов в практическом здравоохранении в целях оценки, диагностики и профилактики репродуктивных потерь.
		1) <u>да</u> ;	
		2) нет.	
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	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.
		1) <u>полностью новые</u> ;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
3) не новые (новыми являются менее 25%).			
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Особо отмечу, что автором была проведена тщательная техническая и стилистическая правка рукописи. Устранены имевшиеся ранее орфографические погрешности и стилистические несоответствия, на которые указывал экспертный совет. В представленной финальной редакции материал изложен последовательно, логично и доказательно. Оформление табличного и графического материала (рисунков,
		1) <u>высокое</u> ;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	

