ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу Кульбаевой Зейне Дархановны на тему «Оценка клинико-биохимических изменений у пациентов с неврологическими последствиями COVID-19», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 – Медицина»

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату её утверждения) соответствует направлениям развития науки и/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) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утверждённому Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа выполнена в рамках проекта грантового финансирования МОН РК № 0121РК00502 «Оценка последствий инфекции SARS-CoV-2 в структуре неврологических заболеваний» и программы ПЦФ «COVID-19: Научно-технологическое обоснование системы реагирования на распространение новых респираторных инфекций, включая коронавирусную инфекцию», что соответствует приоритетным направлениям развития медицинской науки Республики Казахстан.
2.	Важность для науки	Работа **вносит** / не вносит существенный вклад в науку, а её важность **хорошо раскрыта** / не раскрыта.	Работа вносит существенный вклад в фундаментальную науку и имеет прикладной аспект. Установленная ассоциация биохимических нарушений с неврологической симптоматикой подчёркивает необходимость пересмотра представлений о патогенезе постковидного неврологического синдрома в пользу концепции нейрометаболической уязвимости, реализующейся на фоне хронического окислительного и редокс-стресса. Клинической характеристикой исследования является выявление функционального, а не структурного характера этих нарушений: отсутствие грубого очагового неврологического дефицита и патологических рефлексов во всех четырёх группах указывает на

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			преобладание нейровоспалительных и дисметаболических механизмов над прямым вирусным поражением нервной ткани. Полученные результаты определяют существенный вклад работы в науку.
3.	Принцип самостоятельности	**1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности оценивается как высокий. Диссертант самостоятельно проводила анализ литературных источников, набор участников исследования, сбор материала, осуществляла клиническое обследование пациентов, перенесших COVID-19, анкетирование участников исследования, самостоятельно анализировала и обобщала полученные результаты, проводила статистическую обработку данных, осуществляла написание статей под руководством научных консультантов, самостоятельно переводила статьи на английский язык. Материал диссертации систематизирован автором, все разделы работы соответственно оформлены и задокументированы.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность выполненной диссертационной работы полностью обоснована и опирается на приоритетные направления развития науки как на республиканском, так и на мировом уровне. В марте 2020 года ВОЗ объявила пандемию COVID-19; к 2023 году инфекцию перенесли более 770 млн человек, число связанных смертей превысило 7 млн. Неврологические проявления регистрируются у 30–80% пациентов, а постковидный синдром развивается у 10–30% переболевших амбулаторно и у 50–70% госпитализированных.

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			Актуальность диссертации обоснована приведением официальных статистических данных ВОЗ, критериев постковидного синдрома (WHO, 2021) и результатов крупных когортных исследований (в т.ч. программа REACT, Великобритания) со ссылками на них.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: **1) отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Тема диссертации полностью отражена в её содержании, которое включает: обзор литературы, состоящий из данных по патогенезу и клиническим проявлениям COVID-19, постковидному синдрому, психометрическим шкалам его оценки и биохимическим маркёрам окислительного стресса; описание дизайна проспективного сравнительного исследования по типу «случай – контроль» с четырёхгрупповым факторным дизайном (n=120, по 30 пациентов в каждой из групп КВИ±/Невро±); оценку неврологического статуса пациентов, перенесших COVID-19, с применением шкал BDI, HADS I/II и COMPASS-31; определение шести маркёров окислительного метаболизма (HIF-1α, МДА, GSH, GSSG, PAF, метилглиоксаль) в плазме крови; анализ взаимосвязи биохимических и неврологических изменений, включая разработку комплексного биохимического индекса. Все структурные элементы диссертации отражают и раскрывают тему исследования.
		4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи диссертационной работы чётко сформулированы и полностью соответствуют теме исследования и этапам проведённого исследования: оценке структуры и выраженности неврологических

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			нарушений, изучению показателей окислительного метаболизма и оценке их взаимосвязи с развитием постинфекционных неврологических нарушений.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: **1) полностью взаимосвязаны;** 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны, отмечается строгая последовательность проведения исследования: первоначально приведена характеристика четырёх исследуемых групп (n=120) с оценкой их сопоставимости по полу и возрасту; далее последовательно представлены результаты оценки неврологического статуса и психометрических шкал, результаты оценки биохимических маркёров окислительного метаболизма и, наконец, корреляционный и многомерный (MANOVA) анализ их взаимосвязи, логично подводящий к разработке комплексного диагностического индекса.
		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; 4) анализ отсутствует.	Диссертант проводит критический анализ полученных результатов в сопоставлении с современными литературными данными и существующими подходами к диагностике постковидных неврологических нарушений. Показана ограниченная самостоятельная диагностическая ценность отдельных маркёров окислительного метаболизма (HIF-1α, МДА, GSH, GSSG, PAF, метилглиоксаль) и обоснована целесообразность их использования в составе комплексного биохимического индекса, статистически значимо ассоциированного с наличием неврологических нарушений

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			(OR=2,59; 95% ДИ 1,17–5,83; p=0,011). При этом диссертант учитывает ограничения предложенного подхода, отмечая умеренные диагностические характеристики индекса (чувствительность 63,8%, специфичность 59,7%, точность 61,8%) и необходимость внешней валидации порогового значения: предложенный индекс не рассматривается как альтернатива клинико-психометрической оценке, а является источником дополнительной диагностической информации. Предложенные решения — модель комплексной психометрической оценки неврологических нарушений и модель формирования постинфекционных неврологических нарушений (биохимический индекс) — аргументированы результатами статистического анализа (критерии Краскела-Уоллиса, MANOVA, точный критерий Фишера), сопоставлены с существующими диагностическими подходами и защищены двумя авторскими свидетельствами Республики Казахстан (№55506 от 06.03.2025 и №75316 от 19.06.2026), что свидетельствует о наличии полноценного критического анализа.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) **<u>полностью новые;</u>** 2) частично новые (новыми являются 25–75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научные результаты и положения диссертации являются новыми: впервые проведена комплексная оценка неврологических нарушений в отдалённом периоде (≥3 мес.) после COVID-19 с использованием комплекса валидизированных психометрических шкал; впервые предложен комплексный биохимический индекс на основе одновременной оценки шести

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			плазменных маркёров окислительного метаболизма, статистически значимо ассоциированный с наличием неврологических нарушений (OR=2,59; 95% ДИ 1,17–5,83; p=0,011); при этом его диагностические характеристики (чувствительность 63,8%, специфичность 59,7%, точность 61,8%) являются умеренными, а пороговое значение ≥3 определено на исследуемой выборке и требует внешней валидации; впервые показано, что изменения маркёров окислительного метаболизма при постковидном синдроме не являются строго COVID-специфичными: полученные результаты свидетельствуют в пользу неспецифического характера выявленных изменений, что требует подтверждения на более крупных независимых выборках пациентов с неврологической патологией иной этиологии; предложена двухуровневая биохимическая модель постковидных неврологических нарушений (клеточный и плазменный уровни).
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; **2) частично новые (новыми являются 25–75%);** 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Выводы диссертации являются новыми и вносят вклад в понимание патогенеза постковидных неврологических нарушений, обосновывая концепцию нейрометаболической уязвимости, реализующейся на фоне хронического окислительного и редокс-стресса. Неспецифический характер данной концепции в отношении этиологии перенесённого заболевания требует дальнейшего подтверждения на более крупных и разнородных выборках пациентов.

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		5.3Технические, 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%).	Технические решения диссертанта — модель комплексной оценки неврологических нарушений на основе психометрических шкал и модель формирования постинфекционных неврологических нарушений (комплексный биохимический индекс) — являются новыми, что подтверждено двумя авторскими свидетельствами Республики Казахстан. Подобные комплексные исследования, объединяющие клиническую, психометрическую и биохимическую оценку в едином четырёхгрупповом дизайне, для Республики Казахстан выполнены впервые. Вместе с тем биохимический индекс на данном этапе требует внешней валидации порогового значения перед более широким практическим применением.
6.	Обоснованность основных выводов	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).	Основные выводы диссертации базируются на достаточном объёме фактического материала и статистически подтверждённых результатах. В исследование включено 120 участников, распределённых в четыре сопоставимые по полу и возрасту группы. Объём выборки определён с учётом требуемой статистической мощности (80%) при уровне значимости α=0,05. Неврологический и психоэмоциональный статус пациентов оценён с использованием валидизированных шкал (BDI, HADS I/II, COMPASS-31), биохимические маркёры окислительного метаболизма (HIF-1α, МДА, GSH, GSSG, PAF, метилглиоксаль) определены стандартизированным методом ИФА. Статистическая обработка

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			включала критерий Шапиро-Уилка, критерий Краскела-Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, многомерный дисперсионный анализ (MANOVA) и точный критерий Фишера с расчётом отношения шансов и 95% доверительного интервала. Сформулированные автором выводы согласуются с представленными данными и не выходят за пределы полученных результатов.
7.	Основные положения, выносимые на защиту (необходимо ответить на вопросы по каждому положению в отдельности)	7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет;** 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; **3) широкий;** 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Положение 1. У пациентов в отдалённом периоде (≥3 месяцев) после перенесённой инфекции COVID-19 с неврологической симптоматикой объективные неврологические нарушения выявляются в 26,7% случаев (3,3% в контроле); умеренная депрессия по шкале Бека встречается в 4,0 раза чаще, чем в контроле (13,3% случаев, p=0,019); клинически значимая вегетативная дисфункция (COMPASS-31 ≥20) определяется в 1,75 раза чаще и составляет 46,7% случаев (p=0,044). При этом тревожно-депрессивные расстройства ассоциированы именно с неврологической симптоматикой, а не с фактом перенесённой инфекции. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, доказано в опубликованных материалах диссертанта.

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет;** 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; **3) широкий;** 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	Положение 2. У пациентов с неврологическими нарушениями выявляется однотипное повышение HIF-1α, МДА и GSH в сравнении с контролем; многомерный дисперсионный анализ по комплексу трёх маркёров подтвердил значимые межгрупповые различия (Wilks' λ=0,802; F=2,486; p=0,0099), что свидетельствует об участии окислительного стресса в формировании неврологической патологии вне зависимости от этиологии. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, доказано в опубликованных материалах диссертанта.
		7.1 Доказано ли положение? **1) доказано;** 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; **2) нет;** 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. 7.3 Является ли новым? **1) да;**	Положение 3. Комплексный биохимический индекс (число из шести маркёров окислительного метаболизма, превышающих медиану общей выборки) при пороговом значении ≥3 статистически значимо ассоциирован с наличием неврологических нарушений: OR=2,59 (95% ДИ 1,17–5,83; p=0,011), чувствительность 63,8%, специфичность 59,7%, точность 61,8%, что обосновывает его применение как дополнительного диагностического инструмента и свидетельствует о потенциальной

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
		2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно. 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; **2) средний;** 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? **1) да;** 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	диагностической значимости комплексного биохимического индекса и обосновывает целесообразность его дальнейшей валидации. Пороговое значение ≥3 определено на исследуемой выборке без последующей внешней валидации. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения средний, доказано в опубликованных материалах диссертанта.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии обоснован, либо методология достаточно подробно описана: **1) да;** 2) нет.	Выбор методологии обоснован и подробно описан: проспективное сравнительное исследование по типу «случай-контроль» с четырёх групповым факторным дизайном, объём выборки рассчитан с учётом требуемой статистической мощности (80%) при уровне значимости α=0,05; использованы валидизированные психометрические шкалы (BDI, HADS I/II, COMPASS-31) и стандартизированные лабораторные методы (ИФА) определения биохимических маркёров.
		8.2Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: **1) да;** 2) нет.	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований, методик обработки и актуальных статистических программ современного поколения: статистическая обработка данных проведена на языке программирования R (версия 4.2.1) с применением критериев Шапиро-Уилка, Краскела-Уоллиса, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони,

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) и точного критерия Фишера.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием: **1) да;** 2) нет.	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены в ходе исследования, подробно описаны и представлены в диссертационной работе.
		8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу: **подтверждены** / частично подтверждены / не подтверждены	Важные утверждения автора подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу как в разделе литературного обзора, так и в разделах результатов и обсуждения.
		8.5Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора: **достаточны** / не достаточны	В диссертационной работе использовано 150 литературных источников на русском и английском языках, включая современные публикации 2023-2025 гг., что является достаточным количеством и позволяет полно раскрыть тематику литературного обзора по патогенезу COVID-19, постковидному синдрому и биохимическим маркёрам окислительного стресса.
9.	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: **1) да;** 2) нет.	Диссертация имеет теоретическое значение: результаты расширяют современные представления о патогенезе неврологических последствий COVID-19, показывая, что системные биохимические изменения в плазме крови (HIF-1α, МДА, GSH) в отдалённом периоде не являются строго специфичными для перенесённой коронавирусной инфекции: полученные результаты свидетельствуют в пользу неспецифического характера выявленных изменений в отношении этиологии неврологического повреждения,

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			что, однако, требует подтверждения на более крупных и разнородных выборках. Принципиальной клинической характеристикой является функциональный, а не структурный характер выявленных нарушений.
		9.2Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: **1) да;** 2) нет.	Диссертация имеет практическое значение. Результаты используются в лечебном процессе ТОО «Нейроцентр профессора М.А.Григолашвили». По материалам диссертации получены два авторских свидетельства Республики Казахстан на объекты интеллектуальной собственности (№55506 от 06.03.2025 и №75316 от 19.06.2026). Разработан двухэтапный алгоритм обследования, определяющий показания к расширенному биохимическому исследованию и позволяющий рационально распределять диагностические ресурсы. Показатели HIF-1α, МДА и GSH могут рассматриваться как перспективные дополнительные биомаркёры для оценки риска постковидных неврологических нарушений, однако их включение в протоколы лабораторного обследования требует дальнейшей клинической валидации.
		9.3Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; **2) частично новые (новыми являются 25–75%);** 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются новыми и направлены на внедрение комплексной модели психометрической оценки и комплексного биохимического индекса в протоколы обследования пациентов с постинфекционными неврологическими нарушениями после COVID-19 в клинической практике врача-невролога.
10.	Качество написания и	Качество академического письма: **1) высокое;**	Качество академического письма высокое. Диссертация написана в

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
	оформления	2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	классическом стиле, характеризуется грамотным и последовательным изложением материала.
11.	Замечания к диссертации	**Принципиальных замечаний, снижающих ценность работы, не выявлено.** Вместе с тем в ходе рецензирования возникли отдельные дискуссионные вопросы: 1. Как диссертант оценивает необходимость внешней валидации порогового значения (≥3) разработанного комплексного биохимического индекса на независимой выборке пациентов перед его возможным более широким применением в клинической практике, учитывая умеренные показатели чувствительности (63,8%) и специфичности (59,7%) индекса? 2. Какие дальнейшие исследования, по мнению диссертанта, необходимы для подтверждения универсального (не COVID-специфичного) характера выявленных изменений HIF-1α, МДА и GSH - в частности, на более крупных независимых выборках пациентов с неврологической патологией иной этиологии? 3. Каким образом диссертант видит дальнейшие этапы клинической валидации показателей HIF-1α, МДА и GSH, включая оценку их клинической эффективности, на пути от статуса перспективных дополнительных биомаркёров к возможному включению в протоколы лабораторного обследования пациентов с постковидными неврологическими нарушениями? Указанные замечания носят дискуссионный характер, не снижают научной и практической значимости выполненной работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.	
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)		Диссертация защищается в классической форме, Научные труды докторанта по теме диссертации имеют хороший научный уровень: опубликовано 4 научные работы, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале, индексируемом базами Scopus и Web of Science (ESCI; CiteScore 1,8; квартиль Q3 по направлению «Неврология (клиническая)»), и 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК, получено 2 свидетельства на объект

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
			интеллектуальной собственности.

Решение официального рецензента (согласно пункту 28 Типового положения):

Диссертационная работа Кульбаевой Зейне Дархановны на тему «Оценка клинико-биохимических изменений у пациентов с неврологическими последствиями COVID-19», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100-Медицина», является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты, имеющие теоретическое и практическое значение. По актуальности, научной новизне, методологической обоснованности, достоверности результатов, уровню публикаций и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD). На основании проведенного рецензирования рекомендую присудить Кульбаевой Зейне Дархановне степень доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10100 «Медицина».

Официальный рецензент:
PhD, директор института непрерывного
профессионального образования,
НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Астана, Республика Казахстан. Касенова А.С.

Адами ресурстарды дамыту департаменті

«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ»
АЗАМАТТАРДЫҢ ҚОЛДАРЫН РАСТАЙМЫН
АДАМИ РЕСУРСТАРДЫ ДАМЫТУ
ДЕПАРТАМЕНТІНІҢ ДИРЕКТОРЫ