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 образовательной программе 8D10100 «Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки 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, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)	Тема диссертационной работы соответствует актуальным направлениям развития медицинской науки, связанным с изучением отдаленных последствий инфекционных заболеваний, механизмов нейровоспаления, окислительного стресса и поиском объективных клинико–лабораторных подходов к оценке неврологических нарушений. Особую значимость данное направление приобрело в связи с высокой распространенностью постковидного синдрома и сохраняющимися у части пациентов неврологическими, вегетативными и психоэмоциональными нарушениями в отдаленном периоде после перенесенной SARS–CoV–2 инфекции. Диссертация выполнена в рамках проекта грантового финансирования МОН РК №0121PK00502 «Оценка последствий инфекции SARS–CoV–2 в структуре неврологических заболеваний». Исследование также связано с программой программно–целевого финансирования «COVID–19: Научно–технологическое обоснование системы реагирования на распространение новых респираторных инфекций, включая коронавирусную инфекцию».
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность **хорошо раскрыта**/не раскрыта.	Научная значимость исследования определяется комплексным изучением клинических, психометрических и биохимических характеристик пациентов с неврологическими нарушениями в отдаленном периоде после COVID–19. Существенным достоинством является четырехгрупповой дизайн КВИ±/Невро±,

			позволяющий сопоставить пациентов, перенесших COVID–19 с наличием и отсутствием неврологических нарушений, пациентов с неврологической патологией иной этиологии и здоровых лиц. Такой подход позволил автору оценить, какие изменения могут быть связаны непосредственно с перенесенной инфекцией, а какие отражают более универсальные механизмы неврологической патологии и окислительного стресса.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Диссертационная работа демонстрирует высокий уровень самостоятельности соискателя. Личный вклад автора заявлен на уровне более 80% и включает обследование пациентов, работу с психометрическими шкалами, забор биологического материала, участие в биохимических исследованиях, проведение статистических расчетов, анализ, интерпретацию и обобщение полученных результатов. Самостоятельный характер работы подтверждается также публикациями, объектами интеллектуальной собственности и внедрением результатов в клиническую практику.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования убедительно обоснована значительной распространенностью постковидного синдрома и высокой частотой его неврологических и психоэмоциональных проявлений. Автор аргументированно связывает сохраняющиеся неврологические нарушения с нейровоспалением, окислительным и карбонильным стрессом, нарушениями редокс–гомеостаза и обосновывает необходимость комплексной оценки соответствующих биохимических маркеров.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: **1) отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. Работа последовательно включает анализ клинических и неврологических проявлений постковидного синдрома, психометрическую оценку, исследование биохимических показателей окислительного метаболизма, изучение их взаимосвязей с неврологическими нарушениями и разработку комплексного биохимического подхода к оценке пациентов. Структура диссертации обеспечивает последовательное решение поставленных исследовательских задач.
		4.3. Цель и задачи соответствуют	Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертации и

		теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	направлены на комплексную оценку взаимосвязи неврологических нарушений с лабораторно–биохимическими показателями у пациентов в отдаленном периоде после COVID–19. Три поставленные задачи последовательно предусматривают клиническую оценку неврологических нарушений, исследование показателей окислительного метаболизма и определение взаимосвязи между клиническими и биохимическими изменениями.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: **1) полностью взаимосвязаны;** 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.	Разделы диссертации логически взаимосвязаны и последовательно направлены на достижение поставленной цели. Литературный обзор формирует теоретические предпосылки исследования, методический раздел обосновывает четырехгрупповой сравнительный дизайн, а результаты последовательно раскрывают клинические, психометрические и биохимические характеристики обследованных пациентов и взаимосвязи между ними. Выводы и положения, выносимые на защиту, в целом непосредственно следуют из результатов проведенного исследования.
		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.	Автор сопоставляет полученные результаты с современными представлениями о механизмах постковидных неврологических нарушений и данными исследований о роли окислительного стресса, нейровоспаления и редокс–дисбаланса. Существенно, что в обсуждении автор учитывает отсутствие значимости ряда отдельных маркеров и слабую выраженность корреляционных связей, рассматривая биохимические изменения как компонент многофакторного патогенеза, а не как единственную детерминанту неврологических и психоэмоциональных нарушений.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? **1) полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Научная новизна определяется прежде всего применением четырехгруппового факторного дизайна КВИ±/Невро± для разграничения изменений, ассоциированных с перенесенной COVID–19, и универсальных нейрометаболических изменений при неврологической патологии. Автором предложен комплексный биохимический индекс на основе шести показателей и сформирована концепция двухуровневой биохимической модели,

			объединяющей клеточные и плазменные характеристики окислительного и нейровоспалительного ответа. Вместе с тем новизна заключается преимущественно в интеграции показателей, дизайне их сравнительной оценки и полученных закономерностях, поскольку сами исследуемые биомаркеры и используемые психометрические шкалы ранее известны.
		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 основаны на результатах собственного исследования и характеризуют клинико–биохимические особенности пациентов с неврологическими последствиями COVID–19. Установлены особенности объективного неврологического статуса и психометрических характеристик, выявлены комплексные различия по HIF–1α, МДА и GSH, а также установлена ассоциация комплексного биохимического индекса с наличием неврологической патологии.
		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%).	В работе предложены авторские решения по комплексной оценке пациентов, включающие сочетание стандартизированного неврологического обследования, психометрических шкал и расширенного биохимического исследования. На этой основе разработан двухэтапный алгоритм обследования, предусматривающий первичный клинико–психометрический скрининг и последующее биохимическое исследование при наличии показаний. Автором получены свидетельства о регистрации объектов авторского права, а модель комплексной оценки внедрена в деятельность клинической организации.
6.	Обоснованность основных выводов	**Все основные выводы основаны**/не основаны **на весомых с научной точки зрения доказательствах** либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	В исследование включено 120 участников в возрасте 18-59 лет, распределенных на четыре равные группы по 30 человек в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе и неврологических нарушений. Расчет минимальной выборки выполнен с учетом мощности 80%, а фактическая численность превысила рассчитанный минимальный объем. Статистическая обработка проводилась в R 4.2.1 и включала проверку нормальности распределения, критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, поправку Бонферрони, ANOVA, корреляционный и многомерный анализ. Основные выводы в целом соответствуют полученным

			данным, хотя диагностические характеристики предложенного комплексного индекса следует интерпретировать с учетом его умеренной чувствительности и специфичности.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие 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;**	**Положение 1:** доказано результатами четырехгруппового сравнительного исследования с использованием стандартного неврологического осмотра и валидированных психометрических шкал. Установлены статистически значимые различия частоты и выраженности неврологических, тревожно–депрессивных и вегетативных нарушений. Положение не является тривиальным, обладает научной новизной за счет разграничения эффектов перенесенной COVID-19 и наличия неврологической симптоматики, имеет широкий потенциал клинического применения и отражено в публикациях автора. **Положение 2:** доказано результатами комплексного биохимического и многомерного статистического анализа. MANOVA по HIF–1α, МДА и GSH подтвердила значимые межгрупповые различия, что позволило выявить преимущественно универсальный характер плазменного окислительного ответа при неврологической патологии. Положение не является тривиальным, является новым, имеет широкий научный и потенциальный клинический уровень применения и подтверждено публикациями автора. **Положение 3:** доказано статистически значимой ассоциацией комплексного биохимического индекса ≥3 с наличием неврологических нарушений – OR=2,59, 95% ДИ 1,17–5,83, p=0,011. Положение не является тривиальным и является новым, поскольку автором предложен интегральный способ оценки шести биохимических маркеров. Уровень применения оценивается как средний, поскольку при чувствительности 63,8% и специфичности 59,7% индекс целесообразно рассматривать как дополнительный диагностический инструмент, требующий дальнейшей внешней валидации. Результаты отражены в публикациях по теме диссертации.

		2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: **1) да;** 2) нет.	Методология исследования соответствует цели и задачам работы. Четырехгрупповой факторный дизайн позволяет одновременно оценивать влияние двух факторов – перенесенной коронавирусной инфекции и наличия неврологических нарушений. Клинические, психометрические и лабораторные методы описаны достаточно подробно, критерии формирования групп определены, объем выборки обоснован.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: **1) да;** 2) нет.	В исследовании использованы стандартизированный неврологический осмотр, валидированные психометрические шкалы BDI, HADS и COMPASS–31, лабораторное определение комплекса биохимических маркеров, включая иммуноферментные методы, а также современные методы статистической обработки в среде R. Применены непараметрические и параметрические методы, корреляционный анализ, поправка на множественные сравнения и MANOVA.
		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): **1) да;** 2) нет.	Основные выявленные закономерности подтверждены результатами собственного клинико–лабораторного исследования. Статистически значимые комплексные межгрупповые различия по HIF–1α, МДА и GSH подтверждены MANOVA – Wilks’ λ=0,802, F=2,486, p=0,0099. Вместе с тем автор корректно показывает, что после поправки Бонферрони значимые попарные различия по этим показателям установлены преимущественно между группой неврологических пациентов без COVID–19 и здоровым контролем.
		8.4 Важные утверждения **подтверждены** / частично	Теоретические положения о постковидном синдроме, неврологических последствиях SARS–CoV–2, окислительном и

		подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	карбонильном стрессе, редокс–дисбалансе и нейровоспалении подкреплены профильной международной литературой. Наряду с фундаментальными источниками автор использует современные публикации 2023–2025 годов, что обеспечивает актуальность научного контекста исследования.
		8.5 Использованные источники литературы **<u>достаточны</u>**/не достаточны для литературного обзора.	Библиографический список включает 150 источников на русском и английском языках. Литературный обзор охватывает патогенез и клинические проявления COVID–19, постковидный синдром, психометрические методы оценки и биохимические маркеры окислительного стресса, что соответствует тематике и задачам диссертационной работы.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: **<u>1) да;</u>** 2) нет.	Теоретическое значение работы заключается в развитии представлений о механизмах неврологических последствий COVID–19 и соотношении COVID–специфических и универсальных нейрометаболических изменений. Полученные результаты свидетельствуют, что плазменные изменения HIF–1α, МДА и GSH в значительной степени отражают общий паттерн окислительного и нейровоспалительного ответа при неврологической патологии. На этой основе автором предложена двухуровневая модель, разграничивающая клеточную и системную составляющие патологического процесса.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: **<u>1) да;</u>** 2) нет.	Практическая значимость определяется возможностью применения комплексной клинико–психометрической оценки пациентов после COVID–19 и предложенного двухэтапного алгоритма обследования. Модель комплексной оценки с использованием BDI, HADS и COMPASS–31 внедрена в лечебный процесс ТОО «Нейроцентр профессора М.А. Григолашвили». При этом биохимический компонент алгоритма следует рассматривать как перспективный дополнительный инструмент, требующий дальнейшей проспективной и внешней валидации до его широкого внедрения.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: **<u>1) полностью новые;</u>** 2) частично новые (новыми	Практические предложения основаны на авторской интеграции клинического неврологического обследования, психометрических инструментов и комплекса биохимических показателей в единый последовательный алгоритм. Новизна заключается прежде всего в структуре предложенного подхода и алгоритме принятия решения о

		являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	необходимости расширенного биохимического обследования. При этом сами психометрические шкалы и лабораторные маркеры являются известными, поэтому новизну следует относить к их интеграции и способу применения, а не к отдельным компонентам.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: **1) высокое;** 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация изложена в научном стиле, имеет последовательную структуру и в целом соответствует требованиям к оформлению диссертационных исследований. Работа изложена на 109 страницах основной части, содержит 18 таблиц, 13 рисунков и 6 приложений, библиографический список включает 150 источников. Табличные и графические материалы позволяют проследить основные результаты исследования. Вместе с тем текст требует заключительной редакторской и терминологической вычитки.
11.	Замечания к диссертации	**Существенных замечаний к структуре, содержанию и методическому уровню диссертационной работы не имеется**	
12.	Научный уровень статей, тезисов и методических материалов, опубликованных по теме диссертации.	По теме диссертационной работы опубликовано 4 научные работы, в том числе одна статья в международном рецензируемом журнале, индексируемом Scopus и Web of Science (ESCI), CiteScore 1,8, 30–й процентиль, Q3 в категории «Неврология (клиническая)», и три статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования. Публикации охватывают неврологические проявления COVID–19, тревожно–депрессивные расстройства и взаимосвязь окислительного стресса с неврологическими нарушениями. Библиографический список диссертации содержит соответствующие четыре публикации автора. Получены также два свидетельства о регистрации объектов авторского права. **Уровень публикационной апробации в целом соответствует характеру и объему диссертационного исследования.**	
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Диссертационная работа Кульбаевой Зейне Дархановны «Оценка клинико–биохимических изменений у пациентов с неврологическими последствиями COVID–19» представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование, посвященное актуальной проблеме клинической неврологии и постинфекционных состояний. В работе получены новые данные о клинических, психометрических и биохимических особенностях неврологических нарушений в отдаленном периоде после COVID–19, проведено разграничение COVID–ассоциированных и универсальных нейрометаболических изменений, предложен комплексный биохимический индекс и сформирован алгоритм комплексной оценки пациентов. Цель исследования достигнута, поставленные задачи решены, основные выводы в целом подтверждаются полученными результатами. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности полученных результатов, теоретической и практической **значимости диссертационная работа соответствует требованиям,**	

		предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор – Кульбаева Зейне Дархановна – заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10100 «Медицина».

Официальный рецензент:
Контрактный служащий по проекту
«Модификация информационной системы
“Система управления ресурсами”»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
Советник Министра здравоохранения
Республики Казахстан по науке, доктор медицинских наук В.В. Койков