

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

**Оспановой Марии Дауренбековны на тему «Комплексная оценка метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией»
по специальности «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 грантового проекта, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному ВНТК при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан «Наука о жизни и здоровье». Исследование проведено в рамках грантового проекта ИРН АР14871767 «Разработка инновационных молекулярных технологий диагностики и оценки эффективности лечения легочной артериальной гипертензии у детей дошкольного возраста»
2.	Важность для науки	Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта.	Значимость диссертационного исследования определяется проблемой недостаточного интегрирования в клиническую практику диагностики и терапии детей с врожденными пороками сердца (ВПС) и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) биохимических

			и молекулярных маркеров патогенеза и прогрессировании легочной сосудистой патологии. Результаты исследования позволяют выявить потенциальные биомаркеры метаболизма серотонина, у детей с ЛАГ для ранней диагностики, объективного прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности хирургической операции. Полученные данные имеют как теоретическое, так и практическое значение для медицины, в особенности для совершенствования диагностики, проведения мониторинга и повышения точности прогнозирования течения ЛАГ, развившейся у детей на фоне ВПС.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: высокий	Диссертантом детально изучены научные источники, разработан план исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения пациентов, а также проведен сбор клинического материала и оформление медицинской документации по теме диссертации. На этапах исследования проведен набор клинического материала, статистическая обработка полученных данных, а также дальнейший анализ результатов, формулировка выводов и оформление текста диссертационной работы.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована	На сегодняшний день, несмотря на значительный прогресс в хирургической коррекции анатомического дефекта при ВПС у детей, у определенной части пациентов регистрируются признаки легочной гипертензии, наиболее тяжелого осложнения, обусловленные ремоделированием легочных сосудов и связанные с изменениями в серотонинергической системы. В связи с этим внимание многих исследователей направлено на поиск патогенетически значимых маркеров индикаторов, способных объективно отражать динамику заболевания и служить критерием эффективности терапии. С этих позиций актуальность работы, заключающейся в комплексной оценке метаболизма серотонина инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у детей с ВПС осложненной ЛАГ, вполне обоснована.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Диссертационная работа представляет собой завершенный труд, содержание которого отражает процесс научного поиска. Все части и

	1) отражает	основные положения работы связаны друг с другом логической последовательностью. Результаты собственных исследований изложены стройно, они базируются на данных, полученных в ходе проведенных исследований. Выводы обоснованы и следуют из поставленных целей и задач.
	4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют	Цель и задачи полностью соответствуют теме диссертации. Докторантом поставлена цель провести комплексную оценку метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией. Для выполнения поставленной цели определены конкретные задачи исследования: 1. Исследовать состояние серотонинергической системы у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией, по показателям метаболизма, транспорта и рецепции серотонина в плазме крови, тромбоцитарном пуле и моче. 2. Оценить уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме и тромбоцитах и проанализировать его взаимосвязь с параметрами серотонинергической системы и клинко-инструментальными характеристиками пациентов. 3. Сформировать интегральные диагностические индексы на основе исследуемых биохимических и молекулярных показателей и оценить их взаимосвязь с клинко-инструментальными параметрами для определения диагностической и прогностической значимости данных индексов. 4. Оценить взаимосвязь интегральных индексов с клинко-инструментальными параметрами и определить прогностическую значимость данных индексов.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны	Все разделы и положения диссертации характеризуются внутренним единством и логически взаимосвязаны. Диссертационная работа характеризуется последовательностью, обоснованным выбором материала и методов исследования и статистических инструментов для анализа результатов. Полученные результаты и

			выводы диссертационного исследования соответствуют поставленным задачам. 4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми	В диссертационной работе имеется критический анализ литературных данных и полученных собственных результатов исследования. Приведены научно обоснованные и достоверные результаты, полученные на основе статистического анализа. На основании полученных результатов и проведенного анализа, автором был разработаны объекты авторского права: «Перспективы использования инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в молекулярных технологиях диагностики и лечения легочной гипертензии у детей» №55841 от 17.03.2025 г. «Использование 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) как способа ранней диагностики и прогнозирования легочной гипертензии у детей» №66780 от 27.01.2026 г. Внедрена в учебный и клинический процесс монография «Биомаркеры артериальной легочной гипертензии в детском возрасте: молекулярные аспекты, прогностическая значимость» Основные результаты диссертационного исследования обладают достаточной степенью научной новизны: 1. Впервые проведено комплексное изучение динамики метаболизма серотонина и его метаболита 5 ГИУК в плазме и моче у детей раннего возраста с ВПС, осложненными ЛАГ, до и после операции, которые демонстрируют глубокие изменения концентрации этих веществ и отражают патофизиологические процессы сосудистого русла легких. 2. Впервые получены данные, устанавливающие прямую взаимосвязь между уровнем серотонина в плазме, и его транспортной активностью, опосредованной тромбоцитами, при этом прослежена четкая динамика этих показателей при выполненного хирургического вмешательства. 3. Заполнен пробел недостаточного изучения роли ИФР-1 в регуляции сосудистого тонуса и ремоделирования при ЛАГ, что

		позволяет рассматривать этот субстрат в качестве дополнительного значимого маркера ремоделирования сосудистой стенки у этой сложной категории больных. 4. Впервые осуществлен и сравнительный анализ динамики ИФР-1 во взаимосвязи с показателями серотонинового обмена, который не просто констатирует параллелизм изменений, но и выявляет ранее неизвестные патогенетические звенья, ответственные за прогрессирование ЛАГ даже после успешно проведенного хирургического лечения. В целом, впервые представленное обобщенное исследование, охватывающее ключевые звенья обмена серотонина и прослеживающее их в динамике как до, так и после оперативной коррекции порока в совокупности существенно расширяют существующие представления о метаболических аспектах сосудистого ремоделирования, а также открывают дополнительные возможности для оценки эффективности выполненного хирургического вмешательства.
	5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые	Выводы, полученные в результате проведенного исследования, представлены логично и являются полностью новыми. 1. Установлена диагностическая ценность в оценке нарушений метаболизма при ЛАГ интегральных индексов: 5-ГИУК тромбоциты/плазма, SERT/серотонин и особенно ИФР-1 плазма/тромбоциты ($AUC=0,929$; чувствительность 95%, специфичность 86%), отражающие межкомпарментное перераспределение изучаемых биомаркеров. 2. Установленные корреляционные взаимосвязи между биомаркерами серотонинергической системы, интегральными индексами и гемодинамическими показателями отражают их патофизиологию при ЛАГ. Так, уровень ИФР-1 в плазме крови и индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты 84 демонстрировали обратную корреляцию с расчетным систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,44$ и $r=-0,65$ соответственно; $p \leq 0,05$), что указывает на связь дефицита и перераспределения ИФР-1 с нарастанием легочной гипертензии.

			3. Выявлена разнонаправленная корреляция метаболита с гемодинамическими параметрами: концентрация 5-ГИУК в плазме крови обратно коррелировала с расчетным систолическим давлением в легочной артерии ($r=-0,42$; $p\leq 0,05$), тогда как уровень 5-ГИУК в моче и интегральные индексы 5-ГИУК плазма/моча и 5-ГИУК тромбоциты/плазма имели прямую корреляцию с данным показателем ($r=0,49$; $r=0,52$ и $r=0,49$ соответственно; $p\leq 0,05$), что отражает усиление катаболизма серотонина и нарушение баланса между биологическими средами при прогрессировании ЛАГ. 4. По данным ROC-анализа наибольшей диагностической точностью в выявлении степени сосудистого ремоделирования при ЛАГ обладали уровень 5-ГИУК в моче ($AUC=0,871$), концентрация ИФР-1 в плазме крови ($AUC=0,781$) и индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты ($AUC=0,929$).
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) полностью новые	На основе изученных данных предложены конкретные биохимические маркеры (5-ГИУК, ИФР-1) и диагностические алгоритмы, отражающие степень выраженности ЛАГ при ВПС, эффективность коррекции порока. Представляется возможность контролировать состояние пациента после операции и своевременно диагностировать случаи персистенции легочной гипертензии, что представляет новизну исследования и подтверждает значимость представленных результатов. Имеются Акты внедрения результатов работы к клиническую практику кардиохирургического отделения КГП «Многопрофильная больница №2 г. Караганды» и кафедры педиатрии и неонатологии НАО «КМУ» (№55841 от 17.03.2025, №66780 от 27.01.2026 г.)
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений	Полученные результаты диссертационного исследования основаны на проспективном когортном анализе клинических групп (46 пациентов с ЛАГ, 32 из них обследованы повторно после операции и 24 в контрольной группе). Обоснованность представленных выводов подтверждается корректно сформулированными задачами, адекватной методологией

		подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	исследования, включающий глубокий разноплановый уровень статистического анализа с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 26.0), которые позволили получить валидные результаты. Полученные выводы апробированы и внедрены в практику, что подтверждается серией охранных документов и актов внедрения.
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;	1. Нарушения серотонинергической регуляции при ЛАГ у детей с ВПС характеризуются снижением серотонина внутритромбоцитарного депонирования при тенденции к повышению циркулирующих уровней (более чем в 3 раза относительно контроля) на фоне отсутствия различий в концентрации мембранного переносчика SERT. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 2) средний; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2. Выявлен дисбаланс катаболизма и выведения, 5-ГИУК при ЛАГ при ВПС, что проявляется снижением в плазме крови (в 1,4 раза) при одновременном повышении ее экскреции с мочой (в 6,6 раза). 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да;

	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.	7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 3.ЛАГ у детей с ВПС ассоциируется со снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме крови (в 1,9 раза) при отсутствии статистически значимых изменений его внутритромбоцитарного содержания, что указывает на преимущественную роль системного пула факторов роста в патогенезе данного заболевания. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 4. Формирование интегральных диагностических индексов 5-ГИУК тромбоциты/плазма (повышен в 1,5 раза), SERT/серотонин (повышен в 1,6 раза) и ИФР-1 плазма/тромбоциты (снижен в 14,9 раза) по сравнению с контролем, позволяет количественно оценить межкомпаратментное перераспределение метаболитов и факторов роста при ЛАГ у детей с ВПС. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да;
--	---	--

			7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 5. Высокой чувствительностью и специфичностью по данным ROC-анализа обладает связь интегральных индексов (5-ГИУК в моче (AUC=0,871), концентрация ИФР-1 в плазме крови (AUC=0,781) и индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты (AUC=0,929)) с гемодинамическими показателями степени сосудистого ремоделирования. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 1) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных	Выбранная автором методология достаточно обоснована и подробно описана в самой диссертации. Диссертационная работа проведена с использованием соответствующего дизайна для каждой задачи с применением критериев включения, исключения и статистического анализа результатов. Лабораторные методы исследования метаболизма серотонина в биологических материалах и инструментальные методы исследования (эхокардиография) также очень подробно описаны и подобраны концептуально. Результаты диссертационной работы получены с использованием современных научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий.

	методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да;	Полученные данные лабораторно-инструментальных исследований представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й;75-й процентиля]. Во всех видах анализа статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При выявлении значимых различий ($p < 0,05$ для сравнения групп применялся U-критерий Манна-Уитни, а для оценки различий парный тест Уилкоксона, для оценки взаимосвязи-коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Диагностическая эффективность изучаемых биомаркеров оценивалась с помощью анализа операционных характеристик (ROC анализ) с расчетом площади под кривой (AUC), оптимальной точки отсечения, чувствительности и специфичности. Все виды статанализа проводились с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 26.0).
	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;	Диссертация носит прикладной характер, с четкой практической направленностью на совершенствование тактики лечения детей с ЛАГ при ВПС. Для углубления в патогенетические механизмы легочной гипертензии автором предварительно на монокроталиновой модели изучена ключевая роль серотонинергической системы в запуске и прогрессировании сосудистых изменений в организме животных. Эти экспериментальные данные послужили естественной основой для перехода в клинику и сопоставления выявленных патофизиологических закономерностей с реальными клинико-биохимическими, инструментальными характеристиками детского организма, с целью улучшения диагностики, мониторинга и терапии ЛАГ при ВПС. Основные положения диссертационной работы, выводы, выявленные закономерности и взаимосвязи основаны на результатах клинико-лабораторных обследований и доказаны в условиях научного исследования.

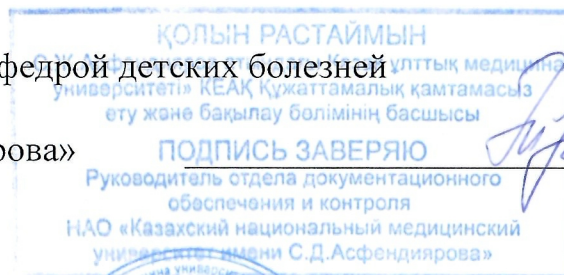
		8.4 Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную иностранную научную литературу, глубиной не более 7 лет.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны для литературного обзора.	В списке использованных источников содержится 113 позиций только англоязычной литературы. В исследовательской работе проведен критический анализ состояния проблемы ЛАГ при ВПС у детей и роли биологических метаболизма серотонина и ИФР в развитии сосудистых изменений и прогрессировании легочной гипертензии.
		9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да	Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнений, результаты в целом расширили представление о молекулярных основах заболевания, роли серотонинергической системы и факторов роста, приблизив нас к пониманию факторов, определяющих вариабельность его клинического течения.
9	Принцип практической ценности	9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да	Диссертационная работа Оспановой Марии содержит практическую направленность с перспективой улучшения качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с ВПС, позволит снизить риск развития остаточной легочной гипертензии, повысив эффективность хирургического лечения этой тяжелой категории больных. Возможные области применения: педиатрия, неонатология, кардиохирургия.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые	Практические рекомендации, предложенные автором являются абсолютно новыми и позволяют у детей с ВПС своевременно выявлять формирующуюся вторичную легочную гипертензию и проводить мероприятия, направленные на профилактику ее дальнейшего прогрессирования.

10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое Диссертация состоит из традиционных разделов, имеет четкую структуру, правильно оформлен, изложен в логической последовательности, с использованием авторитетных источников и документированы статистическими данными. Основной текст диссертации занимает 94 страницы и включает 28 таблиц, а также 12 иллюстраций. Материалы диссертации представлены на достаточно высоком уровне, стилистически грамотно, лаконично, убедительным научным медицинским языком.
11.	Замечания к диссертации	Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые вопросы: 1. Какой возраст больных превалировал в основной группе пациентов, учитывая, что в основном исследовались дети с ДМПП и ДМЖП? 2. Как конкретно на практике врачам использовать биомаркеры ИФП-1, 5-ГИУК в ранней диагностике, лечении и прогнозировании ЛАК у детей с ВПС?
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)	
13.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Подводя итог рецензирования диссертации Оспановой Марии Дауренбековны на тему «Комплексная оценка метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100 - Медицина», следует заключить, что данное исследование является законченной диссертационной работой. В ней содержится новое решение научной задачи, имеющей прикладное значение для своевременной диагностики, лечения и прогнозирования легочной артериальной гипертензии у детей врожденными пороками сердца. Диссертация соответствует критериям и требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10100 - Медицина и ее автор заслуживает ходатайство перед Комитетом для присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) или доктора по профилю.

Официальный рецензент:

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней
им. проф. Н.А. Барлыбаевой
НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова»



Ташенова Г.Т.

Заверяю

Руководитель управления по учету персонала
НАО «КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова»



Сапакова М.М.