

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 направлением развития науки и/или государственным программам	1. 1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: <u>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному <u>Высшей научно-технической комиссией при Правительстве</u>	Диссертационное исследование выполнено в рамках грантового проекта ИРН AP14871767 «Разработка инновационных молекулярных технологий диагностики и оценки эффективности лечения легочной артериальной гипертензии у детей дошкольного возраста», в котором диссертант выступала ответственным исполнителем. Проведенное исследование полностью соответствует и направую реализует положения приоритетной области науки «Наука о жизни и здоровье», детерминированной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.

Республики Казахстан (указать направление).		
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не раскрыта</u>. Представленная диссертация вносит существенный вклад в науку, поскольку в ней впервые реализован комплексный подход к оценке метаболизма серотонина и инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легкой гипертензией, в динамике до и после хирургической коррекции. Важность работы раскрыта автором полно и убедительно. Предложенная панель биомаркеров открывает новые возможности для мониторинга и прогноза.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет. Уровень самостоятельности диссертанта высокий. Автором лично выполнены все ключевые этапы работы: анализ литературы, разработка дизайна и плана исследования, формирование клинических групп, сбор первичного материала, лабораторные исследования, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и подготовка текста диссертации.

4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: <u>1) обоснована.</u> 2) частично обоснована, 3) не обоснована. 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: <u>1) отражает.</u> 2) частично отражает, 3) не отражает. 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: <u>1) соответствуют.</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют. 4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: <u>1) полностью взаимосвязаны.</u> 2) взаимосвязь частичная, 3) взаимосвязь отсутствует. 4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы)
		Диссертант убедительно показал, что легочная артериальная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца остается прогностически неблагоприятным осложнением, а существующие клинико-инструментальные методы не позволяют в полной мере оценивать динамику процесса и эффективность хирургической коррекции. Именно поэтому поиск и валидация новых биомаркеров (серотонин, его метаболит, инсулиноподобный фактор роста-1) являются актуальной и своевременной задачей. Структура работы, включая обзор литературы, дизайн исследования, результаты собственных наблюдений и выводы, полностью соответствует заявленной теме, посвященной комплексной оценке метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией. Сформулированная цель и конкретизирующие её задачи напрямую вытекают из темы и полностью направлены на её раскрытие. Изложение материала подчинено единой логике: от обоснования актуальности и постановки цели через описание дизайна и методов к последовательному представлению собственных результатов, обоснованию и выводам, что обеспечивает целостность восприятия работы В работе проведено сопоставление полученных данных с результатами предшествующих исследований, выявлены

	аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. <u>1) критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	противоречия и пробелы в существующих знаниях, на основании чего аргументирована целесообразность предложенных автором комплексных подходов к оценке метаболизма серотонина и ИФР-1.
5. Принципы научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). 5.2 Выводы диссертации являются новыми? <u>1) полностью новые;</u> 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.	Впервые проведено комплексное динамическое исследование метаболизма серотонина, его метаболита 5-ГИУК и инсулиноподобного фактора роста-1 в разных биологических средах (плазма, тромбоциты, моча) у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией, до и после хирургической коррекции. Предложенные интегральные индексы ранее не описывались. Каждый из шести выводов основан на оригинальных данных, полученных автором, и не повторяет известные литературные положения. Выводы отражают впервые установленные закономерности перераспределения метаболитов между компартментами и их связь с клинико-гемодинамическими параметрами. Предложенные диагностические подходы с использованием концентрации 5-ГИУК в моче и интегральных индексов (ИФР-1 плазма/тромбоциты и др.) являются новыми для детской кардиологии. Их обоснованность подтверждена результатами

	1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	статистического анализа, включая ROC-кривые с высокой площадью под кривой.
6. Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (кваликатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Все основные выводы диссертации основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы. Каждое положение вытекает из репрезентативного фактического материала, обработанного адекватными статистическими методами, и согласуется с результатами собственных наблюдений автора, что подтверждает их достоверность.

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?	Положение 1 - Нарушения серотонинергической регуляции при легкой артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца характеризуются изменением распределения серотонина, проявляющимся снижением его внутригемобилитарного депонирования при тенденции к повышению циркулирующих уровней (более чем в 3 раза относительно контроля) на фоне отсутствия устойчивых межгрупповых различий в концентрации мембранного переносчика SERT. Данные особенности отражают дисрегуляцию процессов депонирования и транспорта серотонина как одного из патофизиологических механизмов данного заболевания. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) нет; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно. 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;
		Положение 2 - Метаболизм серотонина при легкой артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца характеризуется изменением баланса его катаболизма и выведения, что проявляется снижением концентрации 5-гидроксинисалукусной кислоты (5-ГИУК) в плазме крови (в 1,4 раза) при одновременном повышении ее экскреции с мочой (в 6,6 раза). Выявленные особенности свидетельствуют о

1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	дисбаланс между циркулирующим и метаблическими звеньями серотонинергической системы. 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 3) широкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;
Положение 3 - Легочная артериальная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца ассоциируется со снижением уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в плазме крови (в 1,9 раза) при отсутствии статистически значимых изменений его внутримитохондриального 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? 2) нет; 7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 2) средний; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;	Положение 4 - Формирование интегральных диагностических индексов на основе показателей серотонинергической системы и ИФР-1, таких как 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) у пациентов по сравнению с контролем, позволяет количественно охарактеризовать межкомпарментное перераспределение метаболитов и факторов роста при легкой артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца.

7.1 Доказано ли положение?

1) доказано;

7.2 Является ли тривиальным?

2) нет;

7.3 Является ли новым?

1) да;

7.4 Уровень для применения:

2) средний;

4) в текущей формулировке проверить уровень применения положению невозможно.

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

Положение 5 - Оценка взаимосвязи полученных интервальных индексов с клинико-инструментальными параметрами позволяет определить их высокую диагностическую и прогностическую значимость при легкой артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца, что подтверждается наличием сильных корреляций с гемодинамическими показателями и высокой чувствительностью и специфичностью по данным ROC-анализа.

7.1 Доказано ли положение?

1) доказано;

7.2 Является ли тривиальным?

2) нет;

7.3 Является ли новым?

1) да;

7.4 Уровень для применения:

		3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положений невозможно. 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: <u>1) да;</u> 2) нет.	Выбран проспективный продольный дизайн исследования, который позволяет оценить динамику биомаркеров в одной когорте пациентов до и после хирургической коррекции, что соответствует цели работы. Критерии включения и исключения, описание групп (включая контрольную), методы забора биологического материала (плазма, тромбоциты, моча) и лабораторные протоколы изложены подробно и воспроизводимо.
	8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: <u>1) да;</u> 2) нет.	В работе использованы иммуноферментный анализ (ИФА) для определения концентрации серотонина, 5-ГИУК, SEPT и ИФР-1, а также стандартные биохимические методы. Статистическая обработка выполнена в пакете IBM SPSS Statistics 26.0 с применением непараметрических критериев (Манна-Уитни, Вилкоксона), корреляционного анализа по Спирмену и РОС-анализа, что соответствует современному уровню обработки научных данных.
	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	Все выводы основаны на результатах лабораторного анализа биологических образцов пациентов и контрольной группы. Выявленные закономерности (например, перераспределение серотонина между плазмой и тромбоцитами, изменение экскреции 5-ГИУК с мочой, снижение ИФР-1 в плазме) подтверждены статистически значимыми различиями и корреляционными связями с гемодинамическими параметрами.

	эксперимента): 1) <u>да</u>. 2) нет.	
	8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично <u>подтверждены</u>/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Каждое ключевое положение работы (частота ВПС и ЛАГ, патогенетическая роль серотонина и ИФР-1 в сосудистом ремоделировании, существующие пробелы в динамической оценке биомаркеров) подкреплено ссылками на работы отечественных и зарубежных авторов последних лет, включая публикации в рецензируемых журналах. Литературный обзор охватывает 113 источников, что свидетельствует о глубокой проработке темы.
	8.5 Использованные источники литературы <u>достаточно</u>/не достаточно для литературного обзора.	Список литературы включает 113 наименований, в том числе актуальные работы отечественных и зарубежных авторов, публикации в высокорейтинговых журналах, индексиремых в базах Scopus и Web of Science. Объем и содержание библиографии полностью охватывают исследуемую проблему, позволяют обосновать актуальность и корректно сопоставить полученные результаты с данными других исследователей.
9 Принципы практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>. 2) нет. 9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Выявленные закономерности перераспределения серотонина и ИФР-1 между биологическими компартментами, а также предложенные интегральные индексы расширяют фундаментальные представления о патогенезе легочной артериальной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. Определенные в работе биомаркеры (концентрация 5-IT1УК в моче, уровень ИФР-1 в плазме, интегральные индексы) могут быть использованы для мониторинга пациентов до и после хирургической коррекции, оценки эффективности лечения и прогнозирования персистирования легочной гипертензии. Результаты уже внедрены в учебный процесс Карагандинского

		1) да. 2) нет.	медицинского университета. Также предложен диагностический алгоритм на основании полученных данных.
	9.3 Предложения для практики являются новыми: <u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложенные диагностические подходы с использованием 5-ПЛУК и ИФР-1 в качестве дополнительных маркеров, а также интегральные индексы ранее не описывались для данной категории пациентов. Получены два свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.	
10.	Качество написания и оформления 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Текст диссертации изложен логично, профессиональным научным языком, соответствует принятым стандартам оформления. Разделы структурированы, таблицы и рисунки наглядны и информативны. Стиль изложения способствует адекватному восприятию материала.	
11.	Замечания к диссертации	Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, существенных замечаний по содержанию, структуре и оформлению не имеется.	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи)	Опубликованные работы (2 - в рецензируемых журналах КОКШ, 3 - в изданиях Scopus) полностью соответствуют теме диссертации, отличаются научной новизной и достоверностью полученных результатов. Все публикации прошли независимое рецензирование.	

докторанта по теме исследования)	
13. Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	Рецензируемая диссертация Остановой Марии Дауренбековны на тему «Комплексная оценка метаболизма серотонина у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легкой гипертензией», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D10100-Медицина», является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой. По уровню новизны, обоснованности выводов и практической значимости диссертации полностью соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание степени доктора философии (PhD). Автор заслуживает ходатайства перед Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и образования МНВО РК о присуждении искомой степени.

Официальный рецензент:

Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник
 ЧУ National Laboratory Astana «Назарбаев Университет»

