ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Шаяхметовой Елены Валерьевны на тему «Диагностическое значение изменения метаболитов плазмы крови при острых цереброваскулярных заболеваниях», 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 современным приоритетам биомедицинской науки, персонализированной и трансляционной медицины, направленным на разработку объективных методов ранней диагностики социально значимых заболеваний. Острые цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих причин смертности и стойкой инвалидизации, а сокращение времени до верификации диагноза имеет непосредственное значение для своевременного проведения реперфузионной терапии и выбора тактики лечения. Работа выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по проекту AP23490807 «Изучение эффективности использования биомаркеров сыворотки крови и транскраниальной допплерографии в ранней диагностике острых цереброваскулярных заболеваний» (2024-2026 гг.). Таким образом, диссертация имеет четкую связь с финансируемой научной программой и решает конкретную клинико-диагностическую задачу.
2.	Важность для науки	Работа **вносит**/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность **хорошо раскрыта**/не раскрыта.	Научная значимость исследования определяется изучением таргетного аминокислотного профиля плазмы крови в ультраннем периоде ишемического инсульта, геморрагического инсульта и транзиторной ишемической атаки. Автор исследует не только межгрупповые различия, но и временную динамику метаболитов в

			двух точках – через 3-4,5 часа и через 12 часов от дебюта симптоматики, их связь с клиническими и лабораторными показателями, а также диагностическую информативность отдельных метаболитов и комбинированных моделей. Полученные данные расширяют представления о метаболическом ответе при различных формах острых цереброваскулярных заболеваний и создают основу для последующих исследований диагностических биомаркерных панелей.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: **1) высокий;** 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Диссертационная работа демонстрирует достаточный уровень самостоятельности соискателя. Автор участвовал во всех основных этапах исследования: формулировании цели, гипотезы и задач, разработке дизайна, анализе медицинской документации, формировании электронной базы данных, подготовке данных к статистической обработке, проведении статистического анализа, интерпретации результатов и подготовке публикаций. Логика представления материала, последовательность решения задач и связь результатов с итоговыми выводами свидетельствуют о сформированности у соискателя компетенций самостоятельного исследователя.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: **1) обоснована;** 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертационного исследования обоснована в достаточной степени. Острые цереброваскулярные заболевания остаются одной из ведущих причин смертности и стойкой инвалидизации, а эффективность лечения во многом определяется своевременной верификацией характера цереброваскулярного события в первые часы заболевания. Автор обоснованно акцентирует внимание на ограничениях существующих клинических и инструментальных методов в ультраннем периоде, особенно при ишемическом инсульте и транзиторной ишемической атаке, и аргументирует необходимость поиска дополнительных ранних биомаркеров. Выбор таргетного аминокислотного профиля плазмы крови как предмета исследования логично связан с современными представлениями о роли метаболических нарушений, нейровоспаления, эксайтотоксичности и эндотелиальной дисфункции в патогенезе острых

			цереброваскулярных заболеваний. Проблема исследования сформулирована убедительно, ее клиническая и научная значимость показана, а выбор направления исследования соответствует выявленному диагностическому дефициту.
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: **1) отражает;** 2) частично отражает; 3) не отражает.	Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. В работе последовательно исследованы изменения метаболитов плазмы крови при различных формах острых цереброваскулярных заболеваний, их временная динамика и диагностическая информативность, а также разработана клинико-лабораторная модель ранней диагностики ишемического инсульта.
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: **1) соответствуют;** 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют.	Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертации и логично направлены на изучение изменений аминокислотного профиля плазмы крови при острых цереброваскулярных заболеваниях, оценку их диагностической значимости и разработку клинико-лабораторной модели ранней диагностики. Поставленные задачи последовательно обеспечивают достижение заявленной цели исследования.
		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 и последовательно подчинены достижению поставленной цели. Обзор литературы формирует теоретическое обоснование роли метаболических нарушений при острых цереброваскулярных заболеваниях, раздел «Материалы и методы» описывает дизайн и инструменты исследования, а результаты последовательно раскрывают клинико-лабораторные особенности, динамику аминокислотного профиля, его диагностическую значимость и построение клинико-лабораторной модели. Итоговые выводы и положения, выносимые на защиту, непосредственно вытекают из полученных результатов и соответствуют задачам исследования.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: **1) критический анализ есть;**	Предложенные автором решения достаточно аргументированы и сопоставлены с имеющимися научными данными и традиционными диагностическими подходами. Автор не ограничивается описанием выявленных изменений аминокислотного профиля, а оценивает их диагностическую информативность, анализирует преимущества интеграции метаболомных показателей с клинико-лабораторными

		2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует.	данными и сопоставляет эффективность базовых и расширенных диагностических моделей. При этом обозначены ограничения разработанного подхода и необходимость дальнейшей внешней валидации модели, что свидетельствует о критической оценке полученных результатов.
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%).	Научные результаты и положения диссертации обладают достаточной степенью научной новизны. Автором установлены форма-специфические и временные особенности изменений аминокислотного профиля при ишемическом и геморрагическом инсульте и ТИА, определены наиболее информативные метаболические маркеры. Разработана и валидирована методика одновременного определения шести аминокислот методом ВЭЖХ-МС, а также предложена клинико-лабораторная модель ранней диагностики ишемического инсульта с интеграцией метаболомных показателей. Полученные результаты расширяют существующие представления о диагностической значимости метаболических изменений в раннем периоде ОЦВЗ.
		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 обладают научной новизной и непосредственно основаны на результатах собственного исследования. В них обобщены впервые установленные особенности аминокислотного профиля и его динамики при различных формах ОЦВЗ, определена диагностическая значимость отдельных метаболитов и показан дополнительный диагностический эффект их включения в клинико-лабораторные модели. Итоговым новым результатом является разработанная модель ранней диагностики ишемического инсульта с высокой диагностической точностью, объединяющая клинические, лабораторные и метаболомные показатели.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: **1) полностью новые;**	В диссертации предложены новые и обоснованные технологические решения, включающие разработку и валидацию методики одновременного таргетного определения шести аминокислот плазмы крови методом ВЭЖХ-МС, на которую получено свидетельство о регистрации авторского права. Разработанный аналитический подход интегрирован в клинико-лабораторную

		2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	модель ранней диагностики ишемического инсульта, что обеспечивает возможность комплексной оценки клинических, лабораторных и метаболомных показателей. Автором также определены перспективы дальнейшей технологической и внешней валидации предложенных решений для последующего клинического применения.
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).	Основные выводы непосредственно следуют из результатов исследования и подтверждаются статистическим анализом. В работу включено 297 участников: 122 пациента с ишемическим инсультом, 50 – с геморрагическим инсультом, 50 – с транзиторной ишемической атакой и 75 лиц контрольной группы. Минимально необходимая численность была рассчитана методом Kelsey в Epi Info при мощности 80% и двустороннем уровне значимости 95%. Статистический анализ включал проверку распределений, непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса с post hoc сравнением, Вилкоксона, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ, тест DeLong, логистическую регрессию и внутреннюю bootstrap-валидацию. Такой набор методов в целом соответствует структуре данных и поставленным диагностическим задачам. Выводы отражают конкретные количественные результаты и не выходят принципиально за пределы полученных данных.
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;	**Положение 1:** Установлено, что уже в первые 3-4,5 часа от дебюта ОЦВЗ концентрации валина ($p=0,007$), глутаминовой кислоты ($p<0,001$), фенилаланина ($p=0,0009$), аргинина ($p=0,016$) и триптофана ($p=0,002$) статистически значимо различаются между пациентами с ИИ, ГИ, ТИА и группой контроля, что свидетельствует о форма–специфическом характере раннего аминокислотного ответа. Через 12 часов межгрупповые различия сохраняются для валина, глутаминовой кислоты, фенилаланина и триптофана. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, широкий уровень применения, доказано в статье. **Положение 2:** Доказано, что динамика аминокислотного профиля в течение первых 12 часов после дебюта ОЦВЗ имеет форма–специфический характер: при ИИ отмечено снижение концентрации

		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.	валина и повышение аргинина и триптофана, при ТИА – повышение валина, фенилаланина и триптофана, при ГИ статистически значимое изменение выявлено для триптофана. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, широкий уровень применения, доказано в статье. **Положение 3:** Установлено, что включение метаболомных показателей в клинико–лабораторную модель статистически значимо повышает диагностическую эффективность верификации ИИ относительно группы контроля – AUC увеличивается с 0,734 до 0,803, чувствительность – с 63,1% до 77,0% при сопоставимой специфичности. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, широкий уровень применения, доказано в статье. **Положение 4:** Разработанная и валидированная клинико–лабораторная модель ранней диагностики ИИ, основанная на интеграции клинических, стандартных лабораторных и метаболомных показателей, обладает высокой диагностической точностью – AUC=0,940, чувствительность 89,3%, специфичность 89,7% – и позволяет количественно оценивать вероятность заболевания. Положение доказано, не является тривиальным, является новым, широкий уровень применения, доказано в статье.
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: **1) да;** 2) нет.	Выбор методологии исследования обоснован и соответствует поставленной цели и задачам. Дизайн исследования, критерии формирования групп, клинические, инструментальные и лабораторные методы, включая определение аминокислот методом ВЭЖХ–МС, описаны достаточно подробно. Примененные методы статистического анализа соответствуют характеру полученных данных и включают оценку межгрупповых различий, динамики показателей, ROC–анализ, логистическую регрессию и внутреннюю валидацию разработанной модели методом bootstrap.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных	Результаты диссертационной работы получены с применением современных методов научного исследования и обработки данных. Использованы ВЭЖХ–МС для таргетного определения

		методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: **1) да;** 2) нет.	аминокислот, современные методы статистического анализа, включая непараметрические критерии, корреляционный анализ, ROC–анализ, тест DeLong и многофакторную логистическую регрессию. Для оценки устойчивости разработанной диагностической модели проведена внутренняя валидация методом bootstrap с использованием специализированного программного обеспечения.
		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.	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности подтверждены результатами собственного клинико–лабораторного исследования. Автором статистически обоснованы форма–специфические и временные изменения аминокислотного профиля при различных формах ОЦВЗ, установлены взаимосвязи метаболических показателей с клиническими и лабораторными характеристиками заболевания. Разработанная клинико–лабораторная модель подтверждена результатами ROC–анализа и внутренней валидации, продемонстрировав высокую диагностическую точность.
		8.4 Важные утверждения **подтверждены** / частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Теоретические положения, интерпретация выявленных метаболических изменений и обсуждение их возможных патофизиологических механизмов в диссертации подкреплены ссылками на современные отечественные и зарубежные научные источники. Автор сопоставляет собственные результаты с опубликованными данными о метаболических нарушениях при ОЦВЗ, роли отдельных аминокислот и современных подходах к диагностике инсульта. Использованная литература в целом релевантна предмету исследования и обеспечивает достаточную научную аргументацию основных положений и выводов диссертационной работы.
		8.5 Использованные источники литературы **достаточны**/не достаточны для литературного обзора.	Литературный обзор опирается на достаточный объем профильных отечественных и зарубежных научных источников и охватывает основные аспекты темы исследования – современные представления об ОЦВЗ, метаболических нарушениях при инсульте, изменениях аминокислотного обмена, применении метаболомики и поиске

			биомаркеров для ранней диагностики. Представленная научная база позволяет обосновать актуальность исследования, сформировать его теоретические предпосылки и сопоставить полученные автором результаты с существующими данными. Тематика обзора соответствует современному направлению исследований метаболомных биомаркеров инсульта, активно представленному в актуальной научной литературе.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: **1) да;** 2) нет.	Диссертация имеет теоретическое значение, поскольку полученные результаты расширяют представления о метаболических изменениях, сопровождающих острые цереброваскулярные заболевания. Установлены форма–специфические и временные особенности аминокислотного профиля при ишемическом и геморрагическом инсульте и ТИА, показано значение времени от дебюта заболевания для интерпретации метаболических показателей. Выявленные закономерности дополняют представления о патобиохимических механизмах ОЦВЗ и формируют научную основу для дальнейшего изучения метаболомных биомаркеров цереброваскулярных заболеваний. Современные исследования также подтверждают значимость нарушений аминокислотного обмена и временной динамики метаболома при ишемическом инсульте.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: **1) да;** 2) нет.	Диссертация имеет практическое значение и перспективы применения полученных результатов в клинической практике. Разработанная клинико–лабораторная модель, объединяющая NIHSS, СОЭ, валин и аргинин, продемонстрировала высокую диагностическую точность ранней диагностики ишемического инсульта – AUC 0,940, чувствительность 89,3% и специфичность 89,7%. Полученные результаты могут стать основой для совершенствования алгоритмов ранней дифференциальной диагностики ОЦВЗ и разработки экспресс–диагностических подходов. Вместе с тем практическое внедрение модели требует последующей внешней и технологической валидации, что корректно обозначено автором диссертации. Перспективность такого направления подтверждается и

			современной научной литературой, однако необходимость дальнейшей валидации метаболомных диагностических моделей остается актуальной.
		9.3 Предложения для практики являются новыми: **1) полностью новые;** 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практического применения, сформулированные в диссертации, обладают достаточной степенью новизны и непосредственно основаны на результатах собственного исследования. Практическую ценность представляет предложенная интеграция клинических, стандартных лабораторных и метаболомных показателей в модель ранней диагностики ишемического инсульта, а также возможность использования выявленных аминокислотных маркеров в качестве основы для разработки экспресс–диагностических подходов. Новизна заключается прежде всего не в самом применении метаболомики при инсульте, которое уже представлено в мировой литературе, а в конкретном диагностическом подходе, составе показателей и их интеграции, разработанных и апробированных автором. При этом для широкого внедрения предложений в клиническую практику обоснованно требуется последующая внешняя и технологическая валидация.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: **1) высокое;** 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертация выполнена в академическом стиле, изложена последовательно, научный стиль в целом выдержан. Работа содержит 39 таблиц, 24 рисунка, 2 формулы и библиографический список из 180 источников. Табличный и графический материал информативен и помогает интерпретации результатов. Терминология соответствует профилю исследования.
11.	Замечания к диссертации	**Существенных замечаний к структуре, содержанию и методическому уровню диссертационной работы не имеется**	
12.	Научный уровень статей докторанта по теме исследования	По материалам диссертационного исследования опубликованы 2 научные статьи: одна – в издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО Республики Казахстан, одна – в международном рецензируемом журнале, индексируемом в Scopus (Q2, 91-й процентиль). Кроме того, получены 3 свидетельства о внесении сведений в Государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Результаты работы были представлены на международных и республиканских научно-практических конференциях и обсуждены на расширенном заседании Совета Института наук о жизни Карагандинского медицинского университета. **Уровень публикационной апробации соответствует характеру и объему диссертационного исследования.**	
13.	Решение официального	Диссертационная работа Шаяхметовой Елены Валерьевны «Диагностическое значение изменения метаболитов плазмы крови при острых цереброваскулярных заболеваниях» является завершенным	

	рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	самостоятельным научным исследованием, содержащим новые научные результаты, имеющие теоретическое и практическое значение. Цель и задачи исследования достигнуты, основные положения обоснованы полученными данными, результаты апробированы и опубликованы. По актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности результатов и практической значимости **диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD), а ее автор – Шаяхметова Елена Валерьевна – 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

ПЕРСОНАЛДЫ БАСҚАРУ ДЕПАРТАМЕНТІ