

Письменный отзыв официального рецензента

на диссертационную работу Шерьяздановой Динары Нурлановны на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности

БД110100 – Медицина

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направленным развитию 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) государственным бюджетом (указать название и номер проекта или программы) 2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы) 3) Диссертация соответствует приоритетному	Диссертационная работа выполнена на базе кафедры Внутренних болезней, института «Наука о жизни» НАО «Медицинский университет Караганды» в рамках научно-технической программы О.0769 «Разработка научных основ формирования профилактической среды в целях сохранения общественного здоровья» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (программно-целевое финансирование), реализованной в 2017–2019 гг.; № Государственной регистрации – 0117РК00018. Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденной Высшей научной комиссией при Правительстве Республики Казахстан – Наука о жизни и здоровье.

	<p>направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	
<p>2.</p> <p>Важность для науки</p>	<p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Диссертационная работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта и посвящена актуальной проблеме диагностики и прогнозирования развития кардиоваскулярных событий (КВС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и предиабетом, Автором установлено значительное снижение 1,5-ангидро-Д-сорбитола (1,5-АГ), что делает его полезным маркером углеводного обмена для пациентов с предиабетом и СД 2 типа. Определение уровня содержания 1,5-АГ при СД 2 типа и при предиабете, можно использовать как диагностический маркер для стратификации кардиоваскулярного риска среди пациентов с нарушением углеводного обмена. Диссертационная работа посвящена весьма актуальной проблеме - совершенствованию прогнозирования кардиоваскулярного риска среди пациентов с СД 2 типа и предиабета.</p>
<p>3.</p> <p>Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет 	<p>В ходе выполнения работы диссертант принимала активное участие на всех этапах организации исследования, набор клинического материала, проведение специальных лабораторных исследований. На современном уровне выполнена статистическая обработка материала,</p>

4.	<p>Принцип внутреннего единства</p>	<p>интерпретированы полученные результаты, сформулированы выводы и алгоритм диагностики и практические рекомендации.</p> <p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. <p>Варибельность гликемии (VG) по концентрации 1,5-ангидро-Д-сорбитол (1,5-AG). 1,5-AG рассматривается как полезный маркер для оценки краткосрочных колебаний гликемии благодаря способности отражать не только гликемический контроль, но и его экскурсию и может иметь клиническое значение для оценки эффективности лечения, отражая постпрандиальную гликемию при сахарном диабете.</p> <p>Диссертантом в исследовании было изучено содержание в плазме 1,5-AG у пациентов с СД 2 типа и у пациентов с предиабетом, как диагностического маркера для профилактические мероприятий с целью предупреждения развития кардиоваскулярных событий (КВС) у пациентов с СД 2 типа и у пациентов с предиабетом. Концентрация 1,5-AG у пациентов с СД 2 типа и предиабете и кардиоваскулярными событиями ниже, чем у пациентов без кардиоваскулярных событий (Me1=215,8, Q25:Q75 186,4;280,8; Me2=275,8, Q25;Q75 233,3;350,3, p<0,001). В модели развития кардиоваскулярных событий, скорректированной с учетом таких конфаундеров как пол, возраст, уровень глюкозы, гликозилированный гемоглобин, продемонстрировала увеличение шансов развития кардиоваскулярных событий с уменьшением концентрации 1,5-AG (скорректированное ОШ=3,217, 95% ДИ 2,576;4,132, p=0,023). Концентрация 1,5-AG показал высокую диагностическую значимость в развитии кардиоваскулярных событий.</p>
----	-------------------------------------	--

	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>На колебания глюкозы влияет не только инсулин, но и инкретиновые гормоны, которые демонстрируют потенциальный кардиопротекторный эффект у больных СД 2 типа. Для реализации эффектов инкретинов были разработаны новые классы сахароснижающих препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые продемонстрировали значительный успех в предотвращении фатальных кардиоваскулярных исходов при СД 2 типа. Автором обосновывается, что так же важным является снижение уровня ГПП-1 у пациентов СД 2 типа и предиабете, также показало значимое влияние на шанс развития КВС.</p> <p>Диссертация представляет собой завершённую научную работу, содержание которого отражает суть темы научного труда.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>Диссертантом сформулирована конкретная и четкая цель. Для выполнения поставленной цели определены задачи, для решения которых методологически правильно отобраны объекты исследования, применены современные информативные методы обследования и статистической обработки научного материала; проведен сравнительный анализ результатов.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p>	<p>В ходе выполнения диссертационной работы автором сформулированы логически вытекающие выводы, согласующиеся с целью и задачами исследования, которые определяют внутреннюю согласованность научной работы, и</p>

	<p>1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>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 собственное мнение, а цитаты других авторов</p>	<p>единство полученных результатов. Диссертация написана на русском языке лаконично и грамотно.</p> <p>Автором был проведен подробный анализ ранее выполненных научных исследований по использованию в диагностике СД 2 типа и предиабета 1,5-ангидро-Д-сорбитол (1,5-АГ) как диагностического маркера. Разработанная диссертантом модель расчета вероятности КВС у пациентов с СД 2 типа, учитывающая контроль вариабельности гликемии с использованием 1,5-АГ, НОМА-IR и модель расчета вероятности КВС у пациентов с предиабетом включающая 1,5-АГ и ГПП-1 позволит улучшить терапевтические воздействия и предотвратить развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с нарушением углеводного обмена, является новым решением, преимущество которого аргументировано в ходе сравнительного изучения результатов.</p>
<p>5. Принципы научной новизны</p>	<p>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%)</p>	<p>Новизна основных научных положений работы подтверждена как практически, так и теоретически, что демонстрирует вклад соискателя в проведенное научное исследование: 1) в ходе работы разработана анкета: Анкета участника клинического исследования в рамках научно-технологической программы «Разработка и совершенствование технологий воздействия на управляемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний на уровне ПМСП» (и получено авторское свидетельство РК № 458 от 08.11.2018 г.); 2) разработан и внедрен «Калькулятор расчета риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным</p>

		<p>диабетом 2 типа на основании показателя постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности» (Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы Поликлиника ТОО «JUSAN MED» г. Караганды от 19.05.2022г);</p> <p>3) разработан и внедрен «Калькулятор расчета риска развития кардиоваскулярный событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателя постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности» (Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы Поликлиника ТОО «МФ «Гипократ» Пришахтинск от 12.05.2022г);</p> <p>4) разработан и внедрен «Калькулятор расчета риска развития кардиоваскулярный событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателя постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности» (Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы Городской центр первичной медико-санитарной помощи г. Караганды от 12.05.2022г).</p> <p>5) поданной заявкой на авторское свидетельство № 251732, название "Калькулятор расчета риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании показателей постпрандиальной вариабельности гликемии и инсулинорезистентности"</p>
<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые;</p>	<p>Результаты исследования и выводы, представленные в диссертационной работе, несомненно новые, что подтверждается статистическими результатами.</p>	

	<p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u>;</p> <p>3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u></p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые;</u></p> <p>2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u>;</p> <p>3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u></p>	<p>Разработанные автором новый способ прогноза вероятности КВС у пациентов с СД 2 типа и при предиабете. Предложена модель расчета вероятности КВС у пациентов с СД 2 типа, учитывающая контроль вариабельности гликемии с использованием 1,5-АГ, НОМА-IR и модель расчета вероятности КВС у пациентов с предиабетом включающая 1,5-АГ и ГПП-1 это позволяет улучшить терапевтические воздействия и предотвратить развитие кардиоваскулярных событий у пациентов с нарушением углеводного обмена, что подтверждается актами внедрений в практическое здравоохранение.</p>
<p>6.</p> <p>Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Научное исследование выполнено на высоком уровне. В обзоре литературы с анализом отражены современные состояние проблемы расчета вероятности КВС у пациентов с СД 2 типа, учитывающая контроль вариабельности гликемии с использованием 1,5-АГ, ГПП-1 и у пациентов с предиабетом. Литературный поиск проведен тщательно, с использованием публикаций авторитетных отечественных и зарубежных изданий, что свидетельствует о хорошо проведенной работе и подготовленности диссертанта. Дизайн исследования составлен в соответствии с международными стандартами. Завершенный научный труд заслуживает большого доверия к полученным результатам автора, так как она выполнена грамотно на хорошем методическом уровне. Автором был</p>

		<p>использован широкий спектр современных методик, что позволило ему получить целостную картину по изучаемой проблеме.</p> <p>В рецензируемой диссертации подробно, логично и грамотно проведено обосуждение результатов применения собственных разработок в сравнении с результатами традиционных методов лечения и данными современной литературы.</p> <p>Все вышеизложенное определяет обоснованность и достоверность научных положений и выводов.</p>
<p>7.</p> <p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p><u>1) Доказано:</u></p> <p>2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; <u>3) широкий</u></p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту:</p>

	<p>7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u> 2) нет</p>	
<p>8. Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно подробно описана <u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: из них 2 статьи в международных научных изданиях, входящих в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Maced J Med Sci»); 3 статьи в научных изданиях, опубликованные в изданиях, рекомендованных КОКСНВО (журнал «Астана медициналык журналы» и «Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan»), 4 тезиса в материалах международных конференций, 1 тезис в материалах республиканской конференции.</p> <p>Получено 1 авторское свидетельство и 3 акта внедрения.</p> <p>Все публикации написаны докторантом лично под руководством научного руководителя, который консультировал и производил корректировку.</p> <p>Непосредственно докторантом проводился поиск и обзор литературных источников, набор больных в группы исследования. Автор непосредственно лично участвовал в процессе определения уровня биохимических показателей и в процессе определения 1,5-AG методом высокоэффективной жидкостной хроматографии под руководством научного сотрудника института «Наук о жизни» НАО «Медицинский Университет Караганды» Марченко А.Б. Проводил анкетирование пациентов и сбор материала, которые потом вводил в базу данных. Статистическая обработка и анализ полученных результатов лично были проведены докторантом. Так же докторант самостоятельно подготовил и оформил</p>

	<p>8.2 Результаты Диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>заявки на получение актов внедрения и авторское свидетельство.</p> <p>Анализ полученного материала проведен с использованием современных статистических программ. Для проведения статистических расчетов была использовано программное обеспечение IBM SPSS Statistics, вер. 22.0. Выбор статистических критериев зависел от вида анализируемых переменных и метода статистического анализа. Проводился анализ валидности данных для исключения ошибочных показателей. При наличии ограничений применения параметрического анализа использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась при помощи коэффициентов корреляции Спирмена либо Пирсона, а также построением сырых и скорректированных моделей логистической регрессии. В каждой из исследуемых групп был также проведен многофакторный кластерный анализ методом К- средних. Для определения оптимального количества кластеров был учтен коэффициент в протоколе объединения кластеров. В каждой из 4 исследуемых групп можно выделить 2 основных кластера. В анализ были включены 18 параметров, среди которых демографические, показатели углеводного обмена, инкретины, параметры контринсулярного ответа. Для установления ассоциации 1,5-AG, инсулинорезистентности и инкретинами (переменная отклика) и IMpST (исходная переменная) использовалась бинарная логистическая регрессия. Конфайндерами для построения скорректированной регрессионной модели выступили возраст, пол, уровень</p>
--	--	--

	<p>8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>глокозы, Nivalc. Для моделей логистической регрессии был проведен ROC-анализ с расчетом АUC (area under curve), чувствительности и специфичности. Для отдельных переменных в модели было рассчитано оптимальное значение порога классификации (cut-off value). Статистическая достоверность результатов признавалась при значении $p < 0,05$.</p> <p>Выводы и основные положения диссертационной работы обоснованы и доказаны на основе полученного результата клинического исследования.</p> <p>Научное исследование проведено на четырех группах исследуемых больных: «случай» и «контроль».</p>
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылкой на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Каждое научное утверждение имеет ссылку на авторитетное печатное издание.</p>
	<p>8.5 Исползованные источники литературы</p>	<p>В диссертационной работе автором проведен подробный анализ современных данных отечественной и зарубежной</p>

		<p>научной литературы по проблеме биомаркеров в регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями. Список использованной литературы включает 155 источников.</p> <p>Теоретическая значимость научной работы не вызывает сомнения, результаты которых могут быть использованы в учебном процессе, в частности на лекциях, аудиторных занятиях.</p>
<p>9</p> <p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет</p>	<p>Диссертация Шеряздановой Динары Нурлановны имеет большое практическое значение в аспекте использования разработанного и апробированного метода прогнозирования риска развития кардиоваскулярных событий у пациентов СД 2 типа для диагностических и прогностических мероприятий на уровне ПМСП.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Рекомендуемые соискателем калькулятор новый и прост в использовании.</p>
<p>10.</p> <p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее;</p>	<p>Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных материалов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал</p>

- 3) ниже среднего;
4) низкое.

Диссертация представлен на достаточно высоком уровне, изложен грамотно, лаконично, доступным научным языком. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет.

Подводя итог рецензирования диссертации Шерьяздановой Динары Нурлановны на тему: «Биомаркеры регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярными событиями» представленную на соискание степени PhD по специальности 6D1101100 – Медицина, выполнена соискателем самостоятельно. Работа Шерьяздановой Динары Нурлановны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям ККСОН МОН РК и автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D1101100 – «Медицина».

Официальный рецензент:

Д.М.Н., доцент Идрисов А.С. Медицинский факультет Медицинины №2, НАО «Медицинский Университет Астана»

НР БАСҚАРМАСЫНЫҢ БАСШЫСЫ



Идрисов А.С.

Идрисов А.С.