

АННОТАЦИЯ

Диссертационной работы Аралбаевой Асель Досымхановны на тему:
«Клинические и генетические особенности болезни Паркинсона в Республике Казахстан» представленной на
соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100-«Медицина»

Актуальность темы исследования. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой актуальную медицинскую и социально-значимую проблему во всем мире. Это связано с тем, что БП наиболее распространенное нейродегенеративное идиопатическое неврологическое заболевание, которое занимает второе место, уступающее только болезни Альцгеймера [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 311-318, Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 384-386].

Согласно последним данным ВОЗ (2016), глобальная заболеваемость по количеству колебался от 9,7 до 13,8 на 100 000 населения в год, а распространенность составляет от 65,6 до 187 на 100 000 населения [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.313; Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.385].

В США экономические затраты на БП в 2010 г. оценивалось в 14,4 млрд. долларов при этом к 2030 г. прогнозируется увеличение только медицинских расходов в 1,7 раза [Kowal S.L., Dall T.M., Chakrabarti R. et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.311; Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.384].

Dorsey E.R. et al. (2007), прогнозируют, что к 2030 году число людей с БП в мире составит около 9 миллионов человек [Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – p.384], и предполагают, что различия распространенности будут зависеть не только от генетической предрасположенности, но и факторов внешней среды, этнических различий.

Невзирая на социальное, экономическое и эмоциональное бремя, налагаемое этим заболеванием, еще нет методов лечения, которые либо предупреждали его прогрессирование, либо обеспечивали восстановление поврежденных нервных систем. Недостаток знаний, несомненно, способствовал тому, что до сих пор в мире не добились успеха в усилиях по разработке более эффективных методов лечения [Cheng H.C., Ulane C.M., Burke R.E. *Clinical*

Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons // *Annals of Neurology*. – 2010. – Vol. 67(6). – P. 715-725].

Развитие и прогрессирование БП связано с дегенерацией дофаминергических (ДА) нейронов головного мозга. Прогрессирующая дегенерация дофамин-содержащих пигментных нейронов черной субстанции приводит к развитию моторных симптомов брадикинезии, мышечной ригидности и тремора в сочетании с постуральными нарушениями, присоединяющимися в процессе неуклонного прогрессирования болезни [Tagliaferro P., Kareva T., Oo T.F. et al. An early axonopathy in a hLRRK2(R1441G) transgenic model of Parkinson disease // *Neurobiol Dis.* – 2015. – Vol. 82. – P. 359-371].

В литературе приводятся различные оценки потери дофаминергических нейронов (в среднем около 40%) в черной субстанции к моменту появления первых моторных признаков заболевания, продолжительность которых зависит от множества факторов [Burke R.E. O'Malley K. Axon Degeneration in Parkinson's Disease // *Exp Neurol.* – 2013. – Vol. 246. – P. 72-83, Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016. – Vol. 22, Suppl 1. – P. S119-S122].

По мнению Hirsch E.C. et al. (2013) гибель клеток при болезни Паркинсона вызывается многофакторным каскадом патогенных событий, они предполагают, что аксоны и их терминалии берут на себя первичный удар по повреждению при БП, именно продолжающаяся дегенерация аксонов, является определяющим фактором клинического прогрессирования заболевания [Hirsch E.C., Jenner P., Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 24-30].

Tagliaferro P., Burke R. (2016) предполагают, что аксоны вовлекаются на ранней стадии и патогенез БП объясняется преимущественно этим механизмом, а не только потерей нейронов. Формирование патофизиологической модели БП, а именно раннего вовлечения аксонов основано преимущественно в экспериментальных работах [Tagliaferro P., Burke R. Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease // *Journal of Parkinson's Disease.* – 2016. – Vol. 6, Issue 1. – P. 1-15].

Доказано, что существует доклиническая немоторная фаза, до первых клинических моторных экстрапирамидных симптомов, которая длится в среднем до 20 лет, что указывает на существование компенсаторных механизмов на ранних стадиях БП. С ростом осведомленности о наличии немоторных симптомов (НМС) при БП пришло осознание того, что эти немоторные особенности играют чрезвычайно важную, а иногда и доминирующую роль в лечении и диагностике расстройства. Несмотря на это, сохраняется нежелание официально рассматривать и лечить немоторные симптомы БП, что ведет к ухудшению качества жизни пациентов [Pfeiffer R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016. – Vol. 22, Suppl 1. – p.120; Hirsch E.C., Jenner P., Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – p.25; Tagliaferro P., Burke R. Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease // *Journal of Parkinson's Disease.* – 2016. – Vol. 6, Issue 1.–p.11]. НМС при БП имеют важную роль в развитии этого нейродегенеративного двигательного расстройства. По мнению некоторых

авторов, выявление немоторных симптомов позволит разработать более эффективные стратегии для замедления или остановки прогрессирования заболевания [Mehndiratta M., Garg R.K., Pandey S.J. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease - an under-recognized entity // Assoc Physicians India. – 2011. – Vol. 59, Issue 313. – P. 302-308]. НМС иногда присутствуют до постановки диагноза и почти неизбежно появляются по мере прогрессирования заболевания. По данным литературы у пациентов с БП диагностируются от одного до нескольких немоторных симптомов в течение заболевания [Mehndiratta M., Garg R.K., Pandey S.J. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease - an under-recognized entity // Assoc Physicians India. – 2011. – Vol. 59, Issue 313. – p.303]. Многие из этих симптомов, возникают за несколько месяцев или даже лет до постановки диагноза БП. Несмотря на высокую распространенность и влияние на бремя болезни, они часто остаются не диагностированными из-за таких факторов, как отсутствие жалоб со стороны пациентов или недостаточного опроса врача.

Ряд исследователей пришли к выводу, что недофаминергические (НДФ) и немоторные симптомы часто доминируют в клинической картине прогрессирующей БП и способствуют тяжелой инвалидности, приводят к ухудшению качества жизни и сокращению продолжительности жизни [Leggio L., Vivarelli S. et al. microRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18(12). – P. 2698-12698-30, Sauerbier A., Jitkritisadakul O., Titova N. et al. Non-Motor Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations // Neuroepidemiology. – 2017. – Vo. 49. – P. 1-17]. В отличие от дофаминергических симптомов заболевания, лечение которых доступно, немоторные симптомы часто плохо распознаются и неадекватно лечатся.

Мы провели обзор литературы с помощью PubMed. Несмотря на многочисленные исследования НМС при БП проблема зрительных нарушений недостаточно изучены. Частые симптомы, которые были оценены в этих исследованиях касались в основном: усталости, внимания, настроения, апатии, нарушения сна, запора, ухудшения памяти и никтурии. Некоторые авторы предполагают, что фенотипическая гетерогенность, обусловленная НМС, присутствует у азиатских пациентов, по сравнению с западными популяциями БП и могут быть различия в оцененной НМС [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // J Neurol. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3. – P. 1-5].

Поиск статей и доступных в настоящее время публикаций, которые ссылаются и оценивают НМС у пациентов с БП, живущих в азиатских странах с использованием утвержденных опросников и оценочных шкал невелик, в Казахстане таких работ нет.

По мере продвижения поиска успешного лечения, модифицирующего болезнь, логично рассмотреть, как это можно применить к больным с точки зрения управления моторикой, действительно до развития нарушений двигательных функций, с очевидной целью отсрочить и даже предотвратить начало дисфункций [Sauerbier A., Jitkritisadakul O., Titova N. et al. Non-Motor

Symptoms Assessed by Non-Motor Symptoms Questionnaire and Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson's Disease in Selected Asian Populations // *Neuroepidemiology*. – 2017. – Vo. 49. – p.9; Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // *J Neurol*. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3.–p.2].

Доступные в настоящее время методы лечения болезни Паркинсона не устраняют многие изнурительные немоторные проявления болезни, включая снижение когнитивных функций и вегетативную недостаточность [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // *J Neurol*. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3.–p.3].

Таким образом, для БП, как и для многих других нейродегенеративных расстройств, начинающих у взрослых, существует острая необходимость в терапии, которая предотвратит прогрессирующий дегенеративный процесс.

Поэтому в последние годы значительно возрос интерес к НМС, в том числе к зрительным нарушениям как раннему премоторному маркеру БП.

При обследовании часто упускаются из виду связанные с БП немоторные визуальные симптомы и признаки, которые могут негативно повлиять на повседневную функцию и качество жизни. Зрительные расстройства распространены у пациентов с БП, но им уделяется мало внимания как в исследованиях, так и в клинической практике, что приводит к снижению качества жизни и инвалидности. Широкий спектр зрительных нарушений угрожает способности пациентов получать оптимальную пользу от визуальной обратной связи. Особенно важно то обстоятельство, что пациенты с БП часто компенсируют свой двигательный дефицит, визуально ориентируя свои движения. Повышение осведомленности и раннее распознавание зрительных проблем при БП может позволить своевременно назначать индивидуальные методы лечения, что приведет к повышению безопасности пациентов, большей независимости и лучшему качеству жизни. Зрительная дисфункция, которая является одним из немоторных проявлений, неблагоприятных для качества жизни пациента с БП, на сегодняшний день изучена недостаточно [Braak H., Del Tredici K., Bratzke H et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) // *J Neurol*. – 2002. – Vol. 249, Suppl 3. –p.4].

Во многих странах, оценка НМС при БП теперь является частью стандартов надлежащей клинической практики. Но эти вопросы отсутствуют в актуальном клиническом протоколе диагностики и лечения болезни Паркинсона Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «29» ноября 2016 года Протокол №16, одобренном Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг. Нет алгоритмов диагностики визуальных немоторных проявлений, зрительного и пространственного восприятия, когнитивных расстройств для возможной ранней коррекции и улучшения качества жизни пациентов с БП. Осведомленность врачей о НМС остается низкой, и БП все еще в значительной степени рассматривается только как моторный синдром.

Таким образом, выявление НМС на ранних стадиях БП представляет собой важнейшую цель, которую необходимо достичь для разработки будущих нейропротективных методов лечения для групп риска, направленных на задержку или ограничение продолжающегося процесса дегенерации. Совершенствование методов визуальной пространственной оценки - многообещающий путь повышения точности ранней диагностики и мониторинга лечения.

Кроме того, необходимо отметить, что в настоящее время ведется активный поиск биомаркеров БП, способных прогнозировать развитие заболевания, определить темп прогрессирования заболевания, оценить эффективность проводимой терапии.

Современные знания об основополагающей генетике БП, собранные за последние два десятилетия, предоставили исследователям невероятное количество информации о различных биологических путях, участвующих в патогенезе БП [Nuytemans K., Theuns J., Cruts M. et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // Human Mutation. – 2010. – Vol. 31, №7. – P. 763-780].

Выявлено более 500 различных вариантов ДНК в пяти генах болезней, связанных с БП; α -синуклеин (SNCA), паркин (PARK2), предполагаемая PTEN-индуцированная киназа 1 (PINK1), DJ-1 (PARK7) и киназа 2 с богатыми лейцином повтора (LRRK2). Эти генетические варианты включают около 82% простых мутаций и около 18% вариаций числа копий. Очевидна биологическая значимость предполагаемых патогенных мутаций. Существует необходимость всестороннего генетического скрининга пациентов с болезнью Паркинсона с последующим изучением функциональной значимости наблюдаемых генетических вариантов [Nuytemans K., Theuns J., Cruts M. et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // Human Mutation. – 2010. – Vol. 31, №7. – p.765].

Проводится активное исследование роли класса малых РНК, miRNA (RNA inhibiting RNA) длиной 19-25 нуклеотидов и размером 6-9 нанометров, в функционировании как отдельной клетки, так и всего организма в целом [Филатова Е.В., Алиева А.Х., Шадрин М.И. и др. Микро-РНК: возможная роль в патогенезе болезни Паркинсона // Биохимия. – 2012. – Т. 77, №8. – С. 981-988]. В настоящее время фармакологические методы лечения нейродегенеративных заболеваний ограничены, но ученые находятся на пороге разработки многообещающих новых методов лечения, включая молекулярно-специфические методы лечения [Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A. et al. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease // Front. Mol. Neurosci. – 2017. – Vol. 10. – P. 352-1-352-20]. Методы, разработанные в рамках когнитивной нейробиологии, которые могут выявить целостность нейронных систем, могут быть адаптированы для клинического использования. Выявлен целый ряд miRNA, которые могут принимать прямое или опосредованное участие в развитии БП. Было показано, что экспрессия этих генов может регулироваться различными miRNA и влиять на развитие патологии [Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A. et al. MicroRNAs

and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease // Front. Mol. Neurosci. – 2017. – Vol. 10. – P. 352-1-352-20- p.352]. В этой связи особый интерес в исследованиях болезни Паркинсона является определение маркеров стадий заболевания. Такие исследования не выполнялись в Центральной Азии и в Казахстане.

Цель исследования: изучить клинико-генетические особенности болезни Паркинсона в Республике Казахстан.

Задачи исследования:

1. Изучить характеристики немоторных симптомов, в том числе зрительных и когнитивных у пациентов с БП, с помощью применения нейропсихологических тестов и методов визуальной пространственной оценки.
2. Выявить влияние зрительных и когнитивных немоторных симптомов на течение БП, а также определить корреляцию с возрастом, полом, временем начала, стадией и длительностью заболевания, а также моторными нарушениями в исследуемых группах.
3. Выявить существование взаимосвязи между частотой встречаемости сайтов связывания miRNA с mRNA генов мишеней при БП.
4. Создать базы генов-кандидатов, участвующих в развитии БП, и базы miRNA, для определения влияния miRNA на экспрессию генов-кандидатов

Научная новизна:

1. Впервые изучена характеристика немоторных симптомов, в том числе зрительных и когнитивных у казахстанских пациентов с БП, с помощью применения нейропсихологических тестов и методов визуальной пространственной оценки.
2. Выявлены наиболее точные ранние и поздние немоторные зрительные нарушения у больных БП, определена взаимосвязь зрительных и когнитивных немоторных симптомов у больных с болезнью Паркинсона с возрастом, временем дебюта, стадией и длительностью заболевания, а также моторными и другими не моторными нарушениями.
3. Создана база генов-кандидатов, участвующих в развитии БП, и базы miRNA для определения влияния их на экспрессию генов-кандидатов, участвующих в развитии заболевания.
4. Впервые определены ассоциации miRNA и генов мишеней, которые рекомендуются в качестве маркеров для диагностики болезни Паркинсона.
5. Впервые выявлены особенности miRNA которые могут влиять на экспрессию кандидатных генов БП, что необходимо учитывать при разработке биомаркеров, адекватно отражающих взаимодействие miRNA с mRNA при БП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди пациентов БП выявляется высокая распространенность немоторных дисфункций (96,2%), при этом у 87,8% обнаружен хотя бы один из немоторных зрительных симптомов, у 18,3% из них симптомы проявлялись в раннем периоде за несколько месяцев и лет до уточненного диагноза БП.

2. Зрительные немоторные симптомы выявляются на любой стадии заболевания, темпы их прогрессирования, отличаются от моторных симптомов самостоятельностью. Такие симптомы как затруднения при чтении, слабость и усталость глаз, расплывчатость изображения можно рассматривать как клинический маркер на ранних стадиях и даже на до моторной стадии болезни.
3. При прогрессировании болезни чаще немоторные зрительные симптомы, сочетаются с когнитивными расстройствами, важными факторами, определяющими тяжесть состояния пациентов. Статистически значимые корреляции длительности заболевания (5 лет и более) наблюдались у пациентов со зрительными галлюцинациями ($p < 0,01$), нарушениями цветового восприятия ($p < 0,05$), активностью по шкале Шваба Ингланда. Выявленные зрительные немоторные симптомы преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания БП, с тревожными нарушениями.
4. miRNA из разных баз miRNA могут связываться с mRNA кандидатных генов БП. Определены ассоциации miRNA и генов мишеней, которые могут служить маркерами для диагностики болезни Паркинсона.
5. Выявлены количественные характеристики взаимодействия miRNA и генов мишеней, которые конкурентно могут влиять на экспрессию кандидатных генов БП, что необходимо учитывать при разработке биомаркеров, адекватно отражающих взаимодействие miRNA с mRNA при БП.

Практическая значимость работы:

1. Проспективное когортное исследование позволило выявить немоторные симптомы, в том числе зрительные и когнитивные у пациентов, как прогностические факторы, определяющие исход заболевания, которые могут быть использованы в целях оптимизации диагностики и лечения БП.
2. Определены наиболее точные ранние и поздние немоторные зрительные нарушения у больных БП.
3. Разработанный нами «Способ ранней диагностики болезни Паркинсона» (Патент на полезную модель №5656 от 11.12.2020 г.) рекомендуется для применения в клинической практике. Он позволяет улучшить диагностику моторных и не моторных нарушений на ранних этапах БП.
4. Созданы базы генов-кандидатов, участвующих в развитии БП, и базы miRNA для определения влияния их на экспрессию генов-кандидатов, участвующих в развитии БП, которые в перспективе можно использовать для разработки молекулярно-лабораторных методов диагностики и лечения БП.

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты диссертации доложены на:

1. Научно-практической конференции с международным участием «Весенняя Школа Казахстанской Национальной Ассоциации Неврологов «Neuroscience» (Алматы, 2018 – 27-28 апреля);
2. 3-м международном образовательном форуме «Neurology Update in Kazakhstan» (Алматы, 2019 – 4-5 апреля);
3. Международном образовательном форуме «Neurology Update in Kazakhstan 2021» (Алматы, 2021 – 23-34 апреля);

4. На международной конференции Parkinson and Movement Disorders Society: Therapeutic Milestones in Parkinson's Disease (Venice, 2020 – 18-20 March);
5. 2-й международной научно-практической интернет-конференции «Наука и образование В XXI ВЕКЕ» посвященной 20 летию Астаны (30-31 октября, 2018);
6. На всемирном онлайн-конгрессе Международной ассоциации паркинсонизма и родственных заболеваний (IAPRD XXV World Congress on PRD 7–10 июня 2020 г.).
7. I-Российско-казахстанский неврологический форум «Современные аспекты неврологии: проблемы и решения» 12-13 февраля 2021 года.

Публикации:

1 статья - в издании, индексируемом в информационной базе Scopus:

1. Evolutionary changes in the interaction of miRNA with mRNA of candidate genes for Parkinson's disease. *Frontiers in Genetics*. March 2021. Vol.12 Article 647288. Scopus Cite Score 2020 – 2,7. IF – 3,258.

3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом обеспечения контроля в сфере образования и науки РК:

1. Моторные и немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона. *Вестник КазНМУ*. -2019.- №1- С. 201-204. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403.
2. Болезнь Паркинсона. *Вестник КазНМУ*. -2019.- №1- С. 199-201. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403.
3. Определение тяжести моторных симптомов при Болезни Паркинсона. *Вестник КазНМУ*. -2019.- №4- С. 138-140. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403.

8 тезисов – в сборниках зарубежных международных конференций (в том числе зарубежных – 5):

1. Association of miRNA and target genes of Parkinson's disease. *Biological Markers in fundamental and clinical medicine. collection of abstracts*. 2018.- VOL. 2. -№ 2. - P. 9 -11. ISSN 2570-5911 (print), ISSN 2570-5903 (on-line). DOI: 10.29156
2. The microRNA in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related disorders, Volume79|supplement 1|e79*, IAPRD XXV World Congress on PRD october 2020. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.06.287>.
3. Determination of non-motor symptoms in Parkinson's disease. 26th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. The role of long-term clinical studies in defining DMTs' profile. (15 - 17 November, 2018). - Baveno, Italy. (26th Annual Meeting Mobile Application).
4. Dementia in Parkinson's disease. 34 World Congress of Internal Medicine. (18-21 October, 2018) - Cape Town, South Africa. Abstract book. - 2018.-P.119.
5. Determining the stage of Parkinson's disease on the scale of Hoehn and Yahr. *Movement Disorders, Volume7|IssueS2|March2020*, Abstracts of the ES SUMMIT: Therapeutic Milestones in Parkinsons Disease. Venice, Italy. March 18-20,2020 №85
6. Determining cognitive function in Parkinson's disease using a Mini Mental Examination (MMSE). 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation.

The role of B-lymphocytes in Multiple Sclerosis (21/11/2019-23/11/2019). - Baveno, Italy. (27th Annual Meeting Mobile Application).

7. Деменция при болезни Паркинсона. II Международная научно-практическая интернет-конференция «Наука и образование В XXI ВЕКЕ» посвященная 20 летию Астаны (30-31 октября, 2018): Материалы II Международной научно-практической интернет-конференций «Наука и образование в XXI ВЕКЕ» - 2018.-С.-37-39.
8. Non-Motor Visual Disorders In Kazakhtan Patients With Parkinson's Disease Journal of Interdisciplinary Approaches to Medicine, Volume 2 | issue 1 | ISSN 2709-2968 eISSN 2709-2976 December 2021.

Объект и предмет исследования: это проспективное исследование, амбулаторных пациентов, наблюдаемых в различных поликлиниках одного из крупных городов Казахстана г. Алматы. На первом этапе исследования методом сплошной выборки проведен анализ 595 амбулаторных пациентов, направляемых из 11 поликлиник одного из крупных городов Казахстана г. Алматы поэтапно с 01.11.2018 г. по 31.01.2020 г. Все пациенты или их законные представители, предоставили письменное информированное согласие на участие в нашем исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом АО «Национальный Медицинский Университет» Протокол №9 (73) от 28.09.2018.

Диагноз БП устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10, ВОЗ 1992 г.) на результатах клинического осмотра и данных дополнительных методов исследования. В работе за руководство были взяты диагностические критерия международного неврологического сообщества - Parkinson's Disease Society Brain Bank.

Все пациенты консультированы офтальмологами поликлиник и при необходимости врачами КазНИИ глазных болезней. Для получения достоверных результатов пациенты со значимыми офтальмологическими заболеваниями из исследования были исключены. В дальнейшем методом исключения отобраны 106 пациентов для исследования.

Всего с помощью MDS-UPDRS была сформирована группа из 106 пациентов с БП (64 женщин и 42 мужчин). 61,9% опрошенных респондентов являются представителями азиатской расы, а 38,4% являются представителями европейской расы. Группа сравнения состояла из 55 неврологических здоровых обследуемых соответствующего возраста и пола, из базы данных поликлиник города Алматы независимо от национальности. Общее число обследованных с учетом группы сравнения, составило 161 человек. Были изучены социально-демографические и клинические характеристики.

Пациентам было проведено анкетирование, в котором задавались вопросы о различных МС и НМС, с применением унифицированной шкалы оценки тяжести БП (UPDRS), шкала двигательных расстройств Хен – Яра. Нейропсихологические методы для оценки зрительно-пространственных нарушений и когнитивного статуса.

Исследование взаимодействия миРНК с мРНК кандидатных генов БП. Выявление ассоциаций миРНК и их генов мишеней с помощью программы MirTarget на суперкомпьютере КазНУ им. Аль-Фараби.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом КазНМУ имени С.Ж. Асфендиярова.

Работа выполнялась на базе городской поликлиники № 4 г.Алматы (договор от 03.09.2018г).

Выводы:

1. Среди пациентов БП выявляется высокая распространенность немоторных дисфункций (96,2%), при этом у 87,7% обнаружен хотя бы один из немоторных зрительных симптомов, у 18,3% из них симптомы проявлялись в раннем периоде за несколько месяцев и лет до уточненного диагноза БП. Зрительные и когнитивные немоторные симптомы выявляются на любой стадии заболевания, темпы их прогрессирования, отличаются от моторных симптомов самостоятельностью. Ранние зрительные НМС у больных с БП характеризуются затруднениями при чтении, слабостью и усталостью глаз, расплывчатостью изображения.
2. Результаты исследования показали, что такие НМС как гипосмия, гиперсаливация, проблемы со сном, никтурия, запоры и гипергидроз на ранних стадиях болезни, а у 11,3% больных предшествовали моторным проявлениям. Диагностика НМС при БП осложнялась тем фактом, что пациенты с БП часто не понимают те или иные проявления данных симптомов.
3. У 39,6% на поздних стадиях БП в подгруппах с 2.5-4 стадиями заболевания по Хен-Яру немоторные проявления доминировали как более важные и инвалидизирующие, чем моторные колебания, представляя определенные трудности для пациентов и обслуживающего.
4. Статистически значимые корреляции длительности заболевания (5 лет и более) наблюдались у пациентов со зрительными галлюцинациями ($p < 0,01$), нарушениями цветового восприятия ($p < 0,05$), которые отрицательно влияют на активность пациентов по шкале Шваба Ингланда, и определяют исход заболевания. Зрительная дисфункция сочетается с когнитивными нарушениями. Обнаруженные зрительные не моторные симптомы преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания БП, в равной степени у мужчин и женщин.
5. В нашем исследовании не было значительных различий между мужчинами и женщинами в оценке зрительных немоторных расстройств и при выполнении тестов для выявления когнитивных расстройств (MMSE MoCa NMSQ пробы Йеркса, тест часов, теста Поппельрейтера).
6. Выявлены гены-кандидаты БП, являющиеся мишенью miRNA. Определены количественные характеристики взаимодействия miRNA с mRNA генов-кандидатов БП. Установлена организация сайтов связывания miRNA в кластеры с перекрывающимися нуклеотидными последовательностями. Такая организация сайтов связывания уменьшает длину mRNA и приводит к конкуренции между miRNA при взаимодействии с кластерами в 5'UTR, CDS и 3'UTR. Идентифицированы полисайты связывания для одной miRNA и множественные сайты для двух или более miRNA в одной mRNA.

7. Помимо одиночных ассоциаций miRNA и генов, были найдены ассоциации одного гена и нескольких miRNA связывающихся с mRNA этого гена; ассоциации одной miRNA связывающейся с mRNA нескольких генов; ассоциации нескольких miRNA связывающихся с mRNA нескольких генов. Ассоциации miRNA с генами-кандидатами БП с взаимодействиями свободной энергии более -130 кДж/моль рекомендуются для разработки маркеров диагностики БП.

Практические рекомендации:

1. Пациентам, с БП необходимо проводить тщательный мониторинг по опроснику NMSQ, а также Visual Impairment in Parkinson's Disease для раннего выявления зрительных дисфункций, связанных с немоторными проявлениями БП.
2. Для организации полноценной помощи больным с БП необходимы специализированные кабинеты при городских областных поликлиниках (по примеру специализированных кабинетов для рассеянного склероза, демиелинизирующих и аутоиммунных заболеваний нервной системы)
3. Проводить обязательный мониторинг когнитивных нарушений по шкалам MMSE, MoCa тест, а также выявлять тревожные расстройства.
4. Целесообразно использование ассоциаций между miRNA и их генами-мишенями как биомаркеров диагностики БП.
5. Проверенные биомаркеры диагностики БП могут стать основой для разработки терапевтических средств при болезни Паркинсона
6. Рекомендовать вопрос пересмотра клинического протокола диагностики и лечения болезни Паркинсона с учетом немоторных симптомов.

Материалы исследования внедрены в практическое здравоохранение:

1. Использование унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений для оценки моторных и не моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона (MDS-UPDRS) внедрено в работу ГП №4 г. Алматы (Приложение А).
2. Использование шкалы оценки состояния когнитивных функций и психического статуса (краткая шкала оценки психического статуса) Mini-Mental State Examination у пациентов с болезнью Паркинсона в клинической практике внедрено в работу ГП №4 г. Алматы (Приложение В).
3. Получено свидетельство государственной регистрации на полезную модель, «Способ ранней диагностики болезни Паркинсона», зарегистрированный в Государственном реестре промышленных образцов Республики Казахстан 11.12.2020 г., патент №5656 (Приложение С).
4. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе ВМШ КазНУ им. Аль-Фараби

Личный вклад диссертанта

Диссертант, непосредственно участвовала в диагностике и определении тактики ведения и лечения пациентов с БП. В рамках диссертационной работы все исследования с интерпретацией данных и наблюдением в динамике были проведены непосредственно при участии автора. Помимо этого, автор проводила

оценку неврологического статуса с применением соответствующих шкал. Автор самостоятельно провела литературный поиск по данной проблеме, сбор базы данных, первичную обработку материала, интерпретацию полученных результатов. Диссертант участвовала в проведении молекулярно-генетических исследований, статистического анализа. Диссертация написана автором самостоятельно, с формулированием основных положений, научной новизны, выводов и рекомендаций.

Структура и объем диссертации. Объем диссертации 127 страниц машинописного текста, включая титульный лист, содержание, нормативные ссылки, определения, обозначения и сокращения, введение, основная часть, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованных источников. В конце диссертации приложения на 27 страницах.

Научная работа иллюстрируется 42 рисунками, 13 таблицами, 14 приложениями. Сведения об использованной литературе при написании диссертации содержат 273 источников, на русском и английском языках.