

Письменный отзыв
официального рецензента, доктора медицинских наук, Ахмадеевой Лейлы Ринатовны
на диссертационную работу Аралбаевой Асель Досымхановны
на тему «Клинические и генетические особенности болезни Паркинсона в Республике Казахстан» представленную на соискание
степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) <u>Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета. (указать название и номер проекта или программы)</u></p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Тема диссертации Аралбаевой А.Д. соответствует приоритетным направлениям развития науки и государственным программам Республики Казахстан.</p> <p>Диссертационная работа проведена в рамках научного проекта Министерства образования и науки Республики Казахстан «Разработка тест-систем ранней диагностики сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний на основе ассоциаций miRNA и их генов мишеней», индивидуальный регистрационный номер APO5132460</p>

2	Важность для науки	Работа вносит существенный вклад в науку, а ее <u>важность хорошо раскрыта</u>	Выполненная диссертационная работа Аралбаевой А.Д. вносит существенный вклад в науку, и ее важность хорошо раскрыта. Вклад для науки и практики научных результатов и выводов, сформулированных в диссертации, состоит в том, что разработанная методика молекулярно-генетического исследования, ассоциации miRNA и генов мишеней могут применяться в научно-исследовательских работах как инновационное направление, в частности, для разработки тест-систем ранней диагностики БП и других нейродегенеративных заболеваний.
3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> 2) Средний 3) Низкий 4) Самостоятельности нет	В диссертационной работе принцип самостоятельности соблюден. Автор самостоятельно провела литературный поиск по данной проблеме, набор базы данных, первичную обработку материала, интерпретацию полученных результатов. Диссертант самостоятельно проводила оценку неврологического статуса с применением соответствующих шкал, непосредственно участвовала в проведении молекулярно-генетических исследований, статистического анализа. Диссертация написана автором самостоятельно с формулированием основных положений, научной новизны, выводов и рекомендаций.

4.	Принцип внутреннего единства.	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована;</p> <p>2) Частично обоснована;</p> <p>3) Не обоснована.</p>	<p>Диссертантом достаточно хорошо обоснована актуальность темы, которая посвящена медико-социальной проблеме – болезни Паркинсона. БП относится к наиболее распространенной нозологии в ряду нейродегенеративных заболеваний ЦНС. На ранних стадиях БП доминируют немоторные расстройства, которые часто не диагностируются и остаются без внимания специалистов. Своевременное выявление немоторных симптомов БП представляет собой важнейшую задачу, которую необходимо решать для разработки эффективных нейропротективных методов лечения, направленных на ингибирование прогрессирования процесса дегенерации в головном мозге. Совершенствование методов ранней диагностики немоторных симптомов и мониторинга лечения - перспективный путь для решения данной задачи. В настоящее время ведется активный поиск биомаркеров БП, призванных прогнозировать развитие и прогрессирование заболевания с оценкой эффективности проводимой терапии. В этой связи особый интерес в исследованиях БП представляет определение маркеров стадий заболевания. Такие исследования не выполнялись не только в Казахстане, но и в странах Центральной Азии.</p>
----	-------------------------------	--	---

	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>Содержание диссертационной работы в полной мере отражает тему диссертации. В работе обоснована актуальность выбранной темы, определены цель и задачи исследования, представлены научная новизна и практическая значимость, дан глубокий теоретический анализ исследуемой проблемы, а также адекватно подобрана методическая база для проведения клинических и молекулярно-генетических исследований.</p>
	<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) Соответствуют; 2) Частично соответствуют; 3) Не соответствуют</p>	<p>Целью работы является изучение клиничко-генетических особенностей болезни Паркинсона в Республике Казахстан. Для достижения цели автором поставлены 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 немоторных симптомов, в том числе зрительных и когнитивных, у пациентов на течение БП, а также определить корреляционные взаимосвязи с возрастом, полом, временем начала, стадией и длительностью заболевания, 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, участвующих в развитии заболевания.</p> <p>Цель и задачи соответствуют теме диссертационной работы. Задачи исследования направлены на исполнение цели работы. Диссертация включает в себя 4 задачи, каждая из которых логично связана с</p>

			предыдущей, формулировку задачи №3 рекомендую уточнить в процессе защиты диссертации .
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны, работа написана с соблюдением внутреннего единства. Задачи соответствуют цели исследования. Диссертационная работа Аралбаевой А.Д. изложена на 157 страницах 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 имеются приложения на 27 страницах. Научная работа иллюстрируется 42 рисунками, 13 таблицами, 14 приложениями. Сведения об использованной литературы при написании диссертации содержат 273 источников, на русском и английском языках.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> 2) анализ частичный 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Диссертантом был проведен обзор литературы с помощью PubMed. Было выявлено, что несмотря на многочисленные исследования немоторных симптомов при болезни Паркинсона проблема зрительных нарушений недостаточно изучена. Проведен критический анализ литературы, предложены новые пути решения изучаемой проблемы. Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены по сравнению с известными данными.
5	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>	Научные результаты и положения являются полностью новыми. В диссертационной работе были доказаны положения, выносимые на защиту о том, что:

		<p>2)частично новые (новыми являются 25-75%) 3)не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Среди пациентов БП выявляется высокая распространенность немоторных зрительных дисфункций, 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 того, как был выставлен диагноз БП. · Зрительные немоторные симптомы выявляются на любой стадии заболевания, темпы их прогрессирования отличаются от моторных симптомов самостоятельностью. Ранние зрительные немоторные симптомы у больных с БП характеризуются затруднениями при чтении, слабостью и усталостью глаз, расплывчатостью изображения. · 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 дисфункции преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания БП, с когнитивными и тревожными нарушениями. · miRNA из разных баз miRNA могут связываться с mRNA кандидатных генов БП. Определены ассоциации miRNA и генов мишеней, которые могут служить маркерами при диагностике болезни Паркинсона. · Выявлены количественные характеристики взаимодействия miRNA и генов мишеней, которые конкурентно могут влиять на экспрессию кандидатных генов БП. Это необходимо учитывать при работе с серией биомаркеров для дополнительной диагностики БП, адекватно отражающих взаимодействие miRNA с mRNA при БП.
--	--	--	--

	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? <u>Полностью новые:</u> Частично новые (новыми являются 25-75%) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>В заключении диссертации приведены основные научные выводы, перечислены практические результаты и рекомендации, полученные в работе. Выводы, полученные автором, полностью новые, научно обоснованные. Автором научной работы впервые изучена характеристика зрительных немоторных симптомов у казахстанских больных с БП с помощью применения нейропсихологических методов визуальной пространственной оценки. В ходе клинических исследований выявлены наиболее ранние и поздние немоторные зрительные нарушения, определена их взаимосвязь с возрастом, временем дебюта, стадией, длительностью заболевания, а также моторными и другими немоторными расстройствами. Аралбаевой А.Д. создана база генов-кандидатов, участвующих в развитии БП, и базы miRNA для определения влияния их на экспрессию генов-кандидатов, участвующих в развитии заболевания. Впервые определены ассоциации miRNA и генов - мишеней, которые рекомендуются в качестве маркеров для дополнительной диагностики болезни Паркинсона. Впервые выявлены особенности miRNA которые могут влиять на экспрессию кандидатных генов БП, что необходимо учитывать при разработке набора биомаркеров, адекватно отражающего взаимодействие miRNA с mRNA при БП.</p>
	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: <u>Полностью новые:</u> Частично новые (новыми являются 25-75%) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Технологические решения являются новыми и полностью обоснованными. Автором получены: 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</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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.
6	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах	<p>Основные выводы диссертационной работы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах.</p> <p>Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом материала, современными методами исследования и методами статистической обработкой данных.</p>
7	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) <u>да</u></p> <p>2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u></p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p>	<p>Научные положения взаимосвязаны с результатами исследования, отражены в выводах диссертационного исследования, являются новыми, доказанными и имеют научное применение в практическом здравоохранении. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием, а также опубликованы: 1 статья - в издании, индексированном в информационной базе Scopus, 3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом обеспечения контроля в сфере образования и науки РК; 7 тезисов – в сборниках международных конференций (в том числе зарубежных – 5).</p> <p>Автором доказаны следующие основные положения, выносимые на защиту:</p> <ul style="list-style-type: none"> • среди пациентов БП выявляется высокая распространенность немоторных зрительных дисфункций, при этом у 87,8% обнаружен

		<p>1)узкий 2)средний 3)<u>широкий</u></p> <p>Доказано ли в статье? 1)да 2)нет</p>	<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> · зрительные немоторные симптомы выявляются на любой стадии заболевания, темпы их прогрессирования отличаются от моторных симптомов самостоятельностью. Ранние зрительные немоторные симптомы у больных с БП характеризуются затруднениями при чтении, слабостью и усталостью глаз, расплывчатостью изображения; · 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 нарушения преобладают у больных с акинетико-ригидной формой заболевания, с когнитивными и тревожными расстройствами; · 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; · выявлены количественные характеристики взаимодействия miRNA и генов мишеней, которые конкурентно могут влиять на экспрессию кандидатных генов БП, что необходимо учитывать при разработке биомаркеров, отражающих взаимодействие miRNA с mRNA при БП.
--	--	---	---

8	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии-обоснован 1) <u>да</u> 2) нет	Выбор методологии обоснован. На первом этапе диссертантом проведено проспективное когортное исследование амбулаторных пациентов, наблюдаемых в различных поликлиниках одного из крупных городов Казахстана - г.Алматы. Вторым этапом было молекулярно-генетическое исследование, выявление взаимосвязи между частотой встречаемости сайтов связывания miRNA с mRNA генов мишеней при БП.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> 2) <u>нет</u>	Для анализа данных использовались статистическая обработка с использованием пакета анализа данных табличного процессора «Excel 2016» Microsoft® Office, «IBM SPSS Statistics version 27» для Windows. Также была использована программа MirTarget на суперкомпьютере КазНУ им. Аль-Фараби для выявления ассоциаций miRNA и их генов мишеней.
		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) <u>да</u> 2) <u>нет</u>	Основные положения и выводы диссертационной работы доказаны и подтверждены результатами работы. Существенных замечаний к работе не выявлено. В целом диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.
		8.4 Важные утверждения 1) <u>подтверждены</u>	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную достоверную научную литературу.

		<p>2) Частично подтверждены</p> <p>3) Не подтверждены ссылками на актуальную достоверную научную литературу</p>	<p>Основные положения и результаты проведенного исследования доложены диссертантом на международных научно-практических конференциях, международных образовательных форумах и конгрессах. Имеются публикации по теме исследования: 1 статья - в издании, индексируемом в информационной базе Scopus, 3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом обеспечения контроля в сфере образования и науки РК; 7 тезисов – в сборниках международных конференций (в том числе зарубежных – 5).</p>
		8.5 Используемые источники литературы достаточные/не достаточны для литературного обзора	Используемые источники литературы достаточны для литературного обзора (всего 273).
9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Диссертация имеет теоретическое значение для будущего развития научных исследований биомаркеров для диагностики БП (miRNA и генов мишеней) не только на уровне Казахстана, но и в международном масштабе.</p> <p>Полученные результаты молекулярно-генетического исследования могут стать основой для разработки диагностических и терапевтических средств при болезни Паркинсона.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да</p> <p>2) нет</p>	<p>Практическая значимость:</p> <p>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.</p> <p>Определены ранние и поздние немоторные зрительные нарушения у больных БП. Разработанный автором «Способ ранней диагностики болезни Паркинсона» (Патент на полезную модель №5656 от 11.12.2020</p>

			г.) может быть рекомендован для применения в клинической практике. Он позволяет улучшить диагностику моторных и немоторных нарушений на ранних этапах БП. Автором 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.
		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 практики и рекомендации в диссертационной работе являются полностью новыми и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Эти предложения играют важную роль для организации полноценной помощи больным с БП в Казахстане и могут быть основой для предложения биомаркеров для ранней диагностики и лечения БП.
10	Качества написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Материал в диссертационной работе изложен грамотно с использованием научной терминологии, логически структурирован. Выдержан единый стиль в соответствии с поставленной целью и задачами исследования. В работе использованы актуальные на сегодняшний день источники литературы, позволяющие раскрыть общие положения по изучению БП. В рамках темы был проведен обширный обзор литературы с анализом современных научных данных по изучаемой проблеме. Качество написания и оформления диссертационной работы Аралбаевой А.Д. высокое.

		<p>Диссертационная работа Аралбаевой Асель Досымхановны на тему «Клинические и генетические особенности болезни Паркинсона в Республике Казахстан», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина» является законченным научно-исследовательским трудом. Работа выполнена автором самостоятельно на высоком уровне и направлена на решение актуальной проблемы, имеющей существенное значение в неврологии и смежных дисциплинах. Работа отвечает требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК и автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности «6D110100-Медицина»</p>
--	--	--

Официальный рецензент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Адрес: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России: 450008, Приволжский федеральный округ,
Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Телефон: +7 (347) 2721160
Электронная почта: rectorat@bashgmu.ru
Адрес в интернете: <https://bashgmu.ru>

Ахмадеева Лейла Ринатовна
 Подпись: *Ахмадеева Л.Р.*
 удостоверяю.
 Начальник управления кадров
 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
 «*Ахмадеева*» 20*24*
 ДУШАШИ СПЕЦИАЛИСТ
 УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ
 АХМГУЛЛИНА А.Р.

