

Письменный отзыв.
Официального рецензента доктора медицинских наук, Пилипенко Павла Ивановича
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) <u>Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</u></p> <p>3) <u>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве республики Казахстан (указать направление)</u></p>	<p>Тема диссертации соискателя соответствует приоритетным направлениям, утверждёнными Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан по направлению «Наука о жизни»</p> <p>Дииссертационная 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 АРО5132460</p>
2	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> существенный вклад в науку, а <u>ее важность</u> хорошо раскрыта	<p>При выполнении диссертационного исследования автором получены важные результаты, имеющие научно-практическое значение:</p> <p>Среди пациентов болезнью Паркинсона (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 (НМС) выявляются на любой стадии заболевания,</p>

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.

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.

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.

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.

В исследовании не было значительных различий между мужчинами и женщинами в оценке зрительных немоторных расстройств и при выполнении нейропсихологических тестов для выявления когнитивных расстройств.

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.

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.

3	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> 2) Средний 3) Низкий 4) Самостоятельности нет	В диссертационной работе принцип самостоятельности соблюден. Диссертант самостоятельно провела анализ литературных данных, самостоятельно разработала дизайн исследования, сбор клинического материала для исследования БП. В период исследований собрала основной материал для написания диссертации, самостоятельно провела статистические и молекулярно-генетические исследования.
4	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована;</u> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	<p>Актуальность исследования обоснована. 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. Согласно последним данным ВОЗ (2016), глобальная заболеваемость по количеству колебалась от 9,7 до 13,8 на 100 000 населения в год, а распространенность составляет от 65,6 до 187 на 100 000 населения. 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. 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. 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. 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.</p> <p>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. Таким образом, работа Аралбаевой А.Д. на тему «Клинические и генетические особенности болезни Паркинсона в Республике Казахстан» является актуальной.</p>
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает;</u>	Содержание диссертационной работы отражает тему диссертации и соответствует поставленной цели и решаемым задачам.

		<p>2)Частично отражает; 3)Не отражает</p>	
		<p>4.3 Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1)соответствуют; 2)частично соответствуют; 3)не соответствуют</p>	<p>Цель и задачи соответствуют теме диссертационной работы. Задачи исследования направлены на реализацию цели исследования.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2)взаимосвязь частичная; 3)взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы и положения диссертации логически полностью взаимосвязаны, написаны с соблюдением внутреннего единства.</p>
		<p>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</p>	<p>Предложенные автором новые решения аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями. Диссертант изучила международный опыт и провела научно обоснованный полный критический анализ литературы, собственного исследования, предложены пути решения изучаемой проблемы.</p>
5	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1)<u>полностью новые</u> 2)частично новые (новыми являются 25-75%) 3)не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научная новизна представленной работы заключается в том, что 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. 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. 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 диагностики болезни Паркинсона. 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.</p>

		<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>Выводы, полученные автором полностью новые. Достоверность выводов основана на достаточном репрезентативном клиническом материале, инновационном молекулярно - генетическом исследовании, а также применением современных методов статистического анализа.</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.</p>
6	Обоснованность основных выводов	<p><u>Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u></p>	<p>Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах исследования достаточного количества пациентов с болезнью Паркинсона. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена правильным методологическим подходом, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов и проведенным современным статистическим анализом. Таким образом, все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</p>
7	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) <u>да</u> 2) нет 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u></p>	<p>Все основные положения, выносимые на защиту доказаны в полной мере, научно обоснованы и являются новыми и оригинальными, уровень применения широкий. Результаты проведенного исследования доложены на: - научно-практической конференции с международным участием «Весенняя Школа Казахстанской Национальной Ассоциации Неврологов «Neuroscience» (Алматы, 2018 – 27-28 апреля); - 3-м международном образовательном форуме «Neurology Update in Kazakhstan» (Алматы, 2019 – 4-5 апреля); - международном образовательном форуме «Neurology Update in Kazakhstan 2021» (Алматы, 2021 – 23-34 апреля); - на международной конференции Parkinson and Movement Disorders Society: Therapeutic Milestones in Parkinson's Disease (Venice, 2020 – 18-20 March);</p>

		<p>2)нет 7.4 Уровень для применения: 1)узкий 2)средний 3)<u>широкий</u> Доказано ли в статье? 1)<u>да</u> 2)нет</p>	<p>2-й международной научно-практической интернет-конференции «Наука и образование В XXI ВЕКЕ» посвященной 20 летию Астаны (30-31 октября, 2018); на всемирном онлайн-конгрессе Международной ассоциации паркинсонизма и родственных заболеваний (IAPRD XXV World Congress on PRD 7–10 июня 2020 г.). Опубликованные работы по теме диссертации: 1.Scopus Cite Score 2020 – 2,7. IF – 3,258. Article 647288. 1 статья - в издании, индексируемом в информационной базе Scopus: Evolutionary changes in the interaction of miRNA with mRNA of candidate genes for Parkinson's disease. Frontiers in Genetics. March 2021. Vol.12 3 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом обеспечения контроля в сфере образования и науки РК: Моторные и немоторные проявления у пациентов с болезнью Паркинсона. Вестник КазНМУ. -2019.- No1- С. 201-204. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524- 0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403. Болезнь Паркинсона. Вестник КазНМУ. -2019.- No1- С. 199-201. ISSN 2524- 0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403. Определение тяжести моторных симптомов при Болезни Паркинсона. Вестник КазНМУ. -2019.- No4- С. 138-140. ISSN 2524-0684 (Print). ISSN 2524-0692 (Online). Индекс цитирования РИНЦ 2019 г. – 403.</p>
8	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии-обоснован 1) <u>да</u> 2) <u>нет</u></p> <p>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)нет</p>	<p>Методология и методы исследования обоснованы и соответствуют цели диссертационной работы</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований. Набор материала проведен с использованием современных шкал и нейропсихологических тестов. Статистическая обработка проведена с использованием пакета анализа данных табличного процессора «Excel 2016» Microsoft® Office, «IBM SPSS Statistics version 27» для Windows. Для всех результатов рассчитаны 95% доверительные интервалы, средние значения, стандартные отклонения и частотные распределения. Использовали сравнительный анализ дисперсий в исследуемых группах, в большинстве случаев совокупности подчинялись нормальному закону распределения. Для описания количественных данных использовался показатель среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD), а также медиана (Me) и нижний, верхний квартили (LQ;UQ); номинальные показатели описывались абсолютными и относительными частотами (%).</p>

			<p>Категориальные переменные в диаграммах были представлены в процентах и сравнивались с использованием точного критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера.</p> <p>Исследование взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов БП. Выявление ассоциаций miRNA и их генов мишеней с помощью программы MirTarget на суперкомпьютере КазНУ им. Аль-Фараби.</p>
		<p>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):</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Выводы и основные положения, выносимые на защиту, выявленные взаимосвязи и закономерности подтверждены результатами собственных исследований автора и логически взаимосвязаны.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения</p> <p>1) <u>подтверждены</u></p> <p>2) Частично подтверждены</p> <p>3) Не подтверждены</p> <p>ссылками на актуальную достоверную научную литературу</p>	<p>Важные утверждения подтверждены ссылкой на актуальную научную литературу.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы достаточные/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>При написании диссертации было использовано достаточное количества источников литературы, а именно 273 литературных источника, из них более 90% зарубежные.</p>
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. Впервые определены ассоциации miRNA и генов мишеней, которые рекомендуются в качестве маркеров для диагностики болезни Паркинсона. 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. Данные результаты создают платформу для дальнейших исследований в этом направлении.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике.</p> <p>Автором предложены следующие практические рекомендации:</p>

	<p>вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да 2) нет</p>	<p>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.</p> <p>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)</p> <p>Проводить обязательный мониторинг когнитивных нарушений по шкалам MMSE, MoCa тест, а также выявлять тревожные расстройства.</p> <p>Целесообразно использование ассоциаций между miRNA и их генами- мишенями как биомаркеров диагностики БП.</p> <p>Проверенные биомаркеры диагностики БП могут стать основой для разработки терапевтических средств при болезни Паркинсона</p> <p>Рекомендовать вопрос пересмотра клинического протокола диагностики и лечения болезни Паркинсона с учетом немоторных зрительных и когнитивных симптомов.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%) 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложенная для практики являются полностью новыми, которые направлены на повышение осведомленности, и раннее распознавание зрительных дисфункций при БП</p> <p>Это может позволить своевременно назначать индивидуальные методы лечения, что приведет к повышению безопасности пациентов, большей независимости и лучшему качеству жизни. Также 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.</p>
<p>10</p>	<p>Качества написания и оформления</p> <p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Диссертационная работа написана на русском языке. Автор правильно выражает и обосновывает свои мысли, достаточно убедительно излагает научный текст, приводит результаты собственного исследования. Качество написания и оформления высокое.</p> <p>Тем не менее были выявлены некоторые стилистические и грамматические погрешности, которые по ходу рецензирования диссертант исправила.</p> <p>При рецензировании диссертации возникли следующие вопросы:</p> <p>1) Есть данные по БП, что число женщин и мужчин в азиатских странах 1:1, а какое соотношение пациентов по половому признаку в вашей популяции?</p> <p>2) Какова средняя продолжительность жизни после постановки диагноза и отличается ли она от мировых?</p>

--	--	--

Таким образом, 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»

Официальный рецензент:

д.м.н. , профессор , заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогериатрии Новосибирского государственного медицинского университета

Пилипенко Павел Иванович



[Handwritten signature]

Подпись заверяю _____

Печать



ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
 Начальник ОК *[Handwritten signature]*
 « » 20 г.