

Письменный отзыв

официального рецензента Жаркинбековой Назиры Асановны, кандидата медицинских наук, профессора на диссертационную работу Утегеновой Айгерим Беркиновны «Совершенствование ранней диагностики болезни Паркинсона с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов» по специальности 6D110100 «Медицина» на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

№	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) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и но-мерпроекта или программы)</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>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан – «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Работа выполнена на кафедре неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова в рамках научно-технической программы «Определение содержания патологических белков в биоптате кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями с целью разработки алгоритма дифференциальной диагностики с клинически схожими заболеваниями», финансируемой из собственных средств Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова. Сроки реализации: 2019-2021гг. № гос.регистрации: 0113РКИ0244 от 29.05.2019г.</p>
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Важность диссертационной работы полностью обоснована посредством раскрытия актуальной проблемы нейродегенеративных заболеваний в неврологической практике. Известно, что болезнь Паркинсона (БП) является медленно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием характеризующемся накоплением альфа-синуклеина и формированием интранейрональных телец Леви. В последнее время БП посвящено много исследований,

			<p>затрагивающих как клинические, так и морфологические составляющие заболевания. В данной диссертационной работе широко освещены клинические данные и иммуногистохимические показатели фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптатах кожи пациентов с БП, которые можно рассматривать как прижизненную морфологическую верификацию диагноза, т.к. золотым стандартом диагностики БП является обнаружение телец Леви в аутопсийном материале. Таким образом, полученные данные вносят существенный вклад в понимание клинико-иммуногистохимических характеристик БП в неврологической практике и имеют весомое теоретическое и практическое значение.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<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 принимал активное участие на всех этапах организации исследования, набор клинического материала, в том числе в обследовании пациентов. На современном уровне выполнена статистическая обработка материала, интерпретированы полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Обоснована; 2. Частично обоснована; 3. Не обоснована. 	<p>Распространенность БП колеблется от 100 до 200 случаев на 100 000 населения. С возрастом распространенность заболевания растет, достигая 1% среди лиц старше 60 лет и 3-4% — среди лиц старше 80 лет. Как известно, морфологическая верификация диагноза БП основывается на обнаружении телец Леви в дофаминергических нейронах черной субстанции при аутопсийных исследованиях. В данном исследовании проводилось выявление патологического белка альфа-синуклеина в качестве прижизненной диагностики, что является весомым обоснованием проведения данного исследования.</p> <p>В связи с вышеизложенным диссертационная работа Утегеновой А.Б. является актуальным исследованием, так как особый интерес вызывает иммуногистохимическая</p>

		характеристика БП, а также разработка методов ранней (домоторной) диагностики и прогнозирования БП, работа представляет интерес как для науки, так и практического здравоохранения.
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) <u>Отражает;</u> 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	Содержание диссертации в целом и по структурным компонентам полностью соответствует теме диссертационной работы, основным и ключевым элементом которой является клинико-диагностическая значимость определения фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с болезнью Паркинсона.
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) <u>соответствуют;</u> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	Задачи диссертационной работы полностью раскрывают цель исследования: на основе изучения клинических проявлений болезни Паркинсона и результатов иммуногистохимического анализа с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов автором разработаны подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона до манифестации моторных проявлений. Проведенное исследование позволило достаточно широко раскрыть цель и задачи исследования.
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует.</p>	Все разделы и положения диссертационной работы последовательно изложены и логически взаимосвязаны.
	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный;</p>	Предлагаемое иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи на выявление фосфорилированного альфа-синуклеина и разработанный алгоритм диагностики БП аргументированы в результате сравнительного и статистического исследования полученных результатов.

		3) анализ представляет собой несобственные мнения, а цитаты других авторов.	
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;</p> <p>2) Частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В ходе работы впервые изучены иммуногистохимические показатели маркера болезни Паркинсона в биоптате кожи пациентов с БП. Изучена взаимосвязь экспрессии альфа-синуклеина с выраженностью клинических проявлений болезни Паркинсона, позволяющая использовать альфа-синуклеин в качестве биомаркера болезни Паркинсона. Ранее таких работ в Казахстане не проводилось, в связи с чем новизна работы неоспорима.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;</p> <p>2) Частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В результате клинической диагностики с использованием диагностических критериев Банка головного мозга и критериев MDS-2015, из всех исследованных 169 (100%) пациентов с направительным диагнозом болезнь Паркинсона, данный диагноз был подтвержден в 125 случаях (74%). В остальных случаях клинически были установлены: эссенциальный тремор – n=34 (20%), сосудистый паркинсонизм n=8 (4,7%), прогрессирующий надъядерный паралич и деменция с тельцами Леви по 1-му случаю. Альфа-синуклеин в биоптате кожи пациентов с болезнью Паркинсона был выявлен в 95,7% случаях, что свидетельствует о наличии взаимосвязи развития болезни Паркинсона с отложениями патологического альфа-синуклеина в коже пациентов. Диагностический тест по выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов БП имеет высокую чувствительность и специфичность в 90,9% и 100% соответственно, что позволяет рассматривать альфа-синуклеин в качестве биомаркера болезни Паркинсона. У пациентов с брадикинезией уровень альфа-синуклеина был выше, чем у пациентов без брадикинезии (P=0,041*). Уровень альфа-синуклеина имел прямую корреляционную связь умеренной тесноты с тяжестью заболевания по шкале Хен-Яра (r = 0,307; P=0,0237).</p>

			<p>На основе многофакторного прогнозирования выявлены комбинации трёх влияющих факторов: «Веgetативная дисфункция (есть)», «Давность заболевания < 3,0 лет» и «Гипосмия (есть)», при наличии которых риск развития болезни Паркинсона составляет от 74,0% до 92,1%.увеличились в среднем в 2,7 раза.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) Полностью новые; 2) Частично новые (новыми являются 25-75%); 3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Проведение прижизненной морфологической диагностики на основе выявления альфа-синуклеина у пациентов с БП, а также разработанная модель дерева решений для определения у пациентов БП, основанный на методе дерева решений алгоритм для врачей-неврологов амбулаторного звена имеет важное значение с целью ранней клинической и иммуногистохимической диагностики.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы основаны/не 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>Выводы хорошо основаны, исходя из цели и задач диссертационной работы. Достоверность приведенных результатов подтверждается использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Таким образом, полученные результаты обоснованы и нашли отражение в выводах диссертации.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет 7.3 Является ли новым?</p>	<p>Докторантом Утегеновой А.Б. на защиту вынесены 3 основных положения: 1. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона с клинически схожими заболеваниями - эссенциальный тремор, сосудистый паркинсонизм, синдром паркинсонизма, на этапе амбулаторного звена вызывает определенные трудности. Для диагностики болезни Паркинсона необходимо учитывать объективную оценку немоторных и моторных проявлений заболевания с использованием специфических оценочных шкал и опросников, а также диагностических критериев экстрапирамидных заболеваний.</p>

		<p>1) <u>да;</u> 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) <u>широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>2. У пациентов с болезнью Паркинсона в дермальном биоптате в 95,7% случаев выявляется патологический альфа-синуклеин. Диагностический тест по выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов БП имеет высокую чувствительность и специфичность. Уровень альфа-синуклеина коррелировал с тяжестью заболевания. У пациентов с брадикинезией наблюдался более высокий уровень альфа-синуклеина. 3. При подозрении на болезнь Паркинсона наличие у пациентов вегетативной дисфункции, гипосмии и длительности заболевания менее трех лет риск развития заболевания составляет от 74% до 92,1%. Все 3 основных положения, выносимых на защиту, являются достоверными, доказанными, логически взаимосвязанными. Положения нетривиальны, подтверждены научными публикациями в рецензируемых журналах и имеют реальные перспективы широкого применения в неврологической практике.</p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации	<p>8.1 Выбор методологии-обоснована ли методология достаточно подробно описана 1) <u>да;</u> 2) нет</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на базе кафедры неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова на достаточном (169 пациентов с направительным диагнозом болезни Паркинсона) клиническом материале. Методический и методологический уровни, дизайн исследования соответствуют международным стандартам и требованиям выполнения научных исследований. Проведено простое одномоментное обсервационное описательное поперечное исследование. Участие пациентов в исследовании соответствовало принципам Хельсинской декларации. Заключение локальной биоэтической комиссии ЗКМУ им. М. Оспанова, №6 от 20.06.2022 г. Критерии включения в основную группу: лица с БП и с синдромом паркинсонизма (СП) в возрасте старше 18 лет.</p>

			<p>В контрольную группу вошли относительно здоровые лица без НДЗ в анамнезе старше 18 лет.</p> <p>Критерии исключения. Из основной группы исключались лица, страдающие другими неврологическими заболеваниями; с суб- и декомпенсированной соматической патологией; больные инфекционными и онкологическими заболеваниями; больные с заболеваниями крови и кроветворных органов; беременные; лица младше 18 лет.</p> <p>Из контрольной группы исключались лица, страдающие хроническими заболеваниями нервной системы и тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации; больные инфекционными и онкологическими заболеваниями; больные с заболеваниями крови и кроветворных органов; беременные; лица младше 18 лет.</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) <u>да;</u></p> <p>2) нет</p>	<p>8.2. Анализ полученного материала проведен с использованием современных статистических программ. Сбор, накопление и систематизация исходной информации проводилась в базах данных MSeXel 2016. Дальнейшая статистическая обработка и графическое представление данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 26.</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) <u>да;</u></p>	<p>Основные положения диссертационной работы, теоретические выводы, выявленные закономерности и взаимосвязи основаны на результатах клинических и иммуногистохимических исследований пациентов и доказаны в условиях реальной клинической практики.</p>

		2) нет	
		8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u> /частично подтверждены/не подтверждены <u>ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</u>	Каждое важное утверждение подтверждено по факту сопоставления полученных результатов с данными достоверной научной информации и ссылками на соответствующий источник.
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /недостаточны для литературного обзора	8.5. В диссертационной работе проведен критический анализ состояния проблемы клинико-морфологический диагностики пациентов с болезнью Паркинсона по данным отечественной и зарубежной литературы. Список использованной литературы источников содержит 222 наименований на английском и русском языках.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет	В результате исследования разработана модель прогнозирования болезни Паркинсона, которую можно применять как на ранних, так и на развернутых стадиях заболевания. Теоретическая значимость результатов диссертационной работы с позиции клинико-иммуногистохимической значимости определения фосфорилированного альфа-синуклеина в дермальных биоптатах пациентов с болезнью Паркинсона актуальна и может быть использована как учебно-методический материал в системе последиplomного образования.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ; 2) нет	Диссертационное исследование Утегеновой А.Б. касается актуальной проблемой современной медицины, в частности неврологической практики, и имеет большую теоретическую и прикладную значимость. Результаты исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении при ранней диагностики и прогнозирования болезни Паркинсона.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <u>Полностью новые</u> ;	Предложения и рекомендации диссертанта для практики являются полностью новыми, доступными и

		<p>2) Частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) Не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>воспроизводимыми в амбулаторных и стационарных условиях.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, результаты клинического и иммуногистохимического исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список литературных источников.</p> <p>Качество написания и оформления диссертационной работы достаточно высокое.</p> <p>По содержанию диссертационной работы имеются следующие замечания и рекомендации:</p> <p>Один из пунктов практических рекомендаций является выявление фосфорилированного альфа-синуклеина с помощью иммуногистохимического исследования в биоптате кожи пациентов, где в дальнейшем планируется проведение данного метода по Казахстану, является ли этот метод дорогостоящим? Насколько он будет доступен, и как в дальнейшем планируется внедрение его в практическое здравоохранение?</p> <p>В исследовании были выявлены результаты иммуногистохимического исследования в биоптате кожи пациентов с ЭТ, БП и СП, есть ли данные литературы по результатам анализа касательно заболеваний «паркинсонизм плюс»?</p> <p>Возможно ли с помощью данного метода определить пороги специфичности между различными нозологиями при проведении дифференциальной диагностики между ЭТ, БП, СП и «Паркинсонизм плюс», так как при всех этих патологиях может оказаться позитивный тест иммуногистохимического исследования в биоптате кожи?</p>

			<p>Можно ли озвучить баллы моторной части шкалы UPDRS при всех этих патологиях ЭТ, БП, СП и «Паркинсонизм плюс» при проведении данной работы, есть ли дифференциальный порог или уровень баллов, касающихся конкретно этих патологий?</p> <p>Диссертация выполнена с соблюдением принципов самостоятельности, внутреннего единства, научной новизны, достоверности, практической ценности, академической честности и соответствует требованиям, предъявляемым и «Правилам присуждения степеней» Министерство науки и высшего образования РК, и ее автор Утегенова Айгерим Беркиновна заслуживает присуждения ей степени доктора философии PhD.</p>
--	--	--	--

Кандидат медицинских наук, профессор,
 заведующая кафедрой неврологии,
 психиатрии, реабилитологии и нейрохирургии
 Южно-Казахстанской медицинской академии,
 г. Шымкент, Республика Казахстан



 Жаркинбекова Назира Асановна
 Құжаттардың қолдарын айқындаймын
 ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН
 МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
 КАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ