

**Письменный отзыв**

официального рецензента, к.м.н. Кайшибаевой Гульназ Смагуловны по диссертационной работе Утегеновой Айгерим Беркиновны на тему: «Совершенствование ранней диагностики болезни Паркинсона с выявлением фосфорилированного альфа-синуклина в биоптате кожи пациентов» по специальности 6 D110100 «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>Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при правительстве Республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Работа выполнена на кафедре неврологии Западно-Казахстанского медицинскрпр 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»,</p>

	<p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утверждённому Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</p>	<p>финансируемой из собственных средств Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова. Сроки реализации: 2019-2021 гг. № гос. регистрации: 0113РКИ0244 от 29.05.2019г.</p>
<p>2. Важность для науки</p>	<p>Работа <u>вносит</u>/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта</u>/не раскрыта</p>	<p>Результаты диссертационной работы вносят существенный вклад в развитие теоретических и прикладных научных аспектов нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона с позиции обоснования критериев дифференциальной, морфологической и ранней диагностики, прогнозирования риска развития заболевания. Комплекс проведенных методов диагностики позволит определить заболевание до манифестации моторных симптомов заболевания, применение иммуногистохимического метода диагностики альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов позволит проводить превентивными мерами, которые приведут к повышению качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона (БП). По результатам диссертационного исследования получены новые данные, касающиеся</p>

			клинической и иммуногистохимической составляющей заболевания.
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Высокий;</b></li> <li>Средний;</li> <li>Низкий;</li> <li>Самостоятельности нет</li> </ol>	<p>Диссертант принимал активное участие с высоким уровнем самостоятельности на всех этапах научно-исследовательской деятельности в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Была выполнена самостоятельная статистическая обработка материала и интерпретированы полученные результаты.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Обоснована;</b></li> <li>Частично обоснована;</li> <li>Не обоснована.</li> </ol>	<p>Основными условиями, определившими актуальность диссертационной работы, являлись следующие объективные обстоятельства:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- хронический прогрессирующий характер болезни Паркинсона;</li> <li>- особенности клинического течения заболевания;</li> <li>- поздняя обращаемость, трудности диагностики заболевания;</li> <li>- недоступность прижизненной морфологической верификации заболевания.</li> </ul> <p>Совокупность вышеуказанных обстоятельств послужило основанием актуализации проблемы в целом и обоснования необходимости изучения определения фосфорилированного альфа-</p>

<p>синуклеина как валидного биомаркера болезни Паркинсона.</p>		
<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>	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Отражает;</u></li> <li>2) Частично отражает;</li> <li>3) Не отражает</li> </ol>	
<p>Цель научного исследования соответствует теме диссертации, в соответствии с которой определены целевые задачи, направленные на проведение дифференциальной диагностики болезни Паркинсона с клинически схожими заболеваниями у пациентов г. Актобе. А также определение взаимосвязи между уровнем альфа-синуклеина в биоптате кожи с тяжестью немоторных и моторных проявлений болезни Паркинсона и разработка алгоритма ранней диагностики болезни Паркинсона до манифестации моторных проявлений.</p>	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>соответствуют;</u></li> <li>2) частично соответствуют;</li> <li>3) не соответствуют</li> </ol>	

		<p>Все разделы и положения диссертации логически полностью взаимосвязаны на основе очевидного интегрирующего принципа, представленного четкими определениями актуальности проблемы в неврологической практике, обоснованием цели и задач диссертационной работы и прогнозированием ожидаемых результатов научного исследования.</p>
<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) <u>полностью взаимосвязаны</u>;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>		
<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>;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой несобственные мнения, а цитаты других авторов.</p>		<p>Диссертантом проведен критический анализ результатов и отмечен факт трудности диагностики болезни Паркинсона на амбулаторном этапе, в особенности на ранних (домоторных) этапах развития заболевания. В равной мере результаты исследования и новые решения аргументированы, критически оценены и апробированы в реальной клинической практике.</p>
<p>5. Принцип научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p>	<p>Сущность новизны результатов и положений диссертационной работы Утегеновой А.Б. заключается в том, что впервые в Казахстане проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи пациентов с болезнью Паркинсона</p>

	<p>2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u>  3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>для определению фосфорилированного альфа-синуклеина, что является возможной прижизненной морфологической верификации заболевания. Раннее таких работ в Казахстане не проводилось, поэтому новизна работы не оспорима.</p>
<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) Полностью новые;  2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u>  3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) Полностью новые;  2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u>  3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>В результате проведенного научного исследования диссертантом аргументировано сформулированы выводы, имеющие достаточную степень новизны.</p>
	<p>1) Полностью новые;  2) <u>Частично новые (новыми являются 25-75%);</u>  3) Не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Предложено автором новому и обоснованному методу иммуногистохимического определения и оценки уровня фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с болезнью Паркинсона свойственны диагностическая и клинико-прогностическая значимость, возможность ранней диагностики заболевания. Предложенный алгоритм диагностики при подозрении на болезнь Паркинсона основанный на статистически моделированном «дереве решений» позволяет врачам-неврологам проводить экспресс диагностику.</p>

6.	<p>Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/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>Все выводы и положения диссертационной работы Утегеновой А.Б. основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах. Диссертация традиционна по структуре и по своему содержанию соответствует регламентирующим положениям. Актуальность научно-исследовательской работы обоснована критическим и обширным анализом литературных источников. На основе проведенного исследования автор доказал, что 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-<math>n=34</math> (20%), сосудистый паркинсонизм - <math>n=8</math> (4,7%), прогрессирующей 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</p>
----	--	--	--

			<p>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 (<math>P=0,041^*</math>). Уровень альфа-синуклеина имел прямую корреляционную связь умеренной тесноты с тяжестью заболевания по шкале Хен-Яра (<math>r = 0,307</math>; <math>P=0,0237</math>). На основе многофакторного прогнозирования выявлены комбинации трёх влияющих факторов: «Вегетативная дисфункция (есть)», «Давность заболевания &lt; 3,0 лет» и «Гипосмия (есть)», при наличии которых риск развития болезни Паркинсона составляет от 74,0% до 92,1%. 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,	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	7. Докторантом на защиту вынесены 3 основных положения:



<p>выносимые на защиту</p>	<p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) доказано;  2) <b>скорее доказано;</b>  3) скорее не доказано;  4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) <u>да;</u>  2) <b>нет</b></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <b>да;</b>  2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;  2) средний;  3) <b>широкий</b></p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <b>да;</b>  2) нет</p>	<p>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>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 брадикардией наблюдался более высокий уровень альфа-синуклеина.</p> <p>3. При подозрении на болезнь Паркинсона наличие у пациентов вегетативной дисфункции, гипосмии и</p>
----------------------------	--	---

			<p>длительности заболевания менее трех лет риск развития заболевания составляет от 74% до 92,1%.</p> <p>Все 3 основных положения, выносимых на защиту, являются достоверными, доказанными, логически взаимосвязанными. В равной мере все положения нетривиальны, доказаны научными публикациями в рецензируемых журналах имеют перспективы широкого применения в неврологической практике.</p>
8.	<p>Принцип достоверности.</p> <p>Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии обоснована ли методология достаточно подробно описана</p> <p><u>1) да;</u></p> <p>2)нет</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на базе кафедры неврологии 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.</p> <p>По теме диссертации опубликовано 11 научных печатных работ, из них 2 статьи - в издании индексируемом в информационной базе Scopus - «Georgian Medical News»; 4 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 5 тезисов - в сборниках международных конференций (в том числе</p>

<p>зарубежных – 3, из них индексируемых в базе Scopus - 1).</p>	<p>Анализ полученного материала проведен с использованием современных статистических программ. Сбор, накопление и систематизация исходной информации проводилась в базах данных MS Excel2016. Дальнейшая статистическая обработка и графическое представление данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 26.</p>	
<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных и применением компьютерных технологий:</p> <p>1) <u>да;</u> 2) <u>нет</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>	<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> 2) <u>нет</u></p>

		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены <u>ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</u></p>	<p>Каждое важное утверждение подтверждено по факту сопоставления полученных результатов с данными достоверной научной информации и ссылками на соответствующий источник.</p>
		<p>8.5 Использованные источники литературы <u>достаточно</u>/недостаточны для литературного обзора</p>	<p>В диссертационной работе проведен критический анализ состояния проблемы клинико-морфологической диагностики пациентов с болезнью Паркинсона по данным отечественной и зарубежной литературы. Список использованной литературы источников содержит 222 наименований на английском и русском языках.</p>
9	<p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Теоретическая значимость результатов диссертационной работы с позиции клинико-иммуногистохимической значимости определения фосфорилированного альфа-синуклина в дермальных биоптатах пациентов с болезнью Паркинсона актуальна и может быть использована как учебно-методический материал в системе последипломного образования.</p>

	<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) <b>да;</b> 2) <b>нет</b></p>	<p>Основные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Утегеновой А.Б. имеют несомненную практическую направленность с перспективной использованием предлагаемого иммуногистохимического метода определения альфа-синуклеина и дерева решений у пациентов с БП.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <b>Полностью новые;</b> 2) <b>Частично новые (новыми являются 25-75%);</b> 3) <b>Не новые (новыми являются менее 25%)</b></p>	<p>Практические рекомендации, предложенные автором, являются новыми, реально выполнимыми и воспроизводимыми в условиях врачей-неврологов амбулаторного звена.</p>
<p>10. Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <b>высокое;</b> 2) <b>среднее;</b> 3) <b>ниже среднего;</b> 4) <b>низкое.</b></p>	<p>Диссертация изложена на 99 страницах компьютерного текста, традиционна по своей структуре и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Материал изложен грамотно, лаконично, доступным научным языком. По содержанию диссертационной работы имеются незначительные замечания по техническому оформлению, не влияющие на качество самой научной работы. Диссертация выполнена с</p>

			<p>соблюдением принципов самостоятельности, внутреннего единства, научной новизны, достоверности, практической ценности, академической честности и соответствует требованиям, предъявляемым «Правилам присуждения степеней» Министерством науки и высшего образования РК, и ее автор Утегенова Айгерим Беркиновна заслуживает присуждения ей степени доктора философии PhD.</p>
--	--	--	---

Кандидат медицинских наук,  
 директор Института неврологии и нейрореабилитации  
 имени Смагула Кайшибаева,  
 г. Алматы, Республика Казахстан



Кайшибаева Гульназ Смагуловна

*Формируется комиссия руководителем кафедры*

*Мен. Зупе*



*Курбанов А. К.*