

ОТЗЫВ
официального рецензента на диссертационную работу
Жолдасбековой Гульназ Мухтаровны на тему «Оценка биохимических параметров,
цитокинового профиля и кишечного микробиома у пациентов с болезнью
Альцгеймера», представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности «8D10100 – Медицина»

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
п/п			
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) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u></p>	<p>Диссертационная работа выполнена в рамках научного проекта «Изучение кишечного микробиома и микробиома ротовой полости у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера» (AP09259730), финансируемой МОН РК и инициативой CRP Назарбаев Университета (индекс проекта спонсора: 091019CRP2112).</p> <p>Диссертация выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки «Наука о жизни и здоровье», утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан.</p>
2.	Важность для науки	<u>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</u>	Работа вносит существенный вклад в фундаментальную науку и имеет прикладной аспект. Во Всемирном Докладе Болезни Альцгеймера говорится, что в Центрально-Азиатском регионе отмечается постоянный недостаток исследований в области деменции, представленная работа именно в данном направлении. Полученные значимые различия таксонов в микробиоме кишечника у

			<p>пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), могут дополнить мировые базы данных о влиянии микробиома кишечника на риски возникновения БА применительно к казахстанской популяции и разработать в перспективе новые стратегии, нацеленные на манипулирование микробиомом для эффективной профилактики и управления болезнью</p> <p>Все обозначенное определяет существенный вклад в науку.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) высокий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет.</p>	<p>Уровень самостоятельности можно оценить как высокий. Диссертант самостоятельно проводила рекрутинг участников исследования, сбор материал, осуществляла клиническое обследование пациентов с болезнью Альцгеймера, анкетирование всех участников исследования по социально-демографическому опроснику, самостоятельно проводила выделение сыворотки крови, участвовала в проведении процедуры анализа цитокинов и хемокинов с использованием MILLIPLEX Map Human Cytokine/Chemokine Magnetic Beas Panel на технологии Luminex xMAP, заполнение электронных программ базы данных. Диссертант самостоятельно анализировала и обобщала полученные результаты исследования, проводила статистическую обработку данных, осуществляла написание статей под руководством научного руководителя и консультантов, самостоятельно переводила статьи на английский язык.</p>

			<p>Автором материал диссертации просистематизирован, все разделы работы, соответственно, оформлены и задокументированы. Высокий уровень самостоятельности подчеркивает публикация по теме диссертации, в которой диссертант является первым автором, процентиль журнала - 74 (G., Zholdasbekova, Gulnaz, A., Kaiyrlykyzy, Aiyim, A., Kassenova, Aliya, ... D.A., Klyuyev, Dmitriy Anatolyevich, S.N., Askarova, Sholpan N. ApoE Gene Polymorphism and Clinical, Biochemical, and Sociodemographic Characteristics of Alzheimer's Disease Patients. From Northern and Southern Regions of Kazakhstan.// Int J Geriatr Psychiatry. 2024 Nov;39(11):e70019. doi: 10.1002/gps.70019.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	<p>Актуальность выполненной диссертационной работы полностью обоснована и опирается на приоритетные направления развития науки как на республиканском, так и на мировом уровне, учтены концепции и программы ВОЗ. Об актуальности говорит и то, что по данным ВОЗ среди 10 причин смертности в мире в 2019 г болезнь Альцгеймера заняла 7 строчку после ИБС, инсультов, ХОБЛ, инфекций нижних дыхательных путей, неонатальных патологических состояний и рака трахеи, бронхов и легких. Актуальность диссертации обоснована приведением официальных статистических данных и ссылками на них.</p>
		1) обоснована;	
		2) частично обоснована;	
		3) не обоснована.	
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Тема диссертации полностью отражена в ее содержании и

		<p>1) отражает;</p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>И включает в себя : исследование биохимического профиля, (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ, глюкоза, инсулин, СРБ, общий билирубин) в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера; исследование цитокинового профиля в крови у пациентов с болезнью Альцгеймера; исследование состояния микробиоценоза кишечника у пациентов с болезнью Альцгеймера; ценить взаимосвязь тяжести клинических проявлений с изменениями микробиоценоза у пациентов с болезнью Альцгеймера. 5. Оценить взаимосвязь между изменениями микробиоценоза кишечника с биохимическими показателями и цитокиновым профилем у пациентов с болезнью Альцгеймера.</p>
	<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p>	<p>1) соответствуют;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Цель и задачи диссертационной работы четко сформулированы и соответствуют теме исследования и этапам проведенного исследования.</p>
	<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p>	<p>1) полностью взаимосвязаны;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Все разделы и положения диссертации имеют четкую логическую связь, отмечается строгая последовательность проведения исследования. Первоначально проводилась характеристика собранной основной группы и группы сравнения, включая статистическую обработку. В последующий логический этап исследования - исследование биохимических параметров, цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Альцгеймера, анализ</p>

			полученных данных; изучение состава микробиоценоза кишечника у пациентов с болезнью Альцгеймера и заключительный этап - корреляционный анализ данных полученных при всех этапах исследования диссертационной работы.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	В диссертации присутствует критический анализ полученных данных. Диссертант использовал в своей работе - анализ главных компонентов важных переменных-дискриминаторов, линейный дискриминантный анализ. На основании полученных данных, а именно результатов биохимического исследования крови у пациентов с БА дают основание для рекомендации по контролю за липидным, углеводным обменом (даже пороговые значения) и состояние функции печени в среднем возрасте с целью снижения рисков заболеваемости возрастной деменцией, включая БА, в пожилом возрасте. Акт внедрения результатов научно-практической работы от 18.11.2024 г.
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Научные положения являются новыми. впервые исследовали состав микробиоты кишечника у больных БА из Центрально-Азиатского региона. В соответствии с предыдущими сообщениями, наше исследование показало, что микробиота кишечника изменяется у людей с БА. Однако биомаркеры микробиоты больных БА из Казахстана не идентичны микробиомам лиц с БА из других стран. Кроме того, мы сообщили о захватывающих
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	

			корреляциях между профилем сыворотки крови и некоторыми таксонами фекальных бактерий. Значимые результаты были получены и при корреляционном анализе между тяжестью заболевания и особенностями метаомики.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы диссертации являются полностью новыми, вносящими значительный вклад в понимание процессов патогенеза БА.
		1) <u>полностью новые;</u>	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	Технические и технологические решения являются частично новые и обоснованными для достижения поставленных целей и задач. Необходимо учитывать, что подобные исследования проводятся за рубежом, но на локальном уровне (для Республики Казахстан) представленное исследование проведено впервые.
		1) <u>полностью новые;</u>	
		2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u>	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
6.	Обоснованность основных выводов	<u>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах</u> либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Научные результаты диссертации сформулированы соискателем в выводах, степень обоснованности которых подтверждена статистической обработкой данных, иллюстрированы таблицами и рисунками, на основании которых сделано адекватное заключение
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	1. Биохимический профиль крови у пациентов с болезнью Альцгеймера характеризуется изменением показателей функционального состояния печени, н нарушением
		7.1 Доказано ли положение?	

		<p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>липидного обмена, нарушением метаболизма инсулина.</p> <p>Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий и может быть в диагностических целях для оценки рисков развития заболевания</p> <p>2. . У пациентов с БА происходит истощение противовоспалительного звена иммунитета, более выраженное чем у людей пожилого возраста без когнитивных нарушений.</p> <p>Положение доказано, является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, может быть в диагностических целях для оценки рисков развития заболевания</p> <p>3. У пациентов с БА фиксируется кишечный дисбиоз, проявляющийся значительными различиями в численности фекальных бактерий на уровне типа, класса, порядка и рода по сравнению с людьми пожилого возраста без когнитивных нарушений..</p> <p>Положение доказано, не является тривиальным, является новым, уровень применения широкий, уровень применения широкий, доказан в статье</p>
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	

Достоверность источников и предоставляемой информации	1) да;	
	2) нет.	
	8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований, методик обработки и актуальных статистических компьютерных программ современного поколения.
	1) да;	
	2) нет.	
	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):	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены в ходе исследования, подробно описаны и представлены в диссертационной работе.
	1) да;	
	2) нет.	
	8.4 <u>Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</u>	Важные утверждения автора подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу как в разделе литературного обзора, так и в результатах и обсуждениях.
	8.5 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</u>	В диссертационной работе использованы 287 литературных источника, из которых 240 источника использованы в литературном обзоре, что является достаточным количеством и позволяет раскрыть тематику изучаемого вопроса.

9	Принцип практической ценности	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Диссертация представляет информацию, несущую значительный вклад в понимание патогенеза заболевания БА. В диссертации показано захватывающие корреляция между профилем сыворотки крови и некоторыми таксонами фекальных бактерий. Значимые результаты были получены и при корреляционном анализе между тяжестью заболевания и особенностями метаомики. Сосредоточив внимание на механизме взаимодействия между микробиотой человека, периферическим метаболизмом и мозгом, мы можем раскрыть новые патофизиологические пути, ведущие к возникновению и прогрессированию БА и других нейродегенеративных расстройств.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p>	<p>Диссертация имеет высокое практическое значение, это подтверждению является акт внедрения. на базе «Многопрофильной городской больницы №2.</p>
		<p>1) да;</p>	<p>Результаты биохимического исследования крови у пациентов с БА дают основание для рекомендации по контролю за липидным, углеводным обменом (даже пороговые значения) и</p>
		<p>2) нет.</p>	<p>состояние функции печени в среднем возрасте с целью снижения рисков заболеваемости возрастной деменцией, включая БА, в пожилом возрасте. Акт внедрения результатов научно-</p>

			<p>практической работы от 18.11.2024 г.</p> <p>Также изучение взаимосвязей между микробиотой человека и БА в различных этнических популяциях позволит оценить вклад биогеографии и образа жизни в увеличение распространенности деменции и разработать практические рекомендации по профилактике и лечению этой тяжелой патологии.</p>
		9.3 Предложения для практики являются новыми:	Предложения для практики являются новыми и направлены на расширение диагностического спектра с целью снижения рисков заболеваемости возрастной деменцией, включая БА.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма:	Качество академического письма высокое. Диссертация написана в классическом стиле и в грамотном изложении..
		1) высокое;	
		2) среднее;	
		3) ниже среднего;	
		4) низкое.	
11.	Замечания диссертации	к	<p><u>Принципиальных замечаний, снижающих ценность работы нет. Однако хотелось бы отметить в качестве предложения, которое возможно диссертант использует при будущих исследованиях. Для репрезентативности выборки использовать пациентов и контроль со всех областей Республики Казахстан. У диссертаната имеется акт внедрения, учитывая, что работа защищается по направлению «8D10100 – Медицина», можно было в диссертации более подробно осветить, например отобразить в виде алгоритма.</u></p>

<p>Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)</p>	<p><u>Научные труды (статьи, тезисы), выполненные в рамках диссертационной работы имеют высокий научный уровень.</u></p>
<p>Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)</p>	<p><u>На основании проведенного рецензирования диссертационной работы рекомендовано присудить степень доктора философии (PhD) Жолдасбековой Гульназ Мухтаровне по специальности «8D10100 – Медицина»</u></p>

Официальный рецензент:

Кандидат биологических наук, ассоц. профессор.

Заведующая Национальной научной

Лаборатории биотехнологии коллективного

пользования

ТОО «Национальный центр биотехнологий»

010000, Казахстан

г. Астана, Коргалжинское шоссе 13/5



Жолдыбаева Елена Витальевна