

**Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную
работу Токушевой Алии Нурлановны на тему:
«Молекулярно-биологические особенности течения асептического воспаления, ассоциированного с экологенной
иммунодепрессией», представленной на соискание степени
доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – «Медицина»**

| № п/п | Критерии | Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа) | Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом) |
|----------|--|---|---|
| 1. | Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам | 1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление). | Диссертационная работа выполнена в рамках научно-технического проекта МНиВО РК «Молекулярно-биологические особенности течения асептического воспаления, ассоциированного с экологенной иммунодепрессией», № госрегистрации 0115РК00600 |
| 2. | Важность для науки | Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта. | Данное исследование внесет существенный вклад в решение фундаментальной проблемы геномики – установлению молекулярных механизмов эпигенетической регуляции тканеспецифической экспрессии генов, выявлению влияния соединений тяжелых металлов на вариабельность генома органов иммуногенеза и взаимного регуляторного влияния важных звеньев этих механизмов на |

| | | | |
|----|------------------------------|--|--|
| | | | течение воспалительного процесса. |
| 3. | Принцип самостоятельности | <p>Уровень самостоятельности:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет. | <p>Принцип самостоятельности высокий. Диссертант непосредственно участвовала в разработке идеи исследования, определении цели и задач, а также в проектировании и проведении экспериментов научно-технического проекта МНиВО РК «Молекулярно-биологические особенности течения асептического воспаления, ассоциированного с экологенной иммундепрессией». Диссертант внесла существенный вклад в выбор методов исследования, сбор и анализ данных, а также интерпретацию результатов. Диссертант активно участвовала во всех этапах исследования, включая подготовку образцов, забор биологического материала, анализ полученных данных и статистическую обработку. Также автор участвовала в постановке и проведении транскриптомного и биоинформатического анализов. Диссертант принимала активное участие в выдвижении научной гипотезы, формулировании выводов, публикации результатов исследования в профильных научных журналах и на конференциях.</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>Решение проблемы эпигенетической регуляции развития патологических состояний в организме является чрезвычайно актуальной, как для фундаментальной науки, так и, в перспективе, для практического применения. Работа направлена на решение фундаментальной проблемы геномики – установлению молекулярных механизмов эпигенетической регуляции тканеспецифической экспрессии генов, выявлению влияния соединений тяжелых металлов на вариабельность генома органов иммуногенеза и взаимного регуляторного влияния важных звеньев этих механизмов на течение воспалительного процесса. В этой связи, диссертационное исследование Токушевой А.Н., является чрезвычайно актуальным.</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает. | <p>Содержание диссертации полностью соответствует теме исследования. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, и практических рекомендаций.</p> |
| | | <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют. | <p>Цель диссертационной работы направлена на изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования иммунного ответа при асептическом воспалении в условиях интоксикации организма солями хрома и ванадия для создания новых методов патогенетической коррекции выявленных нарушений. Для достижения цели докторантом были поставлены задачи, для решения которых методологически правильно выбраны объекты исследования, применены современные методы статистические обработки научных данных; проведен транскриптомный и биоинформатический анализ;</p> |
| | | <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует. | <p>Логичность поставленных задач, раскрывающих цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, полученные результаты, заключение, выводы и практические рекомендации, четко соответствуют теме докторской диссертации.</p> <p>Таким образом, внутреннее единство полученных результатов обусловлено стройностью и последовательным решением поставленных задач, адекватные объективные результаты соответствуют цели докторской диссертации.</p> |

| | | | |
|----|-------------------------|--|---|
| | | <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов; 4) анализ отсутствует. | <p>Диссертантом проведен подробный анализ литературных данных по теме диссертационного исследования. Получена аргументированная оценка современной ситуации в области исследования, выделены основные решения, применяемые в отечественных и зарубежных исследованиях. На основании чего сформулирован собственный комплекс решений, сравнение которого с существующими на момент начала работы осуществлено в полном объеме.</p> |
| 5. | Принцип научной новизны | <p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). | <p>Новизна научных результатов и использованных в работе практических подходов не вызывает сомнения и подтверждается наличием:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Публикации в издании, индексируемом в информационных базах Scopus и PubMed: Oral administration of ammonium metavanadate and potassium dichromate distorts the inflammatory reaction induced by turpentine oil injection in male rats // Drug and Chem. Toxic. – 2019 (S. CiteScore 2021 - 5,4. процентиль-87, IF-2,597). 2. Пат. №3006. Способ прогнозирования хронизации воспалительного процесса в условиях интоксикации солями ванадия и хрома (09.07.2018), (Приложение А). |
| | | <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). | <p>Сформулированные в диссертации выводы согласно проведенным исследованиям являются полностью новыми и обоснованными. Выводы соответствуют поставленным в диссертации задачам.</p> |

| | | | |
|----|---|---|---|
| | | <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). | <p>По разработанным автором новому способу прогнозирования хронизации воспалительного процесса в условиях интоксикации солями ванадия и хрома получен патент РК на полезную модель.</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 (куолитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p> | <p>Все выводы, научные положения, и практические рекомендации диссертации вытекают из результатов исследования и являются аргументированными, обоснованными и достоверными. Выводы диссертации сформулированы кратко и точно.</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> <ol style="list-style-type: none"> 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно. <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно. | <p>7.1 Основные положения доказаны. 7.2 Не являются тривиальными 7.3 Новые 7.4 Уровень для применения средний 7.5 Доказаны в статье, а также в полученных охранных документах(патент на полезную модель, что показывает уникальность полученных данных, и научную новизну. Статья опубликована в журнале, входящем в международную базу данных Scopus и Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) Q2;</p> |

| | | | |
|----|---|---|--|
| | | <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> | |
| | | <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий; 4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> | |
| | | <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p> | |
| 8. | Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации. | <p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана: 1) да; 2) нет.</p> | <p>Выбор методологии полностью обоснован. Методология исследования описана подробно. Выбор методологии обоснован использованием традиционного подхода – проведения экспериментального исследования. Проведенные статистические тесты полностью отражают достоверность полученных результатов.</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) да; 2) нет.</p> | <p>Полученные в ходе экспериментов данные статистически обработаны при помощи программы STATISTIKA 6,0, SPSS версия 15. Количественные показатели представлены в виде $M(SO)$, где M – среднее значение, а SO – стандартное отклонение. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах использован критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Если закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, то значимость различий была проверена при помощи U-критерия Манна-Уитни (в случае парных независимых</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>совокупностей), критерия Краскала-Уоллиса (в случае множественных независимых совокупностей). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для определения существования функциональных связей между параметрами был вычислен коэффициент корреляции R Спирмана, который считался значимым при $p < 0,05$. Анализ геномных данных проводился с помощью R, пакетов DESeq2 и Reactome. Дискриминантный анализ проведен с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона с последовательным включением и исключением независимых переменных. Проведен канонический анализ с вычислением дискриминантных функций и использованием стандартизованных коэффициентов. Используются коэффициенты факторной структуры для вычисления корреляции между переменными дискриминирующих функций.</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> <ol style="list-style-type: none"> 1) да; 2) нет. | <p>Выводы и ключевые положения диссертационной работы обоснованы и подтверждены на основе анализа результатов сравнительных данных, полученных в ходе серий экспериментов, проведенных в группах сравнения. Это соответствует современным требованиям и методикам, используемым в аналогичных исследованиях.</p> |
| | | <p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p> | <p>Все заявленные в диссертации положения подтверждены ссылками на современную, актуальную и достоверную научную литературу.</p> |
| | | <p>8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.</p> | <p>Достаточны. В диссертационной работе библиографический список содержит 319 источников, в основном зарубежная литература.</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, поскольку расширяет наши представления о молекулярно-биологических особенностях течения асептического воспаления, ассоциированного с экологенной иммунодепрессией. Результаты могут быть успешно интегрированы в учебный процесс, включая проведение лекций и аудиторных занятий.</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>1. Решение проблемы эпигенетической регуляции развития патологических состояний в организме является чрезвычайно актуальной как для фундаментальной науки, так и, в перспективе, для практического применения. Работа направлена на решение фундаментальной проблемы геномики – установлению молекулярных механизмов эпигенетической регуляции тканеспецифической экспрессии генов, выявлению влияния соединений тяжелых металлов на вариабельность генома органов иммуногенеза и взаимного регуляторного влияния важных звеньев этих механизмов на течение воспалительного процесса.</p> <p>2. Значимость нашего поискового исследования определяется междисциплинарным подходом. Оригинальность предлагаемого подхода заключается в комплексном исследовании иммунофенотипирования T-регуляторных клеток, показателей адаптивного и врожденного звеньев иммунитета с секвенированием нового поколения. Полученные результаты соответствуют мировому уровню исследований и в дальнейшем могут быть использованы для создания алгоритмов, предсказывающих характер течения воспалительных заболеваний и новых терапевтических средств с учетом экологически неблагоприятных условий проживания населения.</p> <p>3. Результаты исследования существенно дополняют представления о механизмах патогенеза воспалительных процессов данными об участии в них экспрессии генов. Полученные в ходе исследования новые знания позволяют рекомендовать необходимый дифференцированный подход к противовоспалительной терапии с учётом фазы, стадии и</p> |

| | | | |
|-----|---------------------------------|--|--|
| | | | степени выраженности процесса, в том числе с учетом активации отдельных генов – индукторов на ранних этапах развития воспаления, что представляет огромное социальное и экономическое значение. |
| | | 9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%). | По результатам проведенных исследований получены два свидетельства на полезную модель. По материалам диссертации издана монография, которая включена в список рекомендуемой литературы для студентов 2, 3 курса общей медицины при подготовке к практическим занятиям. |
| 10. | Качество написания и оформления | Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое. | Диссертационная работа Токушевой Алии Нурлановны, выполненная под руководством доктора медицинских наук, заведующей кафедрой «Патологической физиологии имени профессора А.Н. Нурмухамбетова» Балабековой М.К., является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной научной задачи – изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования иммунного ответа при асептическом воспалении в условиях интоксикации организма солями хрома и ванадия для создания новых методов патогенетической коррекции выявленных нарушений. В дополнение к изложенному выше, диссертацию можно квалифицировать как успешное решение научной проблемы. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Принципиальных замечаний по работе нет. После исправления замечаний диссертация Токушевой Алии Нурлановны может быть представлена к официальной защите на соискание академической степени доктора PhD по специальности 6D110100 – «Медицина». |
| 11. | Замечания к диссертации | Диссертационная работа Токушевой А.Н. является законченным научным исследованием, несмотря на имеющиеся отдельные орфографические и стилистические ошибки, оценивается положительно. | |

| | | |
|-----|--|--|
| 12. | <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> | |
| 13. | <p>Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения) Указать одно из следующих решений:</p> <p>1) присудить степень доктора философии (PhD) или доктора по профилю (в случае защиты в диссертационном совете при ОВПО, имеющем особый статус) или ходатайствовать перед Комитетом для присуждения докторанту степени доктора философии (PhD) или доктора по профилю (в случае защиты в диссертационном совете при ОВПО не имеющем особый статус);</p> <p>2) направить диссертацию на доработку в случае, если диссертация не соответствует пункту 4 и (или) 6 Правил и (или) частично соответствует принципам (за исключением принципа академической честности), указанным в пункте 5 Правил, и (или) к ней имеются замечания, требующие</p> | <p>Рекомендую присудить степень доктора философии (PhD) Токушевой Алие Нурлановне, представившей диссертацию на тему: «Молекулярно-биологические особенности течения асептического воспаления, ассоциированного с экологенной иммунодепрессией» представленной на соискание академической степени доктора PhD по специальности 6D110100 – «Медицина»</p> |

| | |
|---|--|
| <p>исправления. В случае защиты диссертации в форме серии статей диссертация на доработку не отправляется;</p> <p>3) отказать в присуждении степени доктора философии (PhD) или доктора по профилю при нарушении принципа академической честности или несоответствии принципам научной новизны, внутреннего единства и достоверности.</p> | |
|---|--|

Официальный рецензент:

**Доктор медицинских наук,
профессор кафедры физиологии
(блок патологической физиологии)**

НАО «Карагандинский медицинский университет»

Жаутикова Сауле Базарбаевна

