

ПИСЬМЕННЫЙ ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

на диссертационную работу Кайранбаевой Гульгуль Кайранбаевны
на тему «Металлиндуцированные нарушения регуляции воспалительного процесса в эксперименте и пути их патогенетической коррекции», представленную на соискание степени доктора (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: <u>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</u> 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).	Диссертация выполнена в рамках следующих НТП: 1) «Роль CD4+CD25+FOXP3+Tregs в регуляции воспалительного процесса: металлиндуцированные механизмы иммуносупрессии и поиск новых методов патогенетической коррекции в эксперименте» (2019-2021 гг., № госрегистрации 0119РКИ0370); 2) «Механизмы нарушения регуляции воспаления под влиянием химических экотоксикантов и новые способы их патогенетической коррекции» (2022-2024 гг., № госрегистрации 0122РК00549).
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит</u> /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта</u> /не раскрыта.	Проведенные исследования имеют важное значение для решения актуальных проблем, связанных с токсическим воздействием соединений тяжелых металлов на иммунную систему. Тяжелые металлы, такие как кадмий и свинец, широко распространены в окружающей среде и характеризуются высокой токсичностью, способностью накапливаться в организме и вызывать длительные негативные последствия для здоровья. Результаты проведенных исследований углубляют понимание взаимодействия

			<p>ключевых звеньев иммунной системы в условиях токсического воздействия. Выявлены механизмы, через которые тяжелые металлы влияют на иммунные клетки, играющие центральную роль в подавлении избыточного воспаления и поддержании иммунного гомеостаза. Таким образом, данная работа вносит значительный вклад в решение ключевых проблем, связанных с токсическим воздействием соединений тяжелых металлов, раскрывая механизмы их влияния на иммунную систему и развитие воспалительных процессов, а в разработку новых способов коррекции. Полученные данные имеют как фундаментальное, так и прикладное значение, открывая новые перспективы для науки и медицины.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности: 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.</p>	<p>Принцип самостоятельности диссертанта выражен на высоком уровне. Автор исследования сыграла ключевую роль в разработке его концепции, определении цели и задач, а также в проектировании и реализации экспериментов в рамках научно-технических проектов. Диссертант внесла значительный вклад в выбор методов исследования, организацию процесса сбора и анализа данных. Она активно участвовала на всех этапах выполнения работы: от подготовки образцов и забора биологического материала до анализа результатов и их статистической обработки. Кроме того, диссертант принимала непосредственное участие в формулировании научной гипотезы, разработке выводов и оформлении результатов исследования для публикации, что свидетельствует о высоком уровне ее самостоятельности и вовлеченности в исследовательский процесс.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.</p>	<p>Актуальность выбранной темы обусловлена возрастающей угрозой для здоровья человека, связанной с воздействием экологических загрязнителей, в особенности тяжелых металлов, таких как кадмий и</p>

			<p>свинец. Эти вещества обладают высокой токсичностью и имеют способность накапливаться в организме, что может привести к длительным и порой необратимым изменениям, включая нарушения в функционировании иммунной системы. В последние десятилетия проблема загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами стала одной из самых острых на глобальном уровне, что делает исследование их воздействия особенно важным для медицины и экологии.</p> <p>Особое внимание следует уделить роли этих металлов в хронизации воспалительных процессов. Исследования показывают, что кадмий и свинец могут играть ключевую роль в нарушении нормальной регуляции иммунного ответа. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в изучении токсического воздействия этих веществ, многие механизмы их влияния на иммунную систему и на развитие воспалительных заболеваний до сих пор остаются недостаточно исследованными. В частности, существует дефицит данных о том, как кадмий и свинец воздействуют на функциональную активность клеток иммунной системы, участвующих в подавлении воспаления и поддержании иммунного равновесия. Таким образом, исследование воздействия тяжелых металлов на иммунную систему, особенно в контексте их роли в хронизации воспалительных процессов, является важной научной задачей. Результаты таких исследований помогут не только углубить понимание механизмов токсического воздействия этих веществ, но и разработать новые методы профилактики и лечения заболеваний, связанных с их воздействием.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) отражает; 2) частично отражает; 3) не отражает.</p>	<p>Содержание диссертационной работы 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>Целью диссертационной работы является изучение роли иммунных клеток, обладающих регуляторными и супрессорными функциями, в механизмах развития воспалительного процесса при металл-индуцированной иммунодепрессии для поиска возможных путей патогенетической коррекции с помощью производных пиперазина. Поставленные для достижения цели исследования задачи решены с применением современных методов, что обеспечило высокую достоверность и точность полученных результатов. В процессе работы была тщательно выбрана экспериментальная модель, которая наиболее точно отражала физиологические условия, необходимые для изучения токсического воздействия тяжелых металлов на иммунную систему. Все этапы исследования были тщательно спланированы и проведены с учетом актуальных стандартов научных исследований, что гарантировало надежность и воспроизводимость полученных результатов.</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>Все разделы диссертационной работы: актуальность, научная новизна, практическая значимость, а также основные положения, выносимые на защиту, объединены внутренним единством полученных результатов.</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>Диссертация содержит подробный анализ современных зарубежных и отечественных литературных данных по изучаемой теме, с аргументированным сравнением предложенных автором решений с известными методами и подходами.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 	<p>Научные результаты и положения диссертационной работы являются новыми и подтверждается наличием:</p>

		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>1. Публикации в издании, индексируемом в информационных базах Scopus и PubMed: Naphthaleneoxupropargyl-Containing Piperazine as a Regulator of Effector Immune Cell Populations upon an Aseptic Inflammation // <i>Molecules</i>. – 2023. – Vol. 28. – P. 7023 (CiteScore 2023 – 6,7. (Molecular Medicine Q2)).</p> <p>2. Четырьмя статьями в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК:</p> <p>1) Изучение острой токсичности новых химических соединений МХФ-19, МХФ-20 // <i>Вестник КазНМУ</i>. – 2020. – №4. – С. 434-438.</p> <p>2) Тимусопосредованная регуляция воспаления в условиях патогенетической коррекции комплексом // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №1-43. – С 140-145.</p> <p>3) Экспериментальная оценка селезеночных иммуноцитов при воспалении, вызванном на фоне воздействия кадмия и свинца // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №1-43. – С 146-149.</p> <p>4) Патогенетическая модуляция иммунного ответа при асептическом воспалении // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №3-45. – С. 42-46.</p> <p>3. Публикациями тезисов в международных научных конференциях:</p> <p>1) Экспериментальное исследование нарушения регуляции воспаления, обусловленное воздействием тяжелых металлов, I Международный форум «Asfen.Forum, новое поколение – 2023» – Алматы: КазНМУ, 2023 - 568 с. – англ., каз., рус., Кайранбаева Г.К., Балабекова М.К., стр. 31.</p> <p>2) Effect of heavy metal salts on the immunological parameters of rats, Международная конференция «Physiology in Focus 2023» (Tartu, Lithuania).</p> <p>3) Значение содержания CD45+B220+RT1(МНС-II)+ при асептическом воспалении и оценка эффективности нового химического соединения. «Asfen.Forum, новое</p>
--	--	--	---

		<p>2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>1. Публикации в издании, индексируемом в информационных базах Scopus и PubMed: Naphthaleneoxypropargyl-Containing Piperazine as a Regulator of Effector Immune Cell Populations upon an Aseptic Inflammation // <i>Molecules</i>. – 2023. – Vol. 28. – P. 7023 (CiteScore 2023 – 6,7. (Molecular Medicine Q2)).</p> <p>2. Четырьмя статьями в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК:</p> <p>1) Изучение острой токсичности новых химических соединений МХФ-19, МХФ-20 // <i>Вестник КазНМУ</i>. – 2020. – №4. – С. 434-438.</p> <p>2) Тимусопосредованная регуляция воспаления в условиях патогенетической коррекции комплексом // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №1-43. – С 140-145.</p> <p>3) Экспериментальная оценка селезеночных иммуноцитов при воспалении, вызванном на фоне воздействия кадмия и свинца // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №1-43. – С 146-149.</p> <p>4) Патогенетическая модуляция иммунного ответа при асептическом воспалении // <i>Фтизиопульмонология</i>. – 2024. – №3-45. – С. 42-46.</p> <p>3. Публикациями тезисов в международных научных конференциях:</p> <p>1) Экспериментальное исследование нарушения регуляции воспаления, обусловленное воздействием тяжелых металлов, I Международный форум «Asfen.Forum, новое поколение – 2023» – Алматы: КазНМУ, 2023 - 568 с. – англ., каз., рус., Кайранбаева Г.К., Балабекова М.К., стр. 31.</p> <p>2) Effect of heavy metal salts on the immunological parameters of rats, Международная конференция «Physiology in Focus 2023» (Tartu, Lithuania).</p> <p>3) Значение содержания CD45+B220+RT1(МНС-II)+ при асептическом воспалении и оценка эффективности нового химического соединения. «Asfen.Forum, новое</p>
--	--	--	---

			<p>поколение – 2024» – Алматы: КазНМУ, 2024 - Кайранбаева Г.К., Балабекова М.К., Ю В.К. стр. 699-700.</p> <p>4) Нарушение активности т-регуляторных клеток при воспалении на фоне действия солей тяжелых металлов. «Asfen.Forum, новое поколение – 2024» – Алматы: КазНМУ, 2024 - Кайранбаева Г.К., Балабекова М.К. стр. 745-746.</p> <p>4. Пат. №36782. Соединение 1-[1-(2,5-диметоксифенил)-4-(нафталин-1-илокси)бут-2-инил]-4-метилпиперазин в комплексе с β-циклодекстрином, обладающее иммуномодулирующей активностью (07.06.2024) и авторское свидетельство №48776 (01.08.2024).</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Сформулированные в диссертационной работе выводы являются новыми, обоснованными и полностью соответствующими поставленным в диссертации задачам.</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>Патент на изобретение №36782 «Соединение 1-[1-(2,5-диметоксифенил)-4-(нафталин-1-илокси)бут-2-инил]-4-метилпиперазин в комплексе с β-циклодекстрином, обладающее иммуномодулирующей активностью» (07.06.2024).</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 (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>Все основные выводы основаны на результатах проведенных исследований и являются аргументированными, обоснованными и достоверными.</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? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано;</p>	<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 изобретение, авторское</p>

		<p>4) не доказано; 5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет; 3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</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>	свидетельство), что показывает уникальность полученных данных, и научную новизну.
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>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и</p>	<p>Выбор методологии исследования обоснован и подробно описан в соответствующем разделе диссертационной работы. Методы, использованные в диссертационной работе, являются современными, включают в себя использование новых методологических подходов. Качество проведенных работ соответствует высоким стандартам реализации научных исследований.</p> <p>По результатам проведенных исследований описание количественных показателей производилось с помощью ППП STATISTIKA 7,0, SPSS версия 16 с использованием параметрических и непараметрических</p>

		<p>интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) да; 2) нет.</p>	<p>методов с помощью U-критерия Манна-Уитни, Вилкоксона, описание качественных признаков с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера, многофакторный логистический регрессионный анализ с использованием методики со свободным членом, без свободного члена, с последовательным включением и исключением независимых переменных. Использовали программу Excell, для построения графических изображений применяли программное обеспечение GraphPad Prism версия 10, выпущенное Graphpad Software.</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): 1) да; 2) нет.</p>	<p>Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности, сформулированные в диссертации, были тщательно доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями. Экспериментальные данные подтвердили научную обоснованность предложенных моделей и выявленных взаимосвязей, что подтверждает их значимость и применимость в реальных условиях. Экспериментальные исследования позволили не только подтвердить теоретические выводы, но и углубить понимание механизмов, лежащих в основе рассматриваемых процессов, что делает полученные результаты более значимыми и надежными. Все эксперименты проводились с использованием современных методов, что обеспечило высокую точность и воспроизводимость данных, а также подтвердило практическую применимость предложенных моделей и решений.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично <u>подтверждены</u>/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p>	<p>Важные утверждения в диссертации подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу, что свидетельствует о высоком уровне научной обоснованности работы. Все ключевые утверждения и выводы, представленные в исследовании, подкреплены соответствующими</p>

			<p>исследованиями и публикациями, которые отражают последние достижения в рассматриваемой области. Используемая литература включает как зарубежные, так и отечественные источники, что подтверждает объективность и полноту анализа. Ссылки на авторитетные научные работы демонстрируют, что предложенные в диссертации подходы соответствуют современным тенденциям и открытиям, что повышает надежность и научную ценность работы.</p>
		8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u> /не достаточны для литературного обзора.	<p>Достаточны. Библиографический список в диссертационной работе содержит 210 источников отечественной и зарубежной литературы.</p>
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) нет.	<p>Теоретическая значимость работы заключается в глубоком анализе механизмов воздействия тяжелых металлов, таких как кадмий и свинец, на иммунную систему и воспалительные процессы. Диссертация предлагает новые теоретические подходы к пониманию того, как токсичные вещества нарушают иммунную регуляцию и способствуют хронизации воспалений. Работа раскрывает важные взаимосвязи между экзо- и эндогенными факторами, что позволяет более точно описать их влияние на развитие воспалительных заболеваний. Кроме того, диссертация расширяет существующие теории в области токсикологии и иммунологии, вводя новые модели, которые объясняют механизмы иммунного ответа при воздействии тяжелых металлов. Эти новые подходы могут быть полезны для разработки теоретических основ профилактики и лечения заболеваний, связанных с экологическими рисками. Теоретическая значимость работы также заключается в использовании современных методов анализа, что позволяет систематизировать и интерпретировать данные на новом уровне. В результате диссертация делает вклад в развитие научных знаний о воздействии загрязняющих веществ на здоровье человека и может послужить основой для</p>

			дальнейших исследований в области экологии, медицины и иммунологии.
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да; 2) нет.</p>	<p>Результаты диссертационного исследования имеют значительный потенциал для применения в различных областях здравоохранения, что подтверждается наличием патента, а также возможностью их использования в разработке новых технологий и методов в области иммунологии. Практическая значимость работы заключается в возможности разработки новых методов профилактики и коррекции патологических состояний, связанных с воздействием тяжелых металлов. Например, изучение путей нейтрализации их токсических эффектов и восстановления иммунного равновесия может привести к созданию новых терапевтических подходов. Кроме того, результаты исследования могут использоваться для мониторинга экологических рисков и разработки стратегий защиты здоровья населения, проживающего в неблагоприятных экологических условиях. Работа имеет прикладное значение, поскольку впервые был применен Комплекс, разработанный в лаборатории АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова». Комплекс продемонстрировал высокую эффективность в поддержании функций иммунной системы и регенерации поврежденных тканей, что открывает новые возможности для практического использования в медицинской практике.</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>По результатам проведенных исследований получены патент на изобретение и авторское свидетельство.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>Изложение диссертации выполнено на высоком уровне, что подтверждается четкостью изложения материала, логической последовательностью и системностью представленных данных. Автор демонстрирует умение правильно структурировать информацию, грамотно</p>

			<p>формулировать научные идеи и выводы, что способствует легкости восприятия и понимания текста. Используемая научная лексика соответствует предмету исследования и современным стандартам академического письма, что свидетельствует о глубоком понимании темы и серьезном подходе к написанию работы. Весь материал изложен с учетом принципов научной объективности, а также со ссылками на актуальные и авторитетные источники, что придает работе научную состоятельность. Диссертация отличается правильной организацией всех разделов, с логичными переходами между ними, что позволяет читателю легко следить за ходом исследования и восприятием результатов. Технические аспекты работы, такие как оформление, соблюдение формальных требований и правильное цитирование, также выполнены в соответствии с академическими стандартами. В целом, диссертационная работа демонстрирует высокий уровень академического письма и соответствует требованиям, предъявляемым к научным исследованиям.</p>
11.	Замечания к диссертации	<p>Диссертационная работа Кайранбаевой Г.К. является полноценным, завершенным научным исследованием. Имеются незначительные замечания по тексту диссертаций:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Необходимо исправить отдельные орфографические и стилистические ошибки; 2. На страницах 11 и 33 исправить с «патент на полезную модель» на «патент на изобретение»; 3. Для таблицы 19 на странице 94 в оглавлении столбца «Стандартиз. коэффициенты» прописать как «Стандартизированные коэффициенты». <p>Упомянутые выше замечания не снижают общего высокого уровня диссертации и не носят принципиального характера, поскольку основные результаты работы являются значимыми и весомыми.</p>	
12.	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)	
13.	<p>Решение официального рецензента:</p> <p>1) присудить степень доктора философии (PhD);</p> <p>2) направить диссертацию на доработку в случае, если диссертация не соответствует установленным требованиями и (или) частично соответствует принципам (за исключением принципа академической честности), и (или) к ней имеются замечания, требующие исправления. В случае защиты диссертации в форме серии статей диссертация на доработку не отправляется;</p> <p>3) отказать в присуждении степени доктора философии (PhD) при нарушении принципа академической честности или несоответствии принципам научной новизны, внутреннего единства и достоверности.</p>	<p>Рекомендую присудить степень доктора философии (PhD) Кайранбаевой Гульгуль Кайранбаевне, представившей диссертацию на тему: «Металлиндуцированные нарушения регуляции воспалительного процесса в эксперименте и пути их патогенетической коррекции» представленной на соискание академической степени доктора PhD по специальности 6D110100 – «Медицина».</p>

Официальный рецензент:
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии
Кыргызской государственной медицинской академии
имени И.К. Ахунбаева





Токтогулова Н.А.
 Подпись _____ заверяю _____
Токтогулова Н.А.
 зав. общим отделом

