

## ОТЗЫВ

**официального рецензента на диссертационную работу Мукушкиной Дины Дауренбековны на тему «Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «БД060700-Биология».**

№ п/п	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	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:	Соответствует. Выполненная диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям Науки о жизни и здоровье: 4. Науки о жизни и здоровье. 4.1. Фундаментальные и прикладные исследования в области биологии. 5.2.2 Молекулярные, геномные, клеточные и биоинформационные технологии для развития прикладной биологии персонализированной медицины.
		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 проекта «Разработка тест-систем ранней диагностики сердечнососудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний на основе ассоциаций miRNA и их генов-мишеней» № АР05132460 Министерства образования и науки Республики Казахстан.
2.	Важность для науки	Работа <b>вносит/не вносит</b> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <b>раскрыта/не раскрыта</b>	Работа вносит существенный вклад в область биологии, ее важность хорошо раскрыта. Это подтверждается анализом зарубежной и отечественной литературы, определены теоретическая и практическая значимость работы.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <b>Высокий;</b>	Все эксперименты проделаны автором самостоятельно. Уровень самостоятельности высокий,



		<p>2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>отражается в написании докторантом публикаций, которые раскрывают основные полученные выводы научной работы. Автор самостоятельно провёл анализ литературных данных по теме исследования, экспериментальные исследования, анализ результатов исследования, написание и оформление рукописи диссертации.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <b>Обоснована;</b> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Тема данной диссертации актуальна и достаточно обоснована. По данным ВОЗ на сегодняшний день ССЗ являются одним из основных факторов высокой смертности. На практике применяется множество методов профилактики, диагностики и лечения данных заболеваний. Изучение взаимодействий miRNA с генами-кандидатами ССЗ позволит выявить новые механизмы развития заболеваний и прогнозировать их развитие.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <b>Отражает;</b> 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p>	<p>Содержание диссертации полностью отражает тему, выявление взаимодействий различных miRNA с mRNA генов-мишеней изученных заболеваний, их использование в клинической медицине в качестве диагностических и прогностических биомаркеров.</p>
		<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <b>соответствуют;</b> 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p>	<p>В научной работе докторант четко сформулировал цель и задачи исследований, которые соответствуют теме диссертации. Последовательность задач обеспечивают достижения цели, установление структурно-функциональной организации сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и определение количественных характеристик взаимодействия miRNA с mRNA кандидатных генов этих заболеваний.</p>
		<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <b>полностью взаимосвязаны;</b> 2) взаимосвязь частичная;</p>	<p>Диссертационное исследование представляет собой логически завершенный научный труд, обладающий внутренним единством. Четко сформулированные цель и задачи исследования нашли последовательное</p>



		3) взаимосвязь отсутствует	теоретическое и методологическое решение в каждом разделе диссертации, сформированы в виде основных положений, выносимых на защиту. Все результаты, выводы и заключения внутренне взаимосвязаны, каждое следующее положение вытекает из предыдущего с соблюдением принципа от общего к частному.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <b>критический анализ есть;</b> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	Исследуемая проблема докторантом была изучена и предложены новые решения, подход и методы, включая использование запатентованной программы MirTarget. А также проведено изучение взаимодействий полной последовательности miRNA и генов-мишеней CC3 и изучение количественных и качественных характеристик взаимодействий.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <b>полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Установлены характеристики взаимодействия 6272 miRNA в 5'-нетранслируемой области (5'UTR), 3'-нетранслируемой области (3'UTR) и в белок-кодирующей области mRNA кандидатных генов, связанных с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Выявлено, что mRNA 171 кандидатных генов атеросклероза взаимодействуют с 453 miRNA; mRNA 144 генов ишемической болезни сердца взаимодействуют с 405 miRNA; mRNA 173 генов инфаркта миокарда взаимодействуют с 522 miRNA. Впервые выявлены кластеры сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов исследованных заболеваний. Кластеры сайтов связывания были образованы с одной mRNA или многими mRNA. Выявлены полностью комплементарные взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Сайты связывания этих miRNA консервативны в mRNA ортологических генов.
		5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <b>полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%);	Выводы и полученные результаты представляют собой новые научные данные, полученные с помощью программы MirTarget: созданы базы данных - база



		3) не новые (новыми являются менее 25%)	нуклеотидных последовательностей 6272 miRNA, базы нуклеотидных последовательностей 236 генов ассоциированных с атеросклерозом, 209 генов вовлеченных в патогенез ишемической болезни сердца и 238 генов, связанных с развитием инфаркта миокарда. Выявлены кластеры сайтов связывания miRNA в различных областях mRNA генов ССЗ. Ортологичные гены <i>GAS6</i> , <i>NFE2L2</i> , <i>SCAP</i> содержат в 5'UTR mRNA консервативные нуклеотидные последовательности кластеров сайтов связывания. Установлены специфические ассоциации miRNA и кандидатных генов для разработки методов диагностики и терапии атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными: 1) <b>полностью новые;</b> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	В диссертации были использованы современные технологические (биоинформатические) методы исследования, которые могут способствовать снижению экономических затрат последующих экспериментов.
6.	Обоснованность основных выводов	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)	Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах, полученных методами биоинформатики.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	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	1. Нуклеотидные последовательности mRNA изученных 171, 144 и 173 генов, участвующих в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, соответственно, являются мишенями miRNA. Положение доказано представленными результатами и описанием таблиц с количественными характеристиками (начало сайта связывания miRNA с mRNA; местоположение сайта связывания miRNA (3'UTR, 5'UTR, CDS); свободная энергия взаимодействия ( $\Delta G$ , кДж/моль); схемы взаимодействия нуклеотидов между miRNA и mRNA). 2. В 5'UTR, CDS, 3'UTR mRNA некоторых



		<p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <b>нет</b></p>	<p>кандидатных генов, участвующих в развитии атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, имеются одиночные, множественные сайты и полисайты связывания miRNA. Положение доказано представленными таблицами и результатами - кластеры сайтов связывания miRNA 35, 30 и 39 mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда соответственно; полисайты, организованные в кластеры – взаимодействия ID01030.3p-miR, ID00436.3p-miR, miR-466 с mRNA генов-мишеней <i>CD36</i>, <i>FASLG</i>, <i>FLT1</i>, <i>NOS1</i>, <i>PLA2G7</i>, <i>SPI</i>, взаимодействия ID00470.5p-miR и miR-574-5p с mRNA генов-мишеней <i>CD40LG</i>, <i>CDKN2B</i>, <i>IGF1</i>, <i>NOS1</i>, <i>OLRI</i>, <i>PPARA</i>.</p> <p>3. Кластерная организация сайтов связывания miRNA в mRNA кандидатных генов изученных заболеваний приводит к компактизации нуклеотидной последовательности mRNA, являющейся мишенью нескольких miRNA и возникновению конкуренции молекул miRNA за связывание с mRNA гена- мишени. Положение доказано описанием полученных результатов: сайты связывания некоторых miRNA образуют кластеры в 5'UTR и CDS последовательностях mRNA, что приводит к конкуренции между этими miRNA за связывание с mRNA и, соответственно, за подавление экспрессии целевого гена. Количественные характеристики сайтов связывания miRNA с mRNA позволяют предсказать, какие miRNA могут более эффективно связываться с mRNA при равных концентрациях miRNA.</p> <p>Положения содержат новую информацию о взаимодействиях большого количества различных miRNA и генов-мишеней ССЗ. Данные положения оригинальны и показывают обширное понимание</p>
--	--	--	---



		<p>7.3 Является ли новым? 1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>данных ассоциаций, которые влияют на множество клеточных процессов в организме человека.</p> <p>Все положения являются новыми, так как они основаны на новых полученных научных данных.</p> <p>Комплексный подход включает совместное изучение ассоциаций miRNA и их генов-мишеней с помощью биоинформатических методов. Результаты исследования вносят существенный вклад в представления о молекулярно-генетических механизмах ССЗ.</p> <p>Результаты диссертационной работы отражены в 9 научных работах, в том числе 1 статья в международном журнале с импакт-фактором, цитируемом в Web of Science; 4 статьи из перечня Комитета по обеспечению качества в сфере образования и науки; 4 тезиса в материалах международных конференций.</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>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>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;</p>	<p>В работе методология подробно описана и представлено обоснование выбора методов исследования, приведено обширное сравнение известных программ-предикторов с используемой программой MirTarget.</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований, интерпретация данных была проведена с помощью биоинформатических методов.</p> <p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием, которое представлено использованием программ для анализа и форматирования нуклеотидных и аминокислотных последовательностей; созданием баз данных генов-</p>



		2) нет	кандидатов ССЗ с использованием баз данных UniProt Knowledgebase, GeneCards: The Human Gene Database, miRBase, PubMed; изучением количественных и качественных характеристик полученных взаимодействий; докторант также попыталась реализовать полученные данные с помощью постановки экспериментов в лаборатории.
		8.4 Важные утверждения <b>подтверждены</b> /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения подтверждены ссылками на актуальную научную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы <b>достаточны</b> /не достаточны для литературного обзора	В ходе написания данной работы были использованы 360 отечественных и зарубежных литературных источников.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение в изучении молекулярно-генетических механизмах ССЗ, что может способствовать открытию новых направлений в ранней диагностике данных заболеваний.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет практическое значение: из изученных 6272 miRNA и 683 кандидатных генов для валидации экспериментов и создания тестовых панелей предлагаются ассоциации 37 miRNA и 7 генов атеросклероза, ассоциации 22 miRNA и 15 генов ИБС, ассоциации 52 miRNA и 22 генов ИМ.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) <b>полностью новые</b> ; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения, изложенные в диссертационной работе, являются новыми для практики, так как в предыдущих исследованиях изучалась малая часть генов-мишеней и miRNA, что не отражает полную картину таких мультигенных заболеваний, как ССЗ. Данная работа основана на комплексном подходе к изучению молекулярно-генетических механизмов заболеваний.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) <b>высокое</b> ; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Диссертационная работа написана на профессиональном уровне, отвечает требованиям Правил присуждения ученых степеней Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК. Работа представляет собой логически завершенный



			<p>научный труд, обладающий внутренним единством. Четко сформулированные цель и задачи исследования нашли последовательное теоретическое и методологическое решение в каждом разделе диссертации, сформированы в виде основных положений, выносимых на защиту.</p>
--	--	--	--

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Мукушкиной Дины Дауренбековны на тему «Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда», соответствует требованиям Правил присуждения ученых степеней Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060700-Биология».

**Официальный рецензент:**

Кандидат биологических наук,  
 зав. лабораторией молекулярной биологии,  
 заместитель директора Филиала  
 ТОО «Национальный центр  
 биотехнологии» в городе Алматы



Скиба Ю.А.



*подпись Верна*  
*отв. по кадрам Малмышева З.Р.*

