	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»		
	Жалпы иммунология кафедрасы	Рецензия	Редакция: 1 Страница 1 из 6

Абдолла Нұршаттың «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (Ph.D) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Созылмалы қабынудың әртүрлі тәжірибелік үлгілеріндегі миелоидтық супрессорлық жасушаларды зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ресми рецензентін


ПІКІРІ

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі және оның жалпы ғылыми және мемлекеттік бағдарламалармен байланысы

Ізденуші Абдолла Нұршаттың диссертациялық зерттеуі адамзаттың өмір сүру сапасын төмендетіп ерте картаю үдерісі мен онкопатологиялардың дамуына қолайлы супрессорлық орталарды қалыптастыратын патологиялардың бірі созылмалы қабыну процесіндегі иммуносупрессорлық жасушалардың рөлін зерттеуге бағытталған. Созылмалы қабынумен сипатталатын патология мәселесі фармакологияның жіті қабыну ауруларын емдеудегі жетістіктеріне байланысты және әлеуметтік-маңызды аурулармен күресте маңызды болып келеді, бұл сапалы өмір мен өмір сүру ұзақтығының жоғарлауына әсер етеді. Созылмалы қабынудың дамуына аяқталмаған жедел қабыну жағдайында соңына дейін анықталмаған себебтері бойынша негізгі қатысушылары Т-лимфоциттер, макрофагтар және фибробластар қатысады. Өзара бұл жасушалар қабыну аймағында бір мезгілде қатысу феноменін құрайтын қабынуды ынталандыратын және қабынуға қарсы цитокиндерімен бірге ұзақ уақытқа жалғасатын қабыну процесін тудырады. Ал қабынудың толық уақытында шешілуі ұлпалық гомеостазды калпына келтіреді.

Миелоидтық супрессорлық жасушалар (MDSC) қатерлі ісік, қабыну мен жұқпа кезінде көбейіп Т-жасушалық жауапты нәтижелі бәсендететін гетерогенді популяция болып келеді. Бұл жасушалар сау адамдардың және әртүрлі патологиялар контекстінде иммунды жүйенің ерекше бөлігін құрайды. Қазіргі таңда аталмыш жасушалардың экспансия механизмдері, супрессорлық қызметтері және терапевтикалық қолдыну мүмкіншіліктері кең қарастырылуда.

Диссертацияның негізгі идеясы жіті қабыну процесінің толықтай аяқталмай созылмалы қабынудың дамуында, сүйек кемігінен жүйелік қан айналымға түсетін және бірқатар цитокиндердің әсерінен алғашқы лимфоидті мүшелер мен қабыну ошақтарына жинақталатын миелоидты қатардың ерте прекурсорларының гетерогенді популяциясы болып табылатын миелоидты супрессорлық жасушалар (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC) қатысуын және функциялық-фенотиптік ерекшеліктерін зерттеуге арналған. MDSC аккумуляциясы

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Жалпы иммунология кафедрасы	Рецензия
		Редакция: 1 Страница 2 из 6

иммуносупрессияның жалпы процессінде доминатты болып, ісікке қарсы Т жасушалық иммунитетті басуда теріс рөлі тәжірибелік және клиникалық тұрғыдан сенімді түрде дәлелденген. Онкологиялық патологияның көрніс беруінде морфологиялық негізі ұзаққа созылған созылмалы қабыну қатысатынын және оның қатерлі ісік патологиясының таралу құрылымындағы қауіптің негізгі факторлардың бірі екенін ескерсек, созылмалы қабыну кезінде MDSC рөлін зерттеу қазіргі биомедицина үшін қажетті болып саналады. Сонымен қатар, созылмалы аурулардың механизмдері туралы көбірек түсінік алуға және оларды тиімді емдеудің жаңа жолдарын ашуға көмектеседі.

Диссертациялық жұмыстың орындалуы Қазақстан Республикасының ұлттық ғылыми кеңесі мақұлдаған 244/ГФЗ «Цитотоксикалық заттармен конъюгацияланған альфа-фетопротеин көмегімен миелоидық супрессорлық жасушалар элиминациясының, ісікке қарсы иммунитеттің жағдайы мен ісіктің өсуіне әсерін тәжірибелік жануарларда зерттеу» және AP05131710 «Тәжірибеде ісіктің өсуінің стимуляторы болатын созылмалы қабынуды болдырмау үшін миелоидтық супрессорлық жасушалардың (MDSC) коррекциясына фармакологиялық жолдарды әзірлеу» жобасы екі гранттық жобаның аясында жүргізілген, бұл осы бағыттың мемлекеттік бағдарламалармен тығыз байланысын көрсетеді.


2. Диссертацияда алынған ғылыми нәтижелер және олардың негізділігі

Абдолла Нұршаттың зерттеу жұмысының маңыздылығы мен өзектілігіне қарай, жұмыстың мақсаты мен оларға жетудің тапсырмалары нақтылы көрсетілген. Қойылған міндеттердің барлығы орындалған. Диссертацияның зерттеу бөлімдерінің нәтижелері және қорытындылары, оның барлық бөлімдері логикаға сай бір тізбектілікті камтиды. Зерттеуде төмендегідей тұжырымдалған негізгі нәтижелер алынған:

-Созылмалы қабыну жағдайында CD11b⁺Ly6G^{high} гранулоцитты және CD11b⁺CD49d⁺ моноцитты MDSC-дің иммундық жүйені негативті реттеуге қатысатыны анықталған.

-Жарықтық стресстің де созылмалы қабыну сияқты жасушалардың мобилизациясына жауапты CD62L және CD195 молекулаларының экспрессиясы жоғары, иммуносупрессорлы микроортаны қалыптастыра алатын MDSC популяцияларының жинақталуын индукциялайтыны көрсетілген.

-Созылмалы қабыну иммуносупрессорлы MDSC популяциясының үлесін арттыру арқылы ісіктің өсуін ынталандыратыны айқындалған.

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТИ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Жалпы иммунология кафедрасы	Рецензия
	Редакция: 1 Страница 3 из 6	

- *In vitro* зерттеулерінде, MDSC-дің CD62L экспрессиясы мен эффекторлы жасушаларға қарсы супрессорлық активтілігі, қабыну цитокині TNF α әсерінен жоғарлайтынын көрсеткен.


- Ағынды цитометрияны қолдана отырып, AFP-FITC конъюгатының MDSC жасушаларымен таңдамалы байланысатынын көрсеткен. Осы қасиетті ісікке қарсы антибиотик даунорубицинмен AFP цитотоксикалық конъюгаттын алу үшін пайдаланылған. AFP негізіндегі цитотоксикалық конъюгаттың *in vitro* және *in vivo* тәжірибелерінде иммуносупрессорлы MDSC жасушасын тиімді элиминациялайтындығы дәлелденген.

Алынған негізгі ғылыми нәтижелер халықаралық конференцияларда талқыланып, Қазақстандық ғылыми журналдарда және *Web of Science* пен *Scopus* дерекқорларына енетін ең беделді индекстелген халықаралық журналда (Inflammation Research, **Percentile=71%**; Cancer Immunology, Immunotherapy, **Percentile=85%**; Inflammation, **Percentile=64%**) жарияланған. Бұл жоғары сенімділік пен негізділікті куәландырады.

3. Диссертацияда алған ғылыми ережелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың негізделуі мен шынайлық деңгейі

Абдолла Н. диссертациялық жұмысының алғашқы мәліметтері толық және сенімді. Зерттеу жұмысына осы заманғы иммунологияның (Жануарлардың тәжірибелік үлгісін алу, перкол градиентінде изопикникалық центрифугалау, жасушаларды өсіру, CFSE пролиферация тесті, MTT тесті, иммуномагниттік сепарация, ағынды цитофлуориметрия, иммунноферментті талдау, зерттеу әдістерін қолданған. Зерттеудің әр кезеңінде алынған нәтижелерді талдауда негізінен параметрлік статистика әдістері қолданылған, алынған нәтижелерге статистикалық өңдеу жүргіген және табылған айырмашылықтардың сенімділігі Стюдентік *t*-тест арқылы бағаланып, жинақталған мәліметтер түрінде графикалық суреттермен берілген. Тәжірибелердің қайталану саны жеткілікті, қорытындылар статистикалық сенімді мәліметтер негізінде $P < 0.05$ және одан төмен нөлдік гипотезаның ықтималдығы негізінде жасалған. Диссертацияның ғылыми ережелері ғылыми жұмыстарға қойылатын талаптарға сәйкес келеді. Қорғалатын ғылыми жұмыстың ғылыми жаңалығы сенімді және ғылымға өз үлесін қоса алады. Сонымен қатар, ізденуші жаңа зерттеу әдістері мен құрал-жабдықтарды пайдаланған. Бұл диссертация деңгейінің жоғарлығын және жан-жақты зерттелгенін көрсетеді.

4. Ізденушінің диссертацияда мазмұндалған әрбір ғылыми нәтиженің тұжырымдарының және қорытындыларының ғылыми жаңашылдық деңгейі

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Жалпы иммунология кафедрасы	Рецензия
	Редакция: 1 Страница 4 из 6	

Абдолла Н. жұмысында қорғауға ұсынылатын ғылыми қағидалар алғаш рет ұсынылып, осы бағыттағы барлық талаптарға сай келеді. Тәжірибелік жұмыста төмендегідей ғылыми жаңалығы бар нәтижелер алынған:

Алғаш рет созылмалы адьювантты артриттің тышқан үлгісінде супрессорлық потенциалға ие $CD11b^+Ly6G^{high}$ гранулоцитты және $CD11b^+CD49d^+$ моноцитты MDSC субпопуляциялар үлесінің көбейетіні көрсетілген.

- Түнде жарықтандыру созылмалы қабыну тудырылған тышқандардағы $CD11b^+CD49d^+$ және $CD11b^+Ly6G^{high}$ MDSC субпопуляцияларының жиналуын арттыратыны анықталған.

- Созылмалы қабыну активтендірген MDSC-дің трансплантацияланған ісіктің өсуін ынталандыратыны байқалған.

- Экзогенді ісік некроз факторы альфа ($TNF\alpha$), *in vitro* жағдайында, MDSC-дің Т жасушаларға қарсы супрессорлық активтілігін күшейтетіні сонымен қатар, олардың CD62L экспрессиясын индукциялайтыны анықталған.

- Созылмалы қабыну жағдайында көшірілген ісіктің өсуінің тездеуі, CD62L экспрессиялайтын MDSC көбеюімен қатар жүретіні анықталған.

- Альфа-фетопротеин (AFP) ісік тудырылған тышқанның көкбауырынан бөлініп алынған G-MDSC және M-MDSC субпопуляцияларымен таңдамалы байланысатыны көрсетілген.

- AFP-Даунорубин (AFP-DR) цитотоксикалық конъюгаттың MDSC-ді селективті элиминациялайтыны *in vitro* және *in vivo* жағдайында ісік тудырылған тышқандарда дәлелденген.

Бұл ғылыми мәліметтер алғаш алынып, *Web of Science* пен *Scopus* дерекқорларына енетін үш халықаралық журналда жарияланған және шетелдік ғалымдар жағынан сілтеме жасалған. Бұл диссертацияда алынған нәтижелердің ғылым үшін жаңашылдық деңгейінің жоғары екенін көрсетеді

5. Ғылыми нәтижелердің практикалық және теориялық маңызы

Абдолла Н. диссертациясында алынған нәтижелердің теориялық маңыздылығы, бұл созылмалы қабыну ауруларынан зардап шегетін адамдардың өмір сапасын жақсартуға, созылмалы қабынуға байланысты онкологиялық аурулардан болатын адамдардың өлім-жітімін төмендетуге бағытталған зерттеулерде жасушалық механизмдер туралы түсінігімізді тереңдетеді. Сонымен қатар болашақта созылмалы қабыну аурулары мен онымен байланысты катерлі ісіктердің иммунотерапиясы үшін әдістерді жетілдіруге қолданылуы мүмкін. Жарық стресінің MDSC индукциясына әсері туралы алынған мәліметтер созылмалы қабыну мен циркадиандық ритмдері бұзылған (түнгі уақыттағы



жұмыс істеу) адамдардағы онкологиялық аурулардың жиілеу проблемасына жаңа көзқараспен қарауға және созылмалы бұзылулардың алдын алу мен емдеуге жаңа бағыттар жасуға мүмкіндік береді.

MDSC-ді анықтаудың AFP негізіндегі жаңа әдісінің өңделуі, сондай-ақ осы әдістің негізінде ісік кезіндегі иммуносупрессорлы MDSC-ді таргетті элиминациялау бойынша алынған алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы жоғары. Осы жұмыстың аясында AFP байланыстыратын MDSC-ді анықтау әдісіне патент (№ 32074, 18.04.2017 ҚР патентті) алынған. Бұл нәтижелер клиникалық иммунологтар үшін ғана емес, сонымен қатар онкологтар мен фармакологтар үшін де маңызы зор. Сондай ақ, диссертация нәтижелерінің маңыздылығын Web of Science және Scopus индекстелген халықаралық рейтингтік журналдарда жарияланған нәтижелер де айқындайды.

6. Диссертацияның мазмұндағы және рәсімдеуіндегі кемшіліктер мен ұсыныстар


Рецензияға ұсынылған зерттеуде G-MDSC жасушаларының фенотипі $CD11b^{+}Ly6G^{high}$ - деп көрсетілген. Алайда кейбір басқа жұмыстарда (Youn JI, Gabrilovich DI. 2010) аталған жасушаларды анықтағанда $CD11b^{+}Ly6G^{+}Ly6C^{low}$ фенотипі қолданылады.

Сонымен қатар M-MDSC жасушаларының фенотипі $CD11b^{+}CD49d^{+}$ ретінде қарастырылған. Бірақ, жоғары аталған аналогты зерттеуде M-MDSC фенотипі $CD11b^{+}Ly6G^{-}Ly6C^{hi}$ ретінде қолданылады.

Сонымен қатар, диссертация мәтінінде жалпы құндылығын төмендетпейтін маңызды емес стилистикалық және орфографиялық қателіктер орын алған.

7. Диссертация мазмұнының «Ғылыми дәрежелерді беру ережелері» талаптарына сәйкестілігі

Диссертациялық жұмыс ізденушінің жеке қатысуымен және заманауи ғылыми зерттеу әдістерін қолданумен орындалған аяқталған зерттеу. Оның негізгі идеясы - созылмалы қабынудың дамуындағы және оның ісіктердің прогрессиясын ынталандырудағы MDSC қатысуы мен ролін дәлелдеу төңірегінде шоғырланған. Бұл үшін Абдолла Н. созылмалы қабынудың жеке және біріккен тәжірибелік үлгілерін қолданып жан-жақты салыстырмалы зерттеу жүргізу арқылы көптеген жаңа мәліметтерді алған және әлемдік деңгейде ұсынған. Зерттеу нәтижелерінің жаңалығы, 14 ғылыми еңбекте жарияланған: оның 4-еуі Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»	
	Жалпы иммунология кафедрасы	Рецензия
		Редакция: 1 Страница 6 из 6

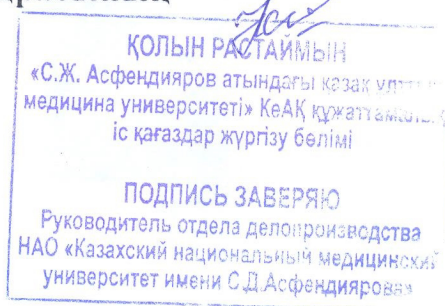
журналдарда; 7 еңбек халықаралық және шетелдік конференцияларда; 3 мақала Web of Science және Scopus деректер қорына енетін (Inflammation Research импакт-фактры 3.1; Cancer Immunology, Immunotherapy импакт-фактры 5.44; Inflammation импакт-факторы 3.2) журналдарда жарияланған, сонымен қатар 1 өнертабысқа ҚР патентті алынған. Бұл ҚР «Ғылыми дәрежелерді беру ережелері» барлық талаптарына сай келеді.

8. Қорытынды

Абдолла Н. «Созылмалы кабынудың әртүрлі тәжірибелік үлгілеріндегі миелоидтық супрессорлық жасушаларды зерттеу» тақырыбындағы диссертациясының өзектілігіне, жарияланған нәтижелердің шынайлығы мен дұрыстығына, теориялық маңыздылығы мен практикалық құндылығына және ғылыми дәрежелерді беру ережесінің талаптарына сәйкестігіне негізделіп Абдолла Н. «6D060700 – Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін беруге лайықты деп санаймын.

Ресми рецензент:

С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ,
жалпы иммунология кафедрасының
менгерушісі, м.ғ.к.



Э.Ж. Битанова