

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Мусралиной Ляззат Зенураиновны на тему «Палеогенетический анализ патогенных микроорганизмов в археологических находках с территории Казахстана», предоставленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности **6D070100 – «Биотехнология».**

№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: 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)	Диссертация соответствует критерию. Диссертационная работа выполнена в рамках проектов: - «Анализ знаковых феноменов, представляющих раннюю историю Великой степи, для решения вопросов этногенеза казахов» в рамках научно-технической программы BR05233709 "История и культура Великой степи" (2018-2020 гг.). - AP08856654 «Палеогенетический анализ патогенных микроорганизмов в археологических останках человека, представляющих Центрально-Евразийский регион» (2020-2022 гг.) - Проект «Анализ древних геномов Salmonella enterica из человеческих останков с территории Центральной Азии» (2021-2023 гг.).
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	В работе проведен анализ древних возбудителей заболеваний на археологическом материале, что вносит существенный вклад в науку и важно для дальнейшего изучения

			<p>эволюции патогенов. Проанализирован обширный экспериментальный материал и получены важные научные теоретические и практические результаты. Генетические последовательности, полученные в ходе исследований важны для изучения эволюции патогенов.</p>
3.	Принцип самостоятельности	<p>Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>Автор принимал непосредственное участие в: - постановке задач диссертации, работе с литературными данными по теме диссертации; - сборе информации по археологическим материалам; - работе с каталогом от музея НИИ МГУ имени М.В.Ломоносова для отбора необходимых образцов; - общении с археологами; - сборе археологических образцов и подготовке образцов для лабораторных исследований (приготовление костной стружки и выделение палео-ДНК); - скрининге на plа-ген; - подготовке библиотек, расчете концентраций и подготовке пуллов для полногеномного секвенирования на Illumina; - подготовке к усилению для подтверждения древнего патогенного микроорганизма; - биоинформатический скрининг патогенных микроорганизмов в полученных образцах палео-ДНК. --</p>

			<p>поиске и уточнение археологических характеристик по собранным образцам;</p> <p>- внедрение информации по образцам в базу данных PANDORA;</p> <p>- подготовке публикаций.</p>
4.	Принцип внутреннего единства	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована;</p> <p>2) Частично обоснована;</p> <p>3) Не обоснована.</p>	<p>Актуальность темы обоснована. Работа посвящена актуальной теме. Археологический материал из Центрально-Евразийского пространства, включая территорию современного Казахстана, практически не был изучен в контексте древних возбудителей заболеваний и миграционной истории особо опасных инфекций.</p> <p>Для обоснования актуальности диссертационной работы сделан хороший обзор литературных источников, на основе которого выявлены и определены направления и современные методы дальнейших исследований.</p>
		<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) Отражает;</p> <p>2) Частично отражает;</p> <p>3) Не отражает</p>	<p>Содержание диссертации полностью отражает тему диссертации и раскрывает содержание исследуемой проблемы. Диссертация состоит из 3 глав, заключения и списка использованных источников из 184 наименований. В 1 главе раскрыто состояние изучаемой проблемы. Во 2 главе подробно описаны современные методы исследований. В 3 главе показано описание собранной</p>

			коллекции образцов зубов и костных фрагментов, скрининг образцов и анализ данных современными методами молекулярной биологии. в
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	В диссертационной работе автором четко сформулированы цели и задачи исследований, которые полностью соответствуют теме диссертации.
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	Все разделы и положения диссертации полностью взаимосвязаны. Исследование представляет целостную научную работу.
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	По каждому разделу диссертации сделаны выводы, в которых содержится критический анализ и собственное мнение соискателя по рассматриваемым вопросам.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Результаты исследований являются новыми. В работе впервые в мире проведен анализ древних возбудителей заболеваний на археологическом материале, представляющем костные останки человека (360 древних индивидов) из могильников с территории современного Казахстана и прилегающих районов Кыргызстана и России. В сотрудничестве с большой группой ученых всего мира впервые установлена эволюционная история HBV на основе изучения всех известных на сегодняшний день данных по идентифицированным у древних людей (137 объектов) штаммам HBV, датированных

			<p>периодом от ~10 500 до ~400 лет назад. Показано, что казахстанские древние штаммы генетически близки циркулирующим в Евразии современным штаммам HBV (A и D генотипы) и принадлежат к генотипу D. Показано, что обнаруженные древние штаммы <i>Yersinia pestis</i> железного века в образце из некрополя Кызыл и средневековые штаммы <i>Yersinia pestis</i> в 3 образцах несторианского кладбища Кара-Джигач являются генетическими предшественниками второй эпидемии чумы («Черная смерть») в Европе.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Сформулированные в диссертации выводы касаются только собственных результатов исследований и являются полностью новыми. Выводы диссертации основаны на всестороннем анализе полученных результатов исследований.</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>Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются частично новыми и обоснованными.</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 и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>Выводы достаточно обоснованы. Степень обоснованности и достоверности основных выводов диссертации основана на большом экспериментальном материале, выполненном с использованием современных молекулярных методов исследования и с</p>

			последующей биоинформационной обработкой данных различными пакетами программ.
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; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) нет</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>Положение 1</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;</p> <p>Положение 2</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;</p> <p>Положение 3</p> <p>7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 7.2 Является ли тривиальным? 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым? 1) да; 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 7.5 Доказано ли в статье? 1) да;</p>

			<p>Положение 4 7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 7.2 Является ли тривиальным? <u>2) нет</u> 7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 7.4 Уровень для применения: <u>1) узкий;</u> 7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u></p> <p>Положение 5 7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 7.2 Является ли тривиальным? <u>2) нет</u> 7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 7.4 Уровень для применения: <u>1) узкий;</u> 7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u></p> <p>Положение 6 7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 7.2 Является ли тривиальным? <u>2) нет</u> 7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 7.4 Уровень для применения: <u>1) узкий;</u> 7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u></p> <p>Результаты исследований по всем положениям нашли отражение в 9</p>
--	--	--	---

			<p>научных работах:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ten millennia of hepatitis B virus evolution. Science. 2021 Oct 8;374(6564):182-188. doi: 10.1126/science.abi5658.- The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. Nature 606, 718–724 (2022). https://doi.org/10.1038/s41586-022-04800-3- Ancient genomic time transect from the Central Asian Steppe unravels the history of the Scythians. Sci. Adv.7, eabe4414 (2021).- Stone Age Yersinia pestis genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. PNAS 2022 Vol. 119 No. 00 e2116722119 https://doi.org/10.1073/pnas.2116722119- Features of the study of ancient pathogens. Журнал проблем эволюций открытых систем, 22(1), 83-89 http://peosjournal.org/library/peos_v1_2020_files/13_peos_v1_2020.pdf- Ежелгі ДНҚ зерттеудің ерекшеліктері. Халықаралық Фараби оқулары, 2-12 сәуір, 2019 https://www.kaznu.kz/kz/20227/page/- Микроағзалар-ды зерттеуде палеогенетика-ның мүмкіншілікте-рі. Халықаралық Фараби оқулары, 2-12 сәуір, 2019 https://www.kaznu.kz/kz/20227/page/
--	--	--	---

			<p>- Палеогенетический анализ костных останков людей, представляющих Хунно-Сяньбийский пласт Береля Казахской части Алтая. Мир большого Алтая. Международный научный журнал. 2020. – № 6 (2). – С. 949-958. https://www.vku.edu.kz/sites/default/files/files/nauka</p> <p>- Берел аймағынан табылған адамның сүйек қалдықтары-нан ежелгі патогенді микроағзалар-ға палеогенетикалық талдау. Журнал проблем эволюции открытых систем. -2021 – Т.2, Вып. 23. – С. 117-126. https://peos.kaznu.kz</p>
8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно подробно описана <u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>1) Да Использованные в работе манипуляции, связанные с предобработкой и выделением ДНК из археологического материала, методы скрининга, секвенирования и обработка данных с применением различных методов анализа обоснованы и подробно описаны, что обеспечило надежность и достоверность полученных результатов. Все манипуляции, связанные с предобработкой и выделением ДНК из археологического материала, проведены в специализированной лаборатории для палеогенетических работ с применением всех возможных мер для защиты от контаминации древних ДНК современными ДНК.</p>

		<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>1) Да</p> <p>Использован комплекс современных методов палеогенетического анализа костных останков человека, акцентированный на геномах древних возбудителей заболеваний. Наличие древних штаммов возбудителей чумы в образцах палео-ДНК человека устанавливали как с помощью метода реал-тайм ПЦР с использованием специфических праймеров к референсной ДНК <i>Yersinia pestis</i>, так и методами биоинформационного анализа данных NGS. NGS секвенирование библиотек палео-ДНК проведено на платформах Illumina (HiSeq 4000 / MiSeq). Биоинформационная обработка первичных NGS данных и скрининг на известные возбудители болезней проведены с использованием специализированных для анализа древних ДНК пакетов программ EAGER и HOPS. Верификацию результатов биоинформационного скрининга проводили методом захвата (Capture) референсных ДНК с использованием мировых баз данных по патогенам. Автоматическую реконструкцию древних геномов патогенов и филогенетический анализ значимых патогенных организмов проводили с учетом всех известных мировых палеогенетических и современных данных с использованием пакетов программ</p>
--	--	---	--

			MEGAN, VCF, BEAST, R-Studio.
		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	Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием.
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения подтверждены соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора	Использовано 184 источника литературы, из них 176 на английском языке.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение. Результаты исследований расширяют знания и представления об эволюции патогенов.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Создана коллекция костных останков и палео-ДНК, представляющая 360 древних индивидов (333 зуба и 27 костных фрагментов) из 110 некрополей, датированных от VII века до н.э. по XIV век н.э. с территории современного Казахстана, Кыргызстана и России. Установлены наиболее эффективные методы анализа древних патогенов, которые имеют методологическое значение. Получены последовательности древних патогенов.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%);	Предложения для практики являются новыми. Результаты исследования включены в учебный план

		3) не новые (новыми являются менее 25%)	дисциплины «ІМКВ 5206» Engineering Molecular Cell Biology по специальности «7М05115-Биомедицинская инженерия» КазНУ им. Аль-Фараби.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к диссертациям. Имеются незначительные лингвистические и грамматические ошибки.

Диссертационная работа Мусралиной Ляззат Зенураиновны «Палеогенетический анализ патогенных микроорганизмов в археологических находках с территории Казахстана», представленная на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D070100 – «Биотехнология» является законченным фундаментальным исследованием и в полной мере соответствует требованиям «Правил присуждения степеней», а ее автор заслуживает присуждения ей ученой степени доктора философии (PhD).

Официальный рецензент:

Заведующий лабораторией

РГП «Научно-исследовательский институт

проблем биологической безопасности» МЗ РК

к.в.н., профессор, член корреспондент НАН РК

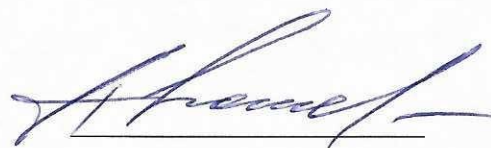


Орынбаев М.Б.

Подпись Орынбаева М.Б. заверяю

и.о. Главного ученого секретаря

д.б.н, профессор



Кошеметов Ж.К.

