

ОТЗЫВ
официального рецензента на диссертационную работу
Айткуловой Акботы Маратовны на тему «Молекулярно-генетические предикторы внутричерепных
субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов», предоставленную на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности - 6D060700 «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	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из Государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденной Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан - «Наука о жизни и здоровье».</p> <p>Диссертационная работа выполнена в рамках грантового финансирования №4751/ГФ4 «Исследование генетических маркеров для оценки прогноза заболевания при аневризмах сосудов головного мозга в казахской популяции» (ГР 0115РК00539, 2015-2017 гг.), ГФ4 «Изучение генов-кандидатов, вовлеченных в развитие субарахноидального кровоизлияния (семейные формы) на основе полноэкзомного секвенирования» (ИРН АР08955996, 2020-2021).</p>
2.	Важность для науки	Работа <u>вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не раскрыта</u>	<p>Данное исследование вносит существенный вклад в науку: предложен способ диагностики риска развития интракраниальных аневризм в казахской популяции. В ходе проведенного исследования были определены молекулярно-генетические маркеры, которые позволили создать таргетную диагностическую панель, определяющую потенциальный риск внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний у лиц, казахской национальности. Ранняя, донозологическая диагностика пациентов с высоким риском субарахноидальных кровоизлияний позволит своевременно проводить профилактику у лиц в группе риска.</p>
3.	Принцип	Уровень самостоятельности:	Соискатель принимал активное участие в разработке

	самостоятельность и	1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	дизайна исследования, во всех этапах исследования: популяционного, ассоциативного и полноэкзомного анализ, статистической обработке полученных данных, написании диссертации и публикаций.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована. 4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает 4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют 4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ;	<p>Данное исследование направлено на изучение ассоциативных связей аллельных полиморфизмов генов с риском внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний.</p> <p>Актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку внутричерепное субарахноидальное кровоизлияние является угрожающим для жизни состоянием, которое может привести к тяжёлой инвалидизации пациента даже в случае ранней диагностики и адекватного лечения. Изучение генетических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование различных заболеваний, является приоритетным направлением практической медицины. Поиск генетических маркеров позволит определять пациентов с высоким риском и проводить своевременную профилактику и лечение заболевания. В связи с этим проведенное соискателем исследование, несомненно, является актуальным. Также необходимо отметить, что соискатель провел анализ источников литературы по теме исследования и детально обосновал актуальность исследования.</p> <p>Содержание диссертационной работы полностью отражает тему исследования.</p> <p>Цель диссертационной работы изучение ассоциаций полиморфных генетических вариантов с риском внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов, соответствует теме исследования. Для достижения поставленной цели, логично представлены 4 задачи.</p> <p>Диссертационная работа соискателя логически последовательна и имеет внутреннее единство полученных результатов. Результаты отражают решение каждой</p>

		<p>2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>сформулированной задачи и из них вытекают выводы. В свою очередь выводы и заключение раскрывают цель и отвечают на поставленные задачи.</p>
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ</u> есть; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>На основании полученных результатов и проведенного анализа, автором был разработан способ диагностики риска развития интракраниальных аневризм в казахской популяции. Предложенный автором способ аргументирован, в диссертации представлен подробный критический анализ отечественной и зарубежной литературы.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u>; 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>В целом научные результаты являются частично новыми, так как ранее подобные исследования были проведены, в различных популяциях, в том числе азиатских и европейских, однако в литературе не встречалось исследование казахской популяции. Всего опубликовано 16 исследований по поиску ассоциации у пациентов с аневризмами сосудов головного мозга и САК с 2008 по 2022 год.</p> <p>Положения, выносимые на защиту являются полностью новыми, для казахской этнической группы. Подобные исследования ранее не проводились у лиц казахской национальности.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми? 1) <u>полностью новые</u>; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u>; 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы, представленные в диссертации являются полностью новыми для казахской этнической группы.</p> <p>Вывод 1. Выявлены различия в частотах встречаемости аллельных вариантов в генах, ассоциированных с субарахноидальными кровоизлияниями в этнической группе казахов. Казахская этническая группа занимает промежуточное положение между латиноамериканскими, европейскими и азиатскими популяциями по кластерному анализу генетических расстояний, изучаемых генов кандидатов.</p> <p>Вывод 2. Полиморфные варианты с.202-4463 C>T (rs175646) гена JDP2 и с.2092 G>A (rs1800255) гена COL3A1 определены в качестве потенциальных генетических маркеров, обуславливающих риск спорадических случаев</p>

			<p>САК в казахской этнической группе.</p> <p>Вывод 3. Генетический вариант с.1382 G>A гена ALCAM является потенциальным геном-кандидатом, обуславливающим риск наследственных форм внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов.</p> <p>Вывод 4. Установлено, что артериальная гипертензия и возраст, в совокупности с генетическими маркерами обуславливают риск разрыва ВА у пациентов со спорадическими формами САК в этнической группе казахов.</p>
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) <u>не новые</u> (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются полностью новыми и обоснованными:</p> <p>На основе проведенного анализа была разработана целевая панель молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики САК методами экзомного секвенирования и Open Agraу генотипирования.</p> <p>Предложен способ диагностики риска развития интракраниальных аневризм в казахской популяции.</p> <p>Также разработаны методические рекомендации для студентов специальностей медицинская генетика, научных сотрудников и врачей.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все основные выводы <u>основаны</u>/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>Все основные выводы основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах и хорошо обоснованы. Исследование выполнено на высоком научном и методологическом уровне, проведены соответствующие методы статистического анализа, для которых использованы пакеты программ GenoDive v.3.06 (Institute for Biodiversity and Ecosystem, Нидерланды), Haploview 4.2 (Broad Institute, США), Arlequin 3.1.2 (University of Bern, Швейцария) и R (Foundation for Statistical Computing, Австрия).</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> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) <u>скорее доказано</u>;</p>	<p>Все положения и выводы выносимые на защиту являются доказанными, тривиальными, новыми и отражены в публикациях соискателя.</p> <p>Уровень применимости средний, так как распространенность субарахноидального кровоизлияния</p>

		<p>3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u>; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) <u>средний</u>; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>составляет 1 % до 7 % случаев всех ОНМК. Также соискателем были разработаны методические рекомендации для студентов специальностей медицинская генетика, научных сотрудников и врачей.</p> <p>Основные результаты исследований представлены на международных и республиканских конференциях. По материалам исследования опубликовано 16 работ, из них 2 статьи в журналах дальнего зарубежья, индексируемых информационными ресурсами Web of Knowledge (ThomsonReuters, США) и Scopus (Elsevier, Нидерланды); 5 статей в журнале Республики Казахстан, входящих в список рекомендованных ККСОН МОН РК; 2 тезиса в материалах конференций дальнего зарубежья; 3 тезиса в материалах конференций ближнего зарубежья; 2 тезиса в материалах 12 международных конференций Республики Казахстан; 1 патент на изобретение Республики Казахстан; 1 методическая рекомендация, рекомендованная МЗ РК.</p>
8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u>; 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) <u>да</u>; 2) нет</p>	<p>Методология выполнена на высоком уровне, отвечает стандартам международных научных исследований. Выбор методологии исследования, обоснованный, подробно описан в разделе «Материалы и методы исследования». Исследование проведено с разрешения этической комиссии АО «Национального центра нейрохирургии» г. Астана (№1, 16.02.2015).</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных и сложных методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий.</p> <p>В методах исследования были использованы: -аппаратные методы диагностики САК, под местной анестезией путем катетеризации магистральных артерий головы через бедренную артерию по методу Сельдингера на аппарате Siemens Artis Zee Biplan (Siemens, Германия); -выделение геномной ДНК из крови и измерение показателей концентрации и чистоты ДНК проводили спектрофотометрическим методом на спектрофотометре</p>

			<p>Nanodrop 1000;</p> <p>-генотипирование спорадических случаев САК проведено методом РТ-ПЦР на основе чиповой технологии Open Array;</p> <p>-полноэкзомное секвенирование с применением протокола секвенирования Sure Select XT Low Input Target Enrichment (Agilent Technologies, США);</p> <p>-секвенирование проводилось на платформе Novaseq 6000 (Illumina, США) с 200х-кратным покрытием на базе Macrogen Inc. (Республика Корея).</p> <p>Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ GenoDive v.3.06 (Institute for Biodiversity and Ecosystem, Нидерланды), Haploview 4.2 (Broad Institute, США), Arlequin 3.1.2 (University of Bern, Швейцария) и R (Foundation for Statistical Computing, Австрия)</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> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены расчетами статистических показателей.</p>
		<p>8.4 Важные утверждения <u>подтверждены</u>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p>	<p>Все научные утверждения в представленной диссертации, имеют ссылки на актуальную и достоверную научную литературу.</p>
		<p>8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны</u>/не достаточны для литературного обзора</p>	<p>Соискателем были включены публикации на английском и русском языках, каталог GWAS исследований международной базы данных Национального Института Геномных исследований - NHGRI. Всего было 262 источника литературы по изучаемой проблеме.</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: разработаны методические рекомендации для студентов специальностей медицинская генетика, научных сотрудников и врачей.</p>
		<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных</p>	<p>Диссертация имеет практическое значение. Полученные в диссертационной работе результаты</p>

		<p>результатов на практике:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет</p>	<p>имеют важное практическое значение в медицинской практике, на основании результатов диссертационной работы был получен патент на изобретение №33654/29.05.2019 «Способ диагностики риска развития интракраниальных аневризм в казахской популяции». Также разработаны методические рекомендации «Оценка генетической предрасположенности в развитии интракраниальных аневризм в казахской популяции», которые могут быть использованы врачами невропатологами и ВОП в практической деятельности.</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложенные практические рекомендации «Оценка генетической предрасположенности в развитии интракраниальных аневризм в казахской популяции», являются новыми, и ранее не использовались в РК.</p>
10.	Качество написания и оформления	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	<p>Содержание и оформление диссертационной работы полностью соответствует предъявляемым требованиям, имеет высокое качество академического письма.</p>

Диссертационная работа Айткуловой Акботы Маратовны на тему «Молекулярно-генетические предикторы внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов», предоставленная на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности - 6D060700 «Биология», имеет важное теоритическое и практическое значение, отвечает требованиям Комитета по обеспечению качества в сфере образования Министерства просвещения Республики Казахстан.

Соискатель, Айткулова А.М., заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700 «Биология».

Главный научный сотрудник
 Центр научно-исследовательской лаборатории
 НАО «Медицинский университет Семей», PhD

Масабаева Меруерт Равильевна

