

ОТЗЫВ

**официального рецензента на диссертационную работу
Скворцовой Лилии Александровны на тему «Ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, с
развитием сердечнососудистых заболеваний у жителей Казахстана», предоставленную на соискание степени доктора
философии (РнД) 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, финансируемо(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 выполнена в рамках проекта «Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний и оценка индивидальной чувствительности к антиоксидантной профилактике» (№0112РК02397, 2012-2014гг.) по бюджетной программе МОН РК 217 «Развитие науки», подпрограммы 102 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2012-2014 годы. Приоритет: 4. Наука о жизни.</p>
2.	Важность для науки	<p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта</p>	<p>Работа вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта. Сердечнососудистые заболевания являются значимой проблемой здравоохранения в мире, в т.ч. и в Казахстане. По прогнозам ВОЗ заболеваемость и смертность населения от этих болезней в развитых и развивающихся странах будет расти. К самым распространенным патологиям, затрагивающим сердечную мышцу и сосуды, относятся ишемическую болезнь сердца, заболевания сосудов головного мозга и периферических артерий, ревмокардиты, артериальную гипертензию, инсульты, инфаркты, сердечные пороки и др. Молекулярно-генетическими методами идентифицированы гены и их белковые продукты, ассоциированные с развитием, течением и прогрессией ишемической болезни</p>

		<p>сердца. В развитии атеросклероза и сопутствующей ему ишемической болезни сердца, одна из главных ролей принадлежит окислительному стрессу, который вместе с пониженным антиоксидантным статусом, значительно утяжеляют течение ИБС.</p> <p>Результаты исследования представленной диссертационной работы дополняют наши знания о клеточно-тканевых процессах, участвующих в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца, о роли антиоксидантных белков при повреждении эндотелия сосуда липидными отложениями, о влиянии генетических вариаций генов антиоксидантной защиты на предрасположенность к развитию ишемической болезни сердца.</p> <p>Результаты генотипирования полиморфных вариантов в ключевых белках антиоксидантной защиты, несомненно, способствуют развитию эффективности превентивной и персонализированной медицины в лечении ишемической болезни сердца, а также разработке оптимальных протоколов ведения и лечения пациентов, находящихся в группе риска сердечнососудистых заболеваний.</p> <p>Результаты диссертационной работы могут быть использованы при чтении обязательных и элективных курсов для студентов высших учебных заведений, обучающихся по соответствующим направлениям биологических и медицинских наук.</p> <p>Важность полученных результатов теоретически и практически обоснована.</p>
<p>3.</p> <p>Принцип самостоятельности и</p>	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) Высокий;</p> <p>2) Средний;</p> <p>3) Низкий;</p> <p>4) Самостоятельности нет</p>	<p>Диссертационная работа характеризуется внутренним единством, логическим изложением материала и его анализом, что говорит о полностью самостоятельном выполнении исследования, включая анализ литературных данных, постановку экспериментов, обработку полученных данных и их правильную интерпретацию, а также подготовку рукописей публикаций.</p>
<p>4.</p> <p>Принцип внутреннего</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) Обоснована;</p>	<p>Актуальность исследования высокая, обоснованная.</p> <p>Актуальность проведенного исследования диктуется</p>

Единства	<p>2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p> <p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает: 2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) полностью взаимосвязаны; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы,</p>	<p>современными подходами в изучении таких мультифакторных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца. Подобные исследования направлены на изучение процессов, определяющих характер и отдельные особенности патогенеза заболевания.</p> <p>Изучение молекулярно-генетических факторов предрасположенности к ИБС, в результате которых устанавливаются внутренние факторы риска развития заболевания в контексте с превентивной медицинской, представляет большой научно-практический интерес. Исследования в этой области неполноценны и весьма противоречивы, так как находятся на пике своего развития.</p> <p>Анализ индивидуальных генетических особенностей позволяет выявлять мутации и полиморфизмы ключевых генов патогенеза заболеваний, тем самым выявлять факторы риска для ранней диагностики и предотвращения развития болезни. Таким образом, научные разработки и достижения превентивной и персонализированной медицины весьма актуальны и востребованы.</p> <p>Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме, что отражено в положениях, выносимых на защиту. Установлены полиморфизмы и аллели генов антиоксидантной защиты <i>GCLC</i> -129C/T, <i>GSLM</i> -588C/T и <i>GRX1</i> Ala5, которые с высокой степенью достоверности связаны с риском развития ИБС и атеросклероза в казахстанской популяции.</p> <p>В работе четко сформулирована цель исследования и поставлены адекватные и выполнимые задачи. Цель и задачи полностью соответствуют теме диссертации.</p> <p>Разделы диссертации логически и полностью взаимосвязаны между собой и подробно изложены. Диссертационная работа оформлена в соответствии с правилами, предъявляемыми к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD).</p> <p>Предложенные автором новые решения, принципы, методы</p>
----------	---	--

		<p>методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЕСТЬ:</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>аргументированы и оценены полностью по сравнению с известными решениями и с учетом современного состояния решаемой научной проблемы.</p>
5.	<p>Принцип научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые:</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются полностью новыми. Впервые, была изучена динамика экспрессии антиоксидантных белков SOD3 и GRX1 в стенке артерии кроликов породы Chinchilla на разных стадиях развития атеросклероза. Установлено, что первичная активация экспрессии внеклеточного белка SOD3 происходит в интактном медиальном слое, но не в пораженном интимальном.</p> <p>Впервые, установлено, что на ранних стадиях индуцированного атеросклероза, происходит комплексная активация экспрессии внутриклеточного антиоксидантного белка GRX1 во всех слоях артерии.</p> <p>Впервые, установлено частотное распределение генотипов полиморфизмов генов <i>SOD3 (EC-SOD)</i>, <i>GSLC</i>, <i>GSLM</i>, <i>GRX1</i> и <i>GRX4</i> в казахстанской популяции.</p> <p>Впервые, выделены кандидатные гены и их полиморфизмы <i>GSLC -129C/T</i>, <i>GSLM -588C/T</i> и <i>GRX1 Ala5</i>, ассоциированные с риском развития ИБС для казахстанской популяции.</p>
6.	Обоснованность	<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые:</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Выводы диссертации являются полностью новыми и основаны на всестороннем анализе данных, полученных в ходе экспериментальных исследований в рамках данной работы.</p> <p>Технические и экономические решения являются частично новыми и обоснованными исходя из цели и задач исследования. В работе применялись классические методики для проведения молекулярно-генетических исследований, с некоторыми модификациями.</p>
	Обоснованность	<p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с</p>	<p>Все основные выводы диссертации базируются на</p>

<p>основных выводов</p>	<p>научной точки зрения доказательства либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)</p>	<p>полученных результатов, достоверность которых подтверждена соответствующими статистическими методами. Исследования выполнены на высоком методическом уровне с использованием современного научного оборудования. Полученные результаты статистически достоверны.</p>
<p>7. Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отделимости: 7.1 Доказано ли положение? 1) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Выявляется ли тривиальным? 1) да; 2) нет 7.3 Выявляется ли новым? 1) да; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) да; 2) нет</p>	<p>На защиту вынесено 6 положений: 1) Внеклеточный белок антиоксидантной защиты SOD3 экспрессируется в субинтимальном и адвентициальном слоях нормальной аорты кроликов. На начальных стадиях индуцированного атеросклероза (стадия липидных пятен) происходит первичная активация экспрессии внеклеточного белка SOD3 в медиальном слое, подстилающим интимальный, которая коррелирует с наличием внеклеточного матрикса на стадии атером. <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</i> 2) Фоновая экспрессия антиоксидантного белка GRX1 наблюдается в интимальном, адвентициальном и части медиального слоев нормальной аорты кроликов. Увеличение экспрессии белка GRX1 при индуцированном атеросклерозе происходит во всех слоях на стадиях липидных пятен и липидных полосок; экспрессия белка GRX1 подавляется в интимальном слое на стадии атером. Интенсивная экспрессия белка GRX1 в адвентициальном слое опосредована комплексным ответом сосудистой стенки при развитии атеросклероза. <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</i> 3) В популяции здоровых жителей г. Алматы (69,5% казахов, 20,82% русских, другие – 9,68%) частота полиморфного аллеля -588T гена <i>SCLM</i> (0,139) больше соответствует частоте, характерной для европейской популяции (0,152); частота полиморфного аллеля -129T гена</p>

		<p><i>GSLC</i> (0,111) соответствует частоте, определенной для азиатской популяции (0,133); частота полиморфного аллеля Ala5 гена <i>GRX1</i> (0,661) гораздо выше частоты, представленной для мировой популяции (0,345–0,398); частота полиморфного аллеля 58Ttr гена <i>SOD3</i> (0,462) выше частот характерных для европейской (0,374–0,383) и азиатской (0,1–0,279) популяций; частота аллеля Leu220= гена <i>GRX4</i> (0,603) соответствует частотам азиатских популяций (0,558–0,606).</p> <p>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</p> <p>4) Высокий риск развития ишемической болезни сердца в казахстанской популяции достоверно ассоциирован с наличием в генотипе двух аллелей -588T гена <i>GSLM</i> (OR=2,91; CI=0,93–9,10; $r=0,009$) и/или двух аллелей -129T гена <i>GSLC</i> (OR=3,22; CI=0,88–11,80; $r=0,03$). С высокой степенью достоверности, отмечен риск ишемической болезни сердца для этнических казахов с генотипом -588TT по гену <i>GSLM</i> (OR=4,23; CI=0,89–20,16; $r=0,04$) и/или с генотипом -129TT по гену <i>GSLC</i> (OR=4,79; CI=1,02–22,39; $r=0,04$).</p> <p>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</p> <p>5) Риск развития ишемической болезни сердца у этнических казахов может быть связан с наличием пяти аланлиновыих повторов Ala5 в гене <i>GRX1</i> в гомозиготном состоянии (Ala5/5: OR=1,88; 95%CI=1,30–2,71; $\chi^2=16,902$, $r=0,005$).</p> <p>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</p> <p>6) Полиморфизм Ala58Ttr гена <i>SOD3</i> и полиморфизм Leu220= гена <i>GRX4</i> не являются факторами риска ишемической болезни сердца для казахстанской популяции</p>
--	--	--

		<p>($p > 0,05$).</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</i></p>
<p>8. Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана</p> <p>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:</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>Методы, применяемые в диссертационном исследовании, полностью обоснованы и подробно изложены в соответствующей главе.</p> <p>Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов генетики и молекулярной биологии. Интерпретация данных осуществлена с применением статистических методов.</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; 2) нет</p>	<p>Выявленные взаимосвязи и закономерности и основанные на них теоретические выводы доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями и исследованием «случай-контроль».</p>
	<p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Использованные источники литературы достаточно/не достаточно для литературного обзора</p>	<p>Все утверждения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p> <p>Автором диссертации был проанализирован большой и достаточный для подобных исследований объем литературных источников – 314 источников.</p>
<p>9 Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует</p>	<p>Диссертация имеет теоретическое значение. Подробно представлена картина активности антиоксидантных белков в стенке аорты кроликов в норме и при атеросклерозе. Данные по генетическому анализу казахстанской популяции важны для мировых баз данных и популяционно-специфических генетических маркерах ишемической болезни сердца.</p> <p>Исследования, проведенные в рамках данной</p>

	<p>высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p><u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>диссертационной работы, отличаются актуальностью для практической медицины. Анализ индивидуальных генетических особенностей позволяет выявлять мутации и полиморфизмы ключевых генов патогенеза заболеваний и, тем самым, определить факторы риска для ранней диагностики и предотвращения развития болезни.</p>
	<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p><u>1) полностью новые;</u> 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложения для практики являются полностью новыми для Казахстана.</p>
<p>10. Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p><u>1) высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>В целом, рецензируемая работа оставляет благоприятное впечатление по завершенности исследования, его логичности и подробности изложения материала. Однако есть замечания и предложения по данной работе.</p> <p>В работе имеются орфографические, стилистические, пунктуационные ошибки. Необходимо уточнить, согласно требованиям к оформлению диссертационных работ, структуру и название подпунктов во введении, правильное оформление и нумерацию рисунков, таблиц, ссылок и списка литературы.</p> <p>Стоит уменьшить количество аббревиатур слов и словосочетаний, если они не часто используются в тексте (например, АД – артериальное давление) и использовать аббревиатуры на русском языке.</p> <p>Указанные замечания не снижают общей ценности диссертационной работы. Работа является законченной и выполнена автором самостоятельно на высоком научно-методическом уровне.</p>

На основании вышеизложенного, предлагаю присудить Скворцовой Лилии Александровне степень доктора философии (PhD) или доктора по профилю:

Официальный рецензент:

к.б.н., зав. лабораторией генома
Института молекулярной биологии
и биохимии им. М.А. Айтхожина КН МОН РК

Г. Мамагулова

Исмагулова Г.А.

Подпись *Исмагулова Г.А.*
Заведую Главный специалист по качеству
Института молекулярной биологии и
им. М.А. Айтхожина КН МОН РК