

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Айткуловой Акботы Маратовны на тему «Молекулярно-генетические предикторы внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов», представленную 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>I.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>Соответствует</p> <p>Диссертационная работа выполнена в рамках проектов 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). Приоритет 4. Наука о жизни.</p>
2.	Важность для науки	<p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/не раскрыта</u></p>	<p>Работа вносит существенный вклад в науку и ее важность раскрыта хорошо.</p> <p>Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является отдельным видом геморрагического инсульта, когда излитие крови происходит в субарахноидальное (подпаутинное) пространство. Последствия САК - высокая инвалидизация и летальность. Самая частая причина спонтанного кровоизлияния – разрыв аневризмы. В последние годы с внедрением новых технологий в практику нейрохирургии, в лечении внутричерепных аневризм произошел значительный прогресс. Однако не до конца изучены механизмы возникновения разрывов внутричерепных аневризм и факторы их обуславливающие. Следовательно, своевременное</p>

			<p>выявление аневризмы и необходимость экстренного хирургического вмешательства является важным вопросом, стоящим перед нейрохирургами. Как правило, диагноз устанавливается на основании результатов КТ или МРТ. Знания патогенеза образования аневризмы, молекулярных механизмов и факторов, приводящих к образованию и разрыву внутричерепных аневризм, имеет важное значение в диагностике и выявлению пациентов с высоким риском САК. В Казахстане отсутствует опыт проведения молекулярно-генетических анализов у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями. В связи с этим представленное исследование имеет важное фундаментальное и практическое значение. Полученные результаты, несомненно, способствуют внедрению в медицинскую практику технологий генетического анализа, искусственного интеллекта для повышения эффективности диагностики и лечения заболеваний, а также могут быть использованы при чтении специализированных курсов лекций для студентов высших учебных заведений медицинского и биологического направлений.</p>
3.	<p>Принцип самостоятельности и</p>	<p>Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u>; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>Уровень самостоятельности высокий. Диссертационная работа характеризуется внутренним единством, логическим изложением материала и его детальным анализом, что говорит о полностью самостоятельном выполнении исследования, включая анализ литературных данных, проведение экспериментов, обработку полученных данных и их интерпретацию, подготовку рукописей публикаций.</p>
4.	<p>Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u>; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Актуальность диссертационной работы обоснована. Аневризматические субарахноидальные кровоизлияния представляют наиболее сложную и актуальную проблему современной неврологии и нейрохирургии ввиду высокой смертности и инвалидизации. Своевременное выявление и лечение внутричерепных аневризм является надежной профилактикой субарахноидальных</p>

	<p>кровоизлияний. В мировой практике скрининговая диагностика САК проводится инструментальными методами исследования сосудов головного мозга и на основе тестирования молекулярно-генетических маркеров, обуславливающих предрасположенность к заболеванию. Применение генетического тестирования позволяет выявлять пациентов, входящих в группу риска и проводить профилактику субарахноидальных кровоизлияний у больных и раннюю диагностику у ближайших родственников. Сложность ранней диагностики САК и несвоевременное лечение приводят к инвалидизации и летальному исходу. С развитием подходов превентивной и персонализированной медицины с использованием генетических маркеров, которые в настоящее время применяются как молекулярные инструменты ранней диагностики различных заболеваний, стало возможным выявлять пациентов группы риска, разрабатывать индивидуальные протоколы лечения и рекомендации по изменению стиля жизни с целью минимизации риска развития заболевания. Методами полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) и анализа экзомных последовательностей было установлено более 200 значимых полиморфных локусов, приводящих к развитию заболеваний. Исследования риска образования внутричерепных аневризм и субарахноидальных кровоизлияний проводятся в разных этнических группах. Они представляют большой интерес, т.к. доказано, что особенности локализации аневризмы и частота ее разрыва зависят от принадлежности к этнической группе и региону проживания пациента. В связи с этим, изучение ассоциации генетических вариантов с риском развития САК в казахской этнической группе является своевременным и актуальным.</p>
<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает;</p>	<p>Содержание диссертационной работы полностью соответствует заявленной теме, что отражено в</p>

		<p>2) Частично отражает; 3) Не отражает</p> <p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u>; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют</p> <p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u>; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует</p> <p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) критический анализ <u>есть</u>; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>положениях, выносимых на защиту. Работа посвящена изучению ассоциативных связей аллельных полиморфизмов генов с риском внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний.</p> <p>В работе четко сформулирована цель исследования и поставлены адекватные и выполнимые задачи. Поставленные цель и задачи соответствуют теме диссертационной работы и описаны достаточно основательно.</p> <p>Разделы диссертации логически и полностью взаимосвязаны между собой, подробно изложены и направлены на решение поставленных задач. Диссертационная работа оформлена в соответствии с правилами, предъявляемыми к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD).</p> <p>Проведен критический анализ источников литературы, использованных при написании диссертационной работы, использованные методы аргументированы и полностью оценены в сравнении с известными решениями и с учетом современного состояния решаемой научной проблемы. Предлагаемый метод диагностики на основе молекулярно-генетических маркеров хорошо описан.</p>
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми? 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%)</u>; 3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Научные результаты и положения являются частично новыми (75%), поскольку молекулярно-генетические маркеры внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний ранее изучены на других популяциях. Однако, это не умаляет важность диссертационной работы.</p> <p>Впервые установлены молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные со спорадическими и наследственными формами спонтанных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов.</p> <p>Ассоциации генетических вариантов с.202-4463 C>T (rs175646) гена JDP2 и с.2092 G>A (rs1800255) гена</p>

		<p>COL3A1 с риском развития спорадических форм САК в этнической группе казахов выявлены впервые.</p> <p>Впервые выявлены гены-кандидаты, обуславливающие развитие наследственной формы САК в этнической группе казахов.</p> <p>Впервые разработана таргетная панель молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики САК методами экзомного секвенирования и Oreln Atgaу генотипирования.</p> <p>Впервые установлены ассоциации генетических и клинических факторов.</p> <p>Выявлено, что артериальная гипертензия и возраст, являются независимыми факторами риска спорадических форм САК в этнической группе казахов. Выявленные генетические маркеры ранее не изучены в казахской этнической группе. Ввиду того, что генетические маркеры являются этнически специфичными и изучение данных маркеров на казахской этнической группе является необходимым и новым.</p> <p>Выводы диссертации являются полностью новыми и основаны на всестороннем анализе данных, полученных в ходе экспериментальных исследований в рамках данной работы. Впервые показано, что полиморфные варианты с.202-4463 C>T (rs175646) гена <i>JDР2</i> и с.2092 G>A (rs1800255) гена <i>COL3A1</i> являются потенциальными генетическими маркерами, обуславливающими риск спорадических форм САК в казахской этнической группе. Генетический вариант с.1382 G>A гена <i>ALСAM</i> является потенциальным геном-кандидатом, обуславливающим риск наследственных форм САК.</p> <p>Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются частично новыми и обоснованными исходя из цели и задач исследования. В работе применялись современные молекулярно-биологические методы: ПЦР в режиме реального</p>
	<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>времени на основе чиповой технологии Opep AptaU, экзомное секвенирование. Полученные результаты статистически обработаны.</p>
6.	Обоснованность основных выводов	<p>Все <u>основные</u> 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>Все полученные результаты диссертационной работы аргументированы, обоснованы и достоверны. Обоснованность сформулированных в диссертации научных выводов не вызывает сомнения. Выводы и результаты были представлены на международных конференциях и рецензируемых научных журналах, соответствующие теме диссертационной работы.</p>
7.	Основные положения, выносимые на защиту	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? <u>1) доказано;</u> 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; <u>2) нет</u> 7.3 Является ли новым? <u>1) да;</u> 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) средний; <u>3) широкий</u> 7.5 Доказано ли в статье? <u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>1. Казахская этническая группа имеет различия в частотах встречаемости аллельных вариантов генов, ассоциированных с риском САК и занимает промежуточное положение между латиноамериканскими, европейскими и азиатскими популяциями по кластерному анализу генетических расстояний. <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень применения широкий; доказано в статье.</i> 2. Полиморфные варианты с.202-4463 C>T (rs175646) гена <i>JDP2</i> и с.2092 G>A (rs1800255) гена <i>COL3A1</i> являются потенциальными генетическими маркерами, обуславливающими риск спорадических форм САК в казахской этнической группе. <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень применения широкий; доказано в статье.</i> 3. Генетический вариант с.1382 G>A гена <i>ALCAM</i> является потенциальным геном-кандидатом, обуславливающим риск наследственных форм внутрисерпных субарахноидальных кровоизлияний в этнической группе казахов. <i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень применения широкий; доказано в статье.</i> 4. Артериальная гипертензия и возраст, в совокупности с</p>

			<p>генетическими маркерами обуславливают риск разрыва ВА у пациентов со спорадическими формами САК в этнической группе казахов.</p> <p><i>Положение доказано; не является трициальным; является новым; уровень применения широкий; доказано в статье.</i></p>
8.	<p>Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<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; 2) нет</p> <p>8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны</u> для литературного обзора</p>	<p>Используемые методы полностью обоснованы и хорошо описаны в соответствующей главе.</p> <p>Используемые методы отвечают всем современным требованиям, представляемым мировым научным сообществом к такому рода исследованиям. Интерпретация данных осуществлена с применением статистических методов.</p> <p>Теоретические выводы, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны. Достоверность полученных результатов подтверждена применением при анализе экспериментальных данных большого набора статистических методов. Хорошая статистическая обработка позволяет не сомневаться в достоверности полученных соискателем результатов.</p> <p>Все утверждения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.</p> <p>В диссертационной работе использовано 262 источника литературы, что является достаточным.</p>
9	<p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет</p>	<p>Диссертация имеет теоретическое значение. Полученные результаты расширяют знания о молекулярно-генетических основах и особенностях этиопатогенеза спорадических и семейных случаев САК. Данные по генетическому анализу казахстанской популяции важны для мировых баз данных и популяционно-специфических</p>

		<p>генетических маркерах, обуславливающих развитие наследственной формы САК. В рамках диссертационной работы разработана методическая рекомендация для студентов специальности общая медицина и медицинская генетика, научных сотрудников и врачей, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Казахстан (№31/17.10.2017, ISBN 978-601-305-248-9).</p> <p>Диссертационная работа имеет практическое значение для медицинской практики, т.к. позволяет осущестлять персонализированный подход при ранней диагностике спорадических и семейных случаев САК. Патент на изобретение, полученный по результатам диссертационной работы, является свидетельством высокой вероятности применения полученных результатов на практике.</p> <p>Предложения для практики являются частично новыми, поскольку в мире уже применяется метод молекулярной диагностики заболеваний на ранних стадиях. Однако, выявленные в казахской этнической группе молекулярно-генетические маркеры и полученные результаты являются полностью новыми.</p> <p>Стиль изложения материала диссертационной работы соответствует академическим стандартам.</p>	<p>генетических маркерах, обуславливающих развитие наследственной формы САК. В рамках диссертационной работы разработана методическая рекомендация для студентов специальности общая медицина и медицинская генетика, научных сотрудников и врачей, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Казахстан (№31/17.10.2017, ISBN 978-601-305-248-9).</p> <p>Диссертационная работа имеет практическое значение для медицинской практики, т.к. позволяет осущестлять персонализированный подход при ранней диагностике спорадических и семейных случаев САК. Патент на изобретение, полученный по результатам диссертационной работы, является свидетельством высокой вероятности применения полученных результатов на практике.</p> <p>Предложения для практики являются частично новыми, поскольку в мире уже применяется метод молекулярной диагностики заболеваний на ранних стадиях. Однако, выявленные в казахской этнической группе молекулярно-генетические маркеры и полученные результаты являются полностью новыми.</p> <p>Стиль изложения материала диссертационной работы соответствует академическим стандартам.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое;</u></p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>	

На основании вышеизложенного предлагаю присудить Айткуловой Акбете Маратовне степень доктора философии (PhD) по специальности «6D060700 - Биология».

Официальный рецензент:

к.б.н., заместитель Генерального директора, заведующая лабораторией генома РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина» КН МНВО РК

Т. Масагулова

Г.А. Исмагулова

