

**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**

ПІКІР

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

Созылмалы қабыну аурулары мәселесі фармакологияның жіті қабыну ауруларын емдеудегі жетістіктеріне байланысты маңызды болып келеді, бұл өмір сүру ұзақтығының өсуіне әсер етеді. Ұзақ уақыт бойы дами отырып, олар ағзаның бұзылуына әкеліп, нәтижесінде өлімге ұшыратады. Заманауи тұжырымдамаларға сәйкес созылмалы қабыну онкологиялық процеспен және патологиялық қартаюмен байланысты. Сонымен қатар, созылмалы қабынудың пайда болу механизмдері нақты белгілі емес. Диссертациялық жұмыста қатерлі ісіктердің дамуында басты қатысушы болатын миелоидты супрессорлық жасушаларға басты назар аударылған. Қазіргі уақытта, миелоидты супрессорлық жасушалардың созылмалы қабынудың дамуына қатысуы болжанып, талқылануда. Осылайша, миелоидты супрессорлық жасушалардың созылмалы қабынудың дамуындағы рөлін анықтау мақсатында созылмалы қабынудың әртүрлі үлгілеріндегі олардың қызметі мен фенотиптік сипаттамаларын зерттеу иммунологиядағы зерттеудің маңызды бағыты болып табылады. Абдолла Нұршаттың диссертациялық жұмысы бұл мәселені шешуге айтарлықтай үлес қосады.

Диссертация Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі қаржыландыратын 244/ГФЗ «Цитотоксикалық заттармен конъюгацияланған альфа-фетопротеин көмегімен миелоидтық 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 орындалған, бұл осы саланың мемлекет тарапынан қолдауға ие екенін білдіреді.

2. Диссертацияға қойылатын талап деңгейіндегі ғылыми нәтижелері және олардың негізділігі

Пікір жазылған Абдолла Н. диссертациялық жұмысы кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, 4 зерттеу бөлімінен, 4 тұжырымнан және 267 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімінен тұратын, білікті ғылыми жұмыс. Жұмыс 46 суретпен көркемделген және бір кестемен екі қосымшаны қамтиды.

Диссертант зерттеудің мақсаты мен міндеттерін нақты көрсетіп, оларға жетудің жолдары мен әдістерін толық сипаттап нәтижелерге талдау жасаған.

Диссертацияның негізгі нәтижелері тұжырымдалған қорытындыда көрініс табады. Олардың әрқайсысы тиісті эксперименттермен дәлелденіп, математикалық статистика әдістерімен мұқият өңделген көптеген суреттермен көркемделген.

Диссертант экспериментальды созылмалы қабынудың белгілі үлгісі - адьювантты артритті қолдана отырып, жергілікті созылмалы қабынудың жүйелік иммунологиялық реакцияны, көкбауырда жинақталатын миелоидты супрессорлық жасушалардың индукциясы түрінде тудыратындығын нақты көрсеткен.

Бұл жұмыстың артықшылығы - созылмалы қабыну индукциялаған миелоидты супрессорлық жасушалардың трансплантацияланған тері астындағы ісіктің өсуін ынталандырудағы рөлін анықтау болып табылады. Сонымен бірге, ол миелоидты супрессорлық жасушалардың активтену механизмдеріне кейбір элементтердің, соның ішінде ісік некроз факторы альфа, химия атрактивті ақуыз S100 және осы жасушалар экспрессияланатын CD62L адгезия молекуласы қатысатынын көрсеткен. Осы деректерді адам патологиясына экстраполяциялай отырып, кез-келген созылмалы қабыну ауруы организмдегі онкогендік өзгеру жағдайында, миелоидты жасушалардың иммуносупрессивті популяциясын белсендіру арқылы қатерлі ісіктің өсуін жеделдетеді деп болжауға болады.

Диссертант жарықтық стресстің және оның созылмалы қабынумен бірікен кезінде миелоидты супрессорлық жасушалардың функциясына әсері туралы өте қызықты нәтижелер ұсынған. Диссертацияда тышқандарды түнде жарықтандырудың созылмалы қабыну сияқты әсер ететінін, яғни көкбауырдағы миелоидты супрессорлық жасушалардың жүйелік гиперпродукциясын және адгезия мен химиотаксис молекулаларының экспрессиясын индукциялайтыны дәлелденген. Бұл эксперимент түнгі ауысымда үнемі жұмыс істейтін адамдардағы қатерлі ісік ауруының жиілеуінің себебін түсіндіруі мүмкін. Сонымен бірге, тері асты ісігі бар жануарлардағы миелоидты супрессорлық

жасушаларды спецификалық элиминациялайтын агенттерді өндеуге арналған бөлігіндегі алынған нәтижелердің маңызы зор. Бұл спецификалық агент, диссертант анықтаған онкофеталды ақуыз альфа-фетопротеинді (AFP) өзіне арнайы байланыстыратын миелоидты супрессорлы жасушалардың жаңа қасиеті негізінде жасалған. Осы қасиетті ісікке қарсы антибиотик даунорубицинмен AFP цитотоксикалық конъюгатын алу үшін пайдаланылған. Жасалған конъюгаттың *in vitro* және *in vivo* тәжірибелерінде миелоидты супрессор жасушаларын селективті жоятыны және ісіктің өсуіне айтарлықтай кедергі келтіретіні дәлелденген. Бұл мәліметтер қатерлі ісік иммунотерапиясы үшін үлкен қызығушылық тудырады.

3. Ізденушінің диссертациясында тұжырымдалған әр ғылыми нәтиженің, қортындылары мен тұжырымдарының негізделуі мен шынайлық дәрежесі

Әрбір ғылыми нәтиженің дұрыстығы мен сенімділігі барлық эксперименттердің сипаттамасынан туындайды, олардың қайталану саны статистикалық талдау үшін жеткілікті, 46 суретпен көрсетілген. Қорытындылар статистикалық сенімді мәліметтер негізінде $P < 0.05$ және одан төмен нөлдік гипотезаның ықтималдығы негізінде жасалған. Жұмыстың барлық негізгі нәтижелері *Web of Science* және *Scopus* дерекқорларына енетін халықаралық журналдарда және ҚР Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған отандық мерзімді журналдарда жарияланған. Сонымен қатар 1 өнертабысқа Қазақстандық патент алынған. Бұл жоғары сенімділік пен негізділікті көрсетеді.

4. Ізденушінің диссертациясында тұжырымдалған әрбір ғылыми нәтиже (қағида) мен қорытындының жаңашылдық деңгейі

Абдолла Н. «Созылмалы қабынудың әртүрлі тәжірибелік үлгілеріндегі миелоидтық супрессорлық жасушаларды зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысының ерекшелігі қойылған міндеттердің түпнұсқалығы болып табылады, осы тапсырмаларды орындау барысында алынған барлық нәтижелер (ережелер) және олардан туындайтын тұжырымдар ғылым үшін мүлдем жаңа деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Оның дәлелі ретінде, үш беделді халықаралық журналдарда жарияланған негізгі нәтижелер де көрсетеді.

5. Ғылыми нәтижелердің практикалық және теориялық маңызы

Пікір жазылған диссертацияның теориялық маңыздылығы - созылмалы қабынудың дамуындағы, әсіресе қатерлі ісіктің өсуімен және ұзақ уақыттық жарықтық стреспен ұштасқандағы миелоидтық супрессорлық жасушалардың рөлі туралы білімді тереңдетеді. Сонымен қатар, ісіктер өсуінің қарқындылығы бұл ғылымдағы созылмалы қабынудың онкологиялық процестің потенциалды алғышарты ретінде қарастыратын осы заманғы ағымды растайды. Миелоидтық супрессорлық жасушаларда AFP рецепторларын анықтау да іргелі биомедицина үшін Қазақстан Республикасының патентімен расталған.

AFP ақуызын ісікке қарсы препаратпен конъюгациялау негізіндегі қатерлі ісіктерге қарсы жаңа фармакологиялық құралдарды өңдеуге арналған бөлімінің практикалық маңыздылығы жоғары, ол фармакология мен фармакотерапия үшін өте пайдалы болып табылады.

6. Диссертацияның мазмұнындағы және рәсімдеуіндегі кемшіліктер мен ұсыныстар

Абдолла Нұршаттың диссертациясы жүйелі жазылып алынған нәтижелер толықтай талқыланып түсіндірілген. Сонымен бірге, жұмыстың кешенділігі мен маңыздылығын, сонымен қатар ізденушінің объектілерді таңдау мен зерттеу тұжырымдамасын, зерттеудің мақсаттары мен міндеттерін жасауға, сондай-ақ эксперименттерді жоспарлау, алынған мәліметтерді жинау мен талдауға көп еңбек еткенін атап өткім келеді.

Диссертацияда айтарлықтай кемшіліктер жоқ. Ғылыми пікірталас ретінде бірнеше сұрақтар бар:

1 Зерттеуде қандай тышқандар қолданылды, олар қабыну үрдістеріне әкелетін ішкі жұқпалы емес ауруларды және паразитарлық инфекциялар мен жұқпалы аурулардың бар жоғына тексерілді ме?

2 Не себепті MDSC субпопуляциясын зерттеуде жануарлардың көкбауыры ғана қолданылады?

3 Сіздің ойыңызша PD1-PDL1 сигналдық жолдарын белсендіру созылмалы аурулардың пролангациясына әкеледі ме?

4 NK және NKT жасушалары популяциялары қандай маркерлері бойынша зерттелді?

5 Сіздің ойыңызша, AFP-токсикалық конъюгаты негізінде жаңа ісікке қарсы препараттарды жасаудың келешегі қандай?

6 Сіздің ойыңызша, мұндай препараттар созылмалы қабыну ауруларымен күресу кезінде пайдалы болады ма?

7. Диссертацияның мазмұнының Ғылыми дәреже беру ережесінің талаптарына сәйкестігі

Н.Абдолланың диссертациялық жұмысы қабынумен байланысты иммуно жасушалық механизмдерді зерттеу саласындағы өзекті де маңызды теориялық және практикалық міндеттерді шешумен байланысты. Автор жан-жақты салыстырмалы зерттеу жүргізу арқылы көптеген жаңа мәліметтерді алған. Диссертацияның негізгі нәтижелері 14 ғылыми еңбектерде жарияланған: оның 4-еуі Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда; 3 мақала *Web of Science* және *Scopus* деректер қорына енетін жоғары импакт-факторы бар (Inflammation Research, Cancer Immunology&Immunotherapy, Inflammation) журналдарда жарияланған, 7 еңбек халықаралық және шетелдік конференцияларда ұсынылған, сонымен қатар 1 өнертабысқа патент алынған. Бұл ҚР БҒМ ғылым және білім саласын бақылау комитетінің «Ғылыми дәрежелерді беру ережелері» мен Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-дің диссертациялық кеңесі туралы ережелерінің барлық талаптарына сай келеді.

Диссертациялық жұмысының өзектілігіне, ғылыми жаңалығына, теориялық және тәжірибелік маңыздылығына, ғылыми-зерттеу деңгейі және «Ғылыми дәрежелерді беру ережесінің» талаптарына толықтай сәйкестілігіне негізделіп, Абдолла Н. «6D060700 – Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін беруге лайықты деп санаймын.

Ресми рецензент:

**Ұлттық биотехнология орталығы,
иммунохимия және иммунобиотехнология
зертханасының меңгерушісі, б.ғ.д.**

