

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 (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	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)	Соответствует Диссертационная работа выполнена в рамках проекта «Генетические факторы сердечно-сосудистых заболеваний и оценка индивидуальной чувствительности к антиоксидантной профилактике» (2012-2014гг.) КН МОН РК. Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению - "Наука о жизни и здоровье"
2.	Важность для науки	Работа вносит /не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта /не раскрыта	Результаты исследования дополняют общую картину вовлеченности и роли белков антиоксидантной защиты в развитии атеросклероза и ИБС. Анализ и теоретическое обоснование полученных данных способствует дальнейшему более детальному изучению молекулярно-генетической причины развития ИБС. Важность темы исследования раскрыта.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) Высокий; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Опираясь на работу, подробное описание главы - материалов и методов, можно заключить, что диссертант принимал во всех экспериментах участие, а также первое авторство в статье, говорит, о высоком самостоятельном уровне.
4.	Принцип	4.1 Обоснование актуальности диссертации:	Исследования в области поиска биохимических и

внутреннего единства	1) Обоснована; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	молекулярно-генетических маркеров для оценки предрасположенности, профилактики, терапии и оценки эффективности лечения социально значимых заболеваний привлекают пристальное внимание и интерес, как медиков, так и ученых во всем мире. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее значимой проблемой здоровья населения как всего земного шара, так и Казахстана, при этом две трети всех патологий системы кровообращения составляет Ишемическая Болезнь Сердца, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. В течение последних десятилетий, направление научных исследований, связанное с изучением молекулярно-генетических основ ИБС стремительно развивается, поскольку является базой для оценки рисков воздействия сердечнососудистых заболеваний на здоровье населения и улучшения проводимой терапии. Но необходимо обновить статистические данные заболевания в мире и в Республике Казахстан, так как в работе представлена данными 2017 г, при этом в аннотации 2019 г.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) Отражает; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Содержание диссертационной работы полностью отражает тему «Ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, с развитием сердечнососудистых заболеваний у жителей Казахстана, то есть в литературном обзоре представлена эпидемиология ССЗ, патогенез заболевания, представлены эксперименты по определению уровня экспрессии антиоксидантных белков EC-SOD и GSH-Px1 в нормальной сосудистой стенке и пораженной атеросклерозом, на модельном объекте кролика, а также проведены исследования случай-контроль, где исследовалась выборка с ССЗ.
	4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) соответствуют; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Согласно теме диссертации сформулирована цель и поставлены соответствующие задачи.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически	Разделы диссертации полностью взаимосвязаны, каждый

		<p>взаимосвязаны:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>полностью взаимосвязаны;</u> 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует 	раздел детально описан и раскрыт.
		<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>критический анализ есть;</u> 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов 	Предложенные автором новые решения, принципы, методы аргументированы и всесторонне оценены по сравнению с известными решениями
5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	<p>Научные результаты и положения являются новыми. Не смотря на то, что изучению экспрессии белков антиоксидантной защиты в сосудах пораженных атеросклерозом посвящено немало исследований, изучение динамики экспрессии таких антиоксидантных белков как SOD3 и GPX1 в стенке аорты кроликов породы Chinchilla в норме и при развитии атеросклероза, проведено автором работы впервые.</p> <p>Также, впервые установлено автором частотное распределение аллелей и генотипов полиморфных вариантов в генах <i>SOD3 (EC-SOD)</i>, <i>GCLC</i>, <i>GCLM</i>, <i>GPX1</i> и <i>GPX4</i> для Казахстанской популяции. Также, впервые, для Казахстанской популяции, был показан повышенный риск развития ИБС для промоторных полиморфизмов генов <i>GCLC -129C/T</i> и <i>GCLM -588C/T</i>.</p>
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) не новые (новыми являются менее 25%) 	Выводы диссертации являются частично новыми, так как изучение вовлеченности генов антиоксидантной защиты и их продуктов в развитие ИБС, частично известно для многих популяций, в том числе и Казахстана.
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) полностью новые; 2) <u>частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) <u>не новые (новыми являются менее 25%)</u> 	Используемые технические решения полностью обоснованными для осуществления поставленных целей и задач. В работе использованы стандартные протокола для проведения соответствующих экспериментов и процедураур.

6.	Обоснованность основных выводов	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)	Выводы основаны на полученных результатах, которые подтверждены соответствующими статистическими методами.
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) доказано; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) средний; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да; 2) нет</p>	<p>На защиту вынесено 6 положений:</p> <p>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.</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; уровень для применения – узкий; доказано в статье.</i></p> <p>2) Фоновая экспрессия антиоксидантного белка GPX1 наблюдается в интимальном, адвентициальном и части медиального слоев нормальной аорты кроликов. Увеличение экспрессии белка GPX1 при индуцированном атеросклерозе происходит во всех слоях на стадиях липидных пятен и липидных полосок; экспрессия белка GPX1 подавляется в интимальном слое на стадии атером. Интенсивная экспрессия белка GPX1 в адвентициальном слое опосредована комплексным ответом сосудистой стенки при развитии атеросклероза.</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; не является новым; уровень для применения – узкий; доказано в статье.</i></p> <p>3) В популяции здоровых жителей г.Алматы (69,5% казахов, 20,82% русских, другие – 9,68%) частота полиморфного аллеля -588Т гена <i>GCLM</i> (0,139) больше соответствует частоте, характерной для</p>

			<p>европейской популяции (0,152); частота полиморфного аллеля -129Т гена <i>GCLC</i> (0,111) соответствует частоте, определенной для азиатской популяции (0,133); частота полиморфного аллеля Ala5 гена <i>GPXI</i> (0,661) гораздо выше частоты, представленной для мировой популяции (0,345–0,398); частота полиморфного аллеля 58Thr 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>GPX4</i> (0,603) соответствует частотам азиатских популяции (0,558–0,606).</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – широкий; доказано в статье.</i></p> <p>4) Высокий риск развития ишемической болезни сердца в казахстанской популяции достоверно ассоциирован с наличием в генотипе двух аллелей -588Т гена <i>GCLM</i> (OR=2,91; CI=0,93–9,10; p=0,009) и/или двух аллелей -129Т гена <i>GCLC</i> (OR=3,22; CI=0,88–11,80; p=0,03). С высокой степенью достоверности, отмечен риск ишемической болезни сердца для этнических казахов с генотипом -588ТТ по гену <i>GCLM</i> (OR=4,23; CI=0,89–20,16; p=0,04) и/или с генотипом -129ТТ по гену <i>GCLC</i> (OR=4,79; CI=1,02–22,39; p=0,04).</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье.</i></p> <p>5) Риск развития ишемической болезни сердца у этнических казахов может быть связан с наличием пяти аланиновых повторов Ala5 в гене <i>GPXI</i> в гомозиготном состоянии (Ala5/5: OR=1,88; 95%CI=1,30-2,71; $\chi^2=16,902$, p=0,005).</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний;</i></p>
--	--	--	---

			<p><i>доказано в статье.</i></p> <p>6) Полиморфизм Ala58Thr гена <i>SOD3</i> и полиморфизм Leu220= гена <i>GPX4</i> не являются факторами риска ишемической болезни сердца для казахстанской популяции ($p > 0,05$).</p> <p><i>Положение доказано; не является тривиальным; является новым; уровень для применения – средний; доказано в статье.</i></p>
8.	Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) да; 2) нет	Методология данного научного исследования построена на проверенных методологических принципах и подходах, которые позволяют достичь запланированных научных результатов.
		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	Результаты диссертационной работы получены с использованием стандартных методов, используемых в популяционной генетике и молекулярной биологии.
		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	Выявленные взаимосвязи и закономерности и основанные на них теоретические выводы доказаны и подтверждены экспериментальными исследованиями и исследованием «случай-контроль».
		8.4 Важные утверждения подтверждены /частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Важные утверждения автора подтверждаются соответствующими ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
		8.5 Использованные источники литературы достаточны /не достаточны для литературного обзора	В диссертационной работе литературный объем составляет 314 источников, что является достаточным.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет теоретическое значение, так как дополняет теоретические знания по молекулярно-генетическим аспектам вовлеченности антиоксидантной

			системы в развития ИБС и атеросклероза. Репликация ранее найденных ассоциаций в новых популяциях и исследование генов, связанных с родственными фенотипами, – один из источников заполнения пробелов в поиске наследственной компоненты многофакторных заболеваний
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) да; 2) нет	Диссертация имеет практическое значение, так как результаты исследования позволяют выявлять факторы риска в развитии ИБС на генетическом уровне, что может стать основой для будущей превентивной медицины.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения для практики являются частично новыми, так как генетические маркеры белков антиоксидантной защиты частично учитываются при проведении генетического анализа в других странах и на других популяциях
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое, но с незначительными недоработками. Например, отсутствие дополнительных подписей к некоторым таблицам, при описании литературного обзора очень подробно описываются гены, участвующие в развитии заболевания ИБС. Для наиболее лучшего восприятия можно было бы вставить рисунок - демонстрирующий взаимодействие генов и развитие заболевания.

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

Официальный рецензент:

к.б.н., заведующая лабораторией

			системы в развития ИБС и атеросклероза. Репликация ранее найденных ассоциаций в новых популяциях и исследование генов, связанных с родственными фенотипами, – один из источников заполнения пробелов в поиске наследственной компоненты многофакторных заболеваний
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: <u>1) да;</u> 2) нет	Диссертация имеет практическое значение, так как результаты исследования позволяют выявлять факторы риска в развитии ИБС на генетическом уровне, что может стать основой для будущей превентивной медицины.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; <u>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</u> 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения для практики являются частично новыми, так как генетические маркеры белков антиоксидантной защиты частично учитываются при проведении генетического анализа в других странах и на других популяциях
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: <u>1) высокое;</u> 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое, но с незначительными недоработками. Например, отсутствие дополнительных подписей к некоторым таблицам, при описании литературного обзора очень подробно описываются гены, участвующие в развитии заболевания ИБС. Для наиболее лучшего восприятия можно было бы вставить рисунок - демонстрирующий взаимодействие генов и развитие заболевания.

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

Официальный рецензент:

к.б.н., заведующая лабораторией
«Национальная научная лаборатория
биотехнологии коллективного пользования»
РГП «Национального центра биотехнологии» КН МОН РК



Жолдыбаева Е.В.