

«8D05101 – Биология» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған Мусабай Қаракөз Нуржанқызының «Ауыр коронавирустық инфекцияларда ішек микробиотасы мен иммундық жүйе арасындағы байланыстың мультимикстік зерттеулері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

РЕСМИ РЕЦЕНЗЕНТТІҢ ЖАЗБАША ПІКІРІ

№ п/п	Критерийлер	Критерийлер сәйкестігі (жауап нұсқаларының бірі таңдалуы керек)	Ресми рецензенттің ұстанымы
1	Диссертация тақырыбының (бекіту күніне) ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкес болуы	<p>1.1. Ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі:</p> <p>1) Диссертация мемлекет бюджетінен қаржыландырылатын жобаның немесе нысаналы бағдарламаның аясында орындалған (жобаның немесе бағдарламаның атауы мен нөмірі);</p> <p>2) Диссертация басқа мемлекеттік бағдарлама аясында орындалған (бағдарламаның атауы)</p> <p>3) Диссертация Қазақстан Республикасының Үкіметі жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылым дамуының басым бағытына сәйкес (бағытын көрсету)</p>	<p>Диссертациялық зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым министрлігі Ғылым комитетінің мынадай ғылыми бағдарламалар мен жобалары аясында қаржыландырылған: BR10965164 «SARS-CoV-2 коронавирус инфекциясының және постковидтік синдромның өту ауырлығына клиникалық, функционалдық, иммунологиялық және генетикалық факторлардың әсерін бағалау» және AP23487014 «Атеросклероздағы микробиом делдалдық өзара әрекеттесу: SESN және APO тұқымдастарының ақуыздары, цитокиндер және клиникалық көріністер» жобасында қаржыландырылған.</p>
2.	Ғылымға маңыздылығы	Жұмыс ғылымға елеулі үлесін қосады/қоспайды, ал оның маңыздылығы ашылған/ашылмаған.	<p>Ішек микрофлорасының денсаулығының маңызды факторларының бірі оның микробиомның жағдайы. Ішек микробиомы басқа мүшелер мен тіндердің микробиомаларын қалыптастыру үшін микроорганизмдердің негізгі көзі болып табылады. Сау микробиома патогендерден қорғану үшін тосқауыл жасайды, жергілікті иммунитетті қолдайды, детоксикацияға, витаминдер мен қысқа тізбекті май қышқылдарының өндірісіне қатысады. COVID-19 инфекциясымен байланысты ішек пен өкпе дисбиозы қабыну реакцияларының жоғарылауына әкеледі және цитокиндік дауылдың дамуын ынталандырады.</p>

			Осыған байланысты, ауыр коронавирустық инфекциядағы ішек микробиотасы мен иммундық жүйенің өзара байланысын зерттеу аурудың патогенезін түсінуді тереңдетуге және терапевтік стратегияларды жетілдіруге ықпал етеді.		
3.	Өзі жазу принципі	Өзі жазу деңгейі:	Диссертацияның өзіндік жазба деңгейі жоғары дәрежеде. Ұсынылған ақпараттар мағыналы әрі түсінікті. Мусабай Қ.Н. диссертациялық жұмысты орындау барысында зертханалық тәжірибелер жүргізу, мәліметтерді статистикалық өңдеу және нәтижелерді талдау, сондай-ақ ғылыми мақалалар жазу мен жариялау арқылы жоғары деңгейдегі дербестікті көрсеткен.		
		1) жоғары;			
		2) орташа;			
		3) төмен;			
		4) өзі жазбаған			
4.	Ішкі бірлік принципі	4.1 Диссертация өзектілігінің негіздемесі:	Диссертациялық жұмыстың өзектілігі негізделген. COVID-19 кезінде оппортунистік микрофлораның саны мен әртүрлілігінің артуы аясында пайдалы микробиотаның әртүрлілігі төмендейді. Зерттеу нәтижелері ішек микробиомасын диагностикалық биомаркер ретінде және COVID-19 туындаған дисбиоздың алдын алу мақсаты ретінде әлеуетті құндылығын көрсетеді.		
		1) негізделген;			
		2) жартылай негізделген;			
				3) негізделмеген.	
		4.2. Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды	Диссертация мазмұны тақырыпты айқындайды және оның барлық аспектілерін қамтиды. Диссертациялық жұмыстың кіріспе, әдеби шолу, зерттеу нысаны мен әдістері, зерттеу нәтижелері және қорытынды бөлімдері бір-бірімен логикалық байланысқан.		
		1) айқындайды;			
		2) жартылай айқындайды;			
				3) айқындамайды	
		4.3.Мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді:	Жұмыста зерттеу мақсаты нақты көрсетілген және қол жетімді міндеттер қойылған. Жұмыстың мақсаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді. Қойылған міндеттер зерттеу мақсатына жетудің барлық кезеңдерін қамтиды.		
		1) сәйкес келеді;			
		2) жартылай сәйкес келеді;			
				3) сәйкес келмейді	
		4.4.Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық байланысқан:	Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылымы өзара логикалық байланыста. Әрбір бөлім зерттеудің мақсаты мен міндеттеріне толық сәйкес келеді, бірін-бірі толықтыра отырып, зерттеудің жалпы мазмұнын жүйелі түрде ашады. Жұмыстың құрылымы айқын және дәйекті түрде құрылған, теориялық және тәжірибелік бөлімдер өзара үйлесімді. Сонымен қатар, зерттеу нәтижелері қорғауға ұсынылатын қағидалар мен ережелерге сай келеді.		
		1) толық байланысқан;			
2) жартылай байланысқан;					
		3) байланыс жоқ			
		4.5 Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидааттар,	Автор ұсынған жаңа шешімдер мен әдістер жеткілікті деңгейде		

		әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырылып бағаланған:	дәлелденіп, бағаланған. Сонымен қатар, сыни талдау элементтері кеңінен қолданылған. Барлық зертханалық деректер статистикалық өңдеуден өткен, нәтижелер мен қорытындылар статистикалық тұрғыдан сенімді фактілер негізінде жасалған.
		1) сыни талдау бар;	
		2) талдау жартылай жүргізілген;	
		3) талдау өз пікірін емес, басқа авторлардың сілтемелеріне негізделген	
5.	Ғылыми жаңашылдық принципі	5.1 Ғылыми нәтижелер мен қағидаттар жаңа болып табыла ма?	Ғылыми нәтижелер мен қағидаттар толығымен жаңа болып табылады.
		1) толығымен жаңа;	Алғаш рет Қазақстан Республикасының популяциясына ауыр коронавирус инфекциясы жағдайында иммундық жауап пен ішек микробиотасын корреляциялық бағалау жүргізілген. Аурудың жіті кезеңінде зерттеу тобында <i>Prevotella 9</i> , <i>Lachnospirales</i> , <i>Bacteroides</i> басым, ал бақылауда <i>Prevotella 7</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Veillonella</i> басым болған.
		2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады);	Алғаш рет ауыр COVID-19 жағдайында және бір жыл көлемінде цитокин деңгейлері мен олардың динамикасы анықталған. Зерттеу тобында бақылаумен салыстырғанда қабынуға қарсы және қабынуды күшейтетін бірқатар цитокиндердің деңгейі айтарлықтай жоғарылағаны анықталды. Ең маңызды маркерлер ретінде хемокиндер MDC мен IP-10, өсу факторы EGF, сондай-ақ интерлейкиндер IL-15 және IL-8 белгіленді.
		3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)	Алғаш рет коронавирус инфекциясы жағдайында ішек микробиотасының ерекшеліктері динамикалық түрде зерттелген. КВИ-дің жіті және постковидтік кезеңдерінде <i>Eubacterium hallii</i> маңызды бактерия ретінде анықталып, оның деңгейі уақыт өте артқаны байқалған. Оның азаюы иммундық көрсеткіштердің төмендеуімен байланысты екені анықталған.
		5.2 Диссертацияның қорытындылары жаңа болып табыла ма?	Диссертация қорытындылары толығымен жаңа және осы диссертация шеңберінде зертханалық зерттеулер барысында алынған деректерді жан-жақты талдауға негізделген.
		1) толығымен жаңа;	
		2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады);	
		3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)	
		5.3 Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқару шешімдері жаңа және негізделген бе?	Ұсынылған техникалық, технологиялық және ғылыми шешімдер жаңашылдығымен ерекшеленеді әрі жеткілікті түрде негізделген. Алынған зерттеу нәтижелері заманауи әдістерді

		<p>1) толығымен жаңа;</p> <p>2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады);</p> <p>3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)</p>	<p>қолдану арқылы дәлелденіп, олардың тәжірибелік тұрғыдан маңыздылығы нақты көрсетілген. Жұмыс барысында келесі заманауи әдістер қолданылған: Zymo Research жиынтығымен ДНҚ бөліп алу, Milliplex hcytmag60pmx41bk жиынтығымен цитокиндік профильді анықтау, novoseq платформасында 16S рРНҚ секвенирлеу. Бұл әдістер зерттеудің жоғары ғылыми деңгейін және нәтижелердің сенімділігін қамтамасыз еткен.</p>
6.	Негізгі қорытындылардың негізділігі	<p>Барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген/негізделмеген (qualitative research және өнертану және гуманитарлық бағыттары бойынша)</p>	<p>Диссертацияның барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген. Зерттеу нәтижелері зерттеудің жоғары стандарттарының сақталуымен қамтамасыз етілген, нәтижелер статистикалық өңделген. Зерттеу жұмысы нәтижелері шет елдік зерттеулер мен салыстыра отырып жазылған.</p>
7.	Қорғауға шығарылған негізгі қағидаттар	<p>Әр қағидат бойынша келесі сұрақтарға жауап беру қажет:</p> <p>7.1 Қағидат дәлелденді ме?</p> <p>1) дәлелденді;</p> <p>2) шамамен дәлелденді;</p> <p>3) шамамен дәлелденбеді;</p> <p>4) дәлелденбеді</p> <p>7.2 Тривиалды ма?</p> <p>1) ия;</p> <p>2) жоқ</p> <p>7.3 Жаңа ма?</p> <p>1) ия;</p> <p>2) жоқ</p> <p>7.4 Қолдану деңгейі:</p> <p>1) тар;</p> <p>2) орташа;</p> <p>3) кең</p> <p>7.5 Мақалада дәлелденген бе?</p> <p>1) ия;</p>	<p>Қорғауға шығарылған негізгі ережелер толық дәлелденген. Олар:</p> <p>1. Коронавирустық инфекция жағдайында аурудың жіті кезеңінде қабыну цитокиндері жоғары, ал қабынауға қарсы цитокиндер төмен болатыны анықталды. IL-15 және IL-8 интерлейкиндері ең маңызды көрсеткіштер ретінде анықталды.</p> <p>2. Ішек микробиомын зерттеу нәтижесінде топтар арасында статистикалық айырмашылық көрсетіп, зерттеу тобында оппортунистік бактериялар Prevotella 9, Lachnospirales және Bacteroides түрлері басым болды, ал Haemophilus, Leptotrichia, Prevotella, Prevotella_7, Neisseria және Streptococcus сандары керісінше төмен болды.</p> <p>3. Постковидтық кезеңде иммундық маркерлер бойынша IL-6 жоғары, ал IL - 1RA төмен концентрациясы анықталды. Ішек микробиомы динамикада маңызды айырмашылықтар көрсетіп, 1 жылдың көлемінде шартты-патогенді бактериялар саны азайып, комменсал бактериялардың саны артатыны анықталды.</p> <p>4. Коронавирустық инфекция кезінде статистикалық маңызды комменсал бактерия түрі Eubacterium hallii анықталды. E. hallii саны төмендеген сайын цитокиндік дауылдың алдын алатын қабынуға қарсы цитокиндерінің экспрессиясы да төмендейтіні</p>

		2) жоқ	анықталды. Травиалды емес. Ұсынылған қағидаттардың барлығының нәтижелері толығымен жаңа. Практикалық маңызы өте жоғары болғандықтан, қолдану деңгейі өте кең болып табылады. Диссертация негізінде Scopus (Q1–Q3) журналдарында 3 мақала, РФДИ басылымында 1 мақала, халықаралық конференцияларда 2 тезис жарияланып, 1 авторлық куәлік алынған.	
8.	Дәйектілік принципі	8.1 Әдістеменің таңдауы - негізделген немесе әдіснама нақты жазылған	Зерттеу әдістемісін таңдау мұқият негізделген. Қолданылған зерттеу әдістері диссертацияның сәйкес тарауында толық сипатталған.	
	Дереккөздер мен ұсынылған дәйектілігі ақпараттың	1) ия;		
		2) жоқ		
			8.2 Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы әдістері мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған:	Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы заманауи ғылыми әдістер мен деректерді өңдеу әдістемелерін пайдалана отырып алынған. Популяция сипаттамалары Манн-Уитни және χ^2 сынақтарымен ($p < 0,05$), α -әртүрлілік Шеннон, Симпсон, Observed және Chao1 индекстерімен бағаланды. β -әртүрлілік Брей-Кертис метрикасы (Хеллингер түрлендіруі) арқылы есептелді. 16S рРНҚ функционалды болжамы PICRUSt құралымен, ординация PCoA және ANOSIM (999 ауыстыру) әдістерімен, ал функционалды айырмашылықтар STAMP 2.1.3 және LEfSe (LDA $\log_{10} > 2$) көмегімен анықталды. Ассоциативті желілер Спирмен және Point-Biserial корреляциясы (FDR, $p < 0,05$) арқылы құрылды. Барлық есептеулер Python 3 ('scikit-bio 0.5.6', 'SciPy 1.7.0') және визуализация 'matplotlib 3.7.0' кітапханасында орындалды.
			1) ия;	
			2) жоқ	
8.3 Теориялық қорытындылар, модельдер, анықталған өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған (педагогикалық ғылымдар бойынша даярлау бағыттары үшін нәтижелер педагогикалық эксперимент негізінде дәлелденеді):			Теориялық қорытындылар, ұсынылған модельдер, анықталған өзара байланыстар мен заңдылықтар эксперименттік зерттеу нәтижелері арқылы толық дәлелденіп, расталған.	
1) ия;				
2) жоқ				

		8.4 Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтемелермен расталған / ішінара расталған / расталмаған	Автордың барлық маңызды мәлімдемелері мен тұжырымдары нақты және сенімді ғылыми әдебиеттерге сілтеме жасау арқылы толық расталған.
		8.5 Пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға жеткілікті /жеткіліксіз	Пайдаланылған әдебиеттер тізімі әдеби шолу үшін жеткілікті көлемде. Диссертант барлығы 217 әдебиет көзіне сілтеме жасаған. Әдебиеттердің басым бөлігі заманауи болып табылады, сонымен қатар ағылшын тіліндегі жоғары рейтингті (Q1-Q2) журналдарда жарияланған мақалаларға сілтемелер берілген.
9	Практикалық құндылық принципі	9.1 Диссертацияның теориялық маңызы бар:	Диссертацияның теориялық маңызы бар. Жұмыстың қорытындылары мен анықталған заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және авторлық куәліктерімен расталған.
		1) ия ;	
		2) жок	
		9.2 Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары:	
		1) ия ;	
		2) жок	
		9.3 Практикалық ұсыныстар жаңа болып табылады?	
1) толығымен жаңа ;			
2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады);			
3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)			
			Зерттеу нәтижелері науқастардың иммундық жүйесінің реакциясы мен ішек микробиота жағдайы арасындағы байланыстарды анықтау арқылы ауыр COVID-19 жағдайларын терең түсінуге көмектеседі. Бұл зерттеудің нәтижелері COVID-19 инфекциясы кезінде иммундық жүйе мен ішек микробиотасының өзара әрекетін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді, сондай-ақ инфекциядан кейінгі микробиота динамикасын зерттеу арқылы биологиялық механизмдерді анықтауға және жалпы халықтың денсаулығын жақсарту бағытындағы ғылыми негізді кеңейтуге септігін тигізеді.
			Практикалық ұсыныстар толығымен жаңа болып табылады. Орталық Азияда КВИ кезінде ішек микробиомы мен иммундық маркерлердің генетикалық бейімділігі туралы деректер халықаралық ғылыми базаға (NCBI, идентификатор SUB13279337, 20.06.2024) енгізіліп, әлемдік деректер толықтырылған. SARS-CoV-2 инфекциясының ауырлық дәрежесін бағалау үшін Eubacterium hallii бактериясы ішек микробиотасының әлеуетті биомаркері ретінде зерттеуге ұсынылған. Сонымен қатар, коронавирус инфекциясымен ауырған науқастарда ішек микробиомының функционалдық тепе-теңдігін қолдау мақсатында әртүрлі әрі теңгерімді тамақтану қағидаларын сақтау ұсынылған.
10.	Жазу және ресімдеу сапасы	Академиялық жазу сапасы:	Академиялық жазу сапасы жоғары деңгейде. Диссертацияның құрылымы мен мазмұнының рәсімделуі ғылыми жұмыстарға
		1) жоғары ;	

		2) орташа; 3) орташадан төмен; 4) төмен	қойылатын талаптарға және академиялық жазудың ерекшеліктеріне толық сәйкес келеді.
11	Диссертацияға ескертулер	Диссертациялық жұмыстың міндеттері қойылған мақсатқа толық сәйкес орындалған, елеулі ескертулер жоқ.	
12	Докторант мақалаларының зерттеу тақырыбы бойынша ғылыми деңгейі (диссертация мақалалар сериясы нысанында қорғалған жағдайда ресми рецензенттер докторанттың зерттеу тақырыбы бойынша әр мақаласының ғылыми деңгейін зерделейді)	Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша барлығы 6 баспа жұмысы жарияланған, оның ішінде: CiteScore бойынша 83-процентілі бар Scopus (Q1) басылымында 1 мақала, 66-процентілі бар (Q2) басылымында 1 мақала, 49-процентілі бар (Q3) басылымында 1 мақала, РФДИ индекстейтін басылымда 1 мақала, халықаралық конференциялар жинағында 2 тезис. Сондай-ақ 1 авторлық куәлік алынған.	
13	Ресми рецензенттің шешімі	Рецензияға ұсынылған Мұсабай Қ.Н. «Ауыр коронавирустық инфекцияларда ішек микробиотасы мен иммундық жүйе арасындағы байланыстың мультимикстік зерттеулері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы аяқталған ғылыми еңбек болып табылады. Зерттеудің өзектілігі, жүргізілген зерттеу көлемі, ғылыми жаңалығы және алынған нәтижелердің маңыздылығы бойынша жұмыс 8D05101 – «Биология» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін диссертациялық жұмыстарға қойылатын талаптарға сәйкес келеді, ал оның авторы Мусабай Қаракөз Нуржанқызы 8D05101 – «Биология» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайық деп есептеймін.	

Ресми рецензент:

"Микроорганизмдердің республикалық коллекциясы" ЖШС

биотехнология зертханасының меңгерушісі,

биология ғалымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор

Сармурзина З.С.

Қолы расталмағандықтан
Бөлімі
Автомат