Есжан Бану Ғазизқызының «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық метаболизміне Даназол препаратының молекулалық және физиологиялық әсерінің механизмдерін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ресми рецензенттің

ПІКІРІ

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі және жалпы ғылыми, жалпы мемлекеттік бағдарламалар (практикалық және ғылым мен техника дамуының сұраныстарымен) байланысы.

Қарастырылып отырған диссертация тақырыбы жедел қарқынмен дамып жатқан іргелі биология ғылымы және оның негізгі физиология, биоэнергетика, биофизика сияқты бөлімдерімен байланысты.

Ағзаның патологиялық күйлеріне қолданылатын препараттардың немесе тәсілдердің әсер ету механизмдеріне арналған молекулалық деңгейдегі зерттеулер ғылыми және практикалық жағынан әрқашан маңызды мәселелердің бірі болып келеді.

Фиброзды-кистозды мастопатия әйел адамдардың 60%-на жуығында кездесетін күрделі патологиялардың бірі. Аталған сырқаттың қатерлі ісікке ауысу қауіпі де жас талғамай отыр. Осы аталған сырқатқа қолданылатын даназол препаратының клеткалық деңгейдегі әсер ету механизмін зерттеу тұрғысынан жүргізген ізденуші Б.Ғ.Есжанның ғылыми-зерттеу жұмысы осы проблемаларды физиологиялық, биомедициналық және биоэнергетикалық тұрғыдан жан-жақты зерттеуге арналған. Осыған орай, бұл зерттеудің өзектілігі жоғары.

Диссертациялық жұмыс тақырыбы сүт және қуық асты безінің қатерлі ісігі құрылымын зерттеуге бағытталған «*Cornelius Beukenkamp*» және «Mary DeWitt Pettit Fellowship» фондтарының, сонымен бірге биофизика және биомедицина кафедрасының «Заманауи биофизика және биомедицинаның өзекті мәселелері» атты ғылыми зерттеу бағдарламаларымен байланысты.

2. Диссертацияға қойылатын талап деңгейіндегі ғылыми нәтижелер.

Ізденуші Б.Ғ. Есжан диссертациялық жұмысты орындау барысында ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына сәйкес келетіндей келесі ғылыми нәтижелерге қол жеткізген:

1. Mcf10A сүт безі клеткаларына даназолдың әртүрлі концентрацияларының цитотоксикалық әсері анықталды. Даназол препаратының жоғарғы мөлшерлі 30 мкМ концентрациясының уақыт айырмашылығына қарай клетка тіршілігін 77%- ға дейін төмендеткені дәлелденді.

2. Даназол препаратының Mcf10A сүт безі клеткаларында апоптоз процесін тудыратыны анықталды. Даназолдың 30 мкМ концентрациясының

әсерінен уақытқа байланысты апоптозға ұшыраған клеткалар санының көбейгені анықталды.

3. Даназолдың 10 мкМ және 30 мкМ концентрацияларының Mcf10A клеткаларының клетка цикліне сай пролиферативтік процесін G_0/S кезеңдерінде тоқтататыны айқындалып отыр.

4. Даназолдың 30 мкМ концентрациясы Mcf10A клеткаларының мембраналық потенциалын 77%-ға дейін төмендеуін тудырды.

5. Даназол концентрацияларының мембраналық потенциалды төмендетумен қатар клетканың уақытқа байланысты оттегін қабылдауын да 10 % -ға дейін төмендеткені анықталды.

6. Mcf10A сүт безі клеткаларында даназолдың концентрациялары тотығу стресін тудырмайды.

7. Даназол митохондрияның метаболизміне прогестерон рецепторлары арқылы әсер ететіні анықталды.

8. Даназолдың 30мкМ және прогестеронның 10мкМ концентрацияларынан кальций иондарының ауытқулары пайда болғанымен даназолдың 30мкМ концентрациясы цитозольдық кальций деңгейінің өзгерісіне әкелмейтіні анықталды.

3. Ізденуші диссертациясында тұжырымдалған әрбір нәтиженің, тұжырымдары мен қорытындыларының негізделуі және шынайылық дәрежесі.

Жоғарыда талдау жүргізілген нәтижелер алдымен ғылыми тұрғыда негізделіп, олардың сипаттамалары ішкі бірліктегі бағытта, жан-жақты талқылаулардан (интерпретациядан) өткізілген. Сөйтіп жоспарланған және іске асырылған ізденістердің біртұтастығы алынған нәтижелерден көрініп тұратын дәрежеге жеткен. Диссертациялық жұмыстағы алынған әрбір ғылыми нәтижелері мен қорытындылардың негізделуі мен шынайылық дәрежесі ешқандай күмән тудырмайды, себебі жұмыс жоғары тәжірибелік деңгейде классикалық және замануи биохимиялық, молекулалық-биологиялық, биофизикалық және биоэнергетикалық әдістермен толыққанды, жан-жақты зерттелінген. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері нақты зерттеу барысында алынған және статистикалық өңдеуден өткізілген. Диссертациялық жұмыстағы негізгі тәжірибелік жұмыстар ізденуші Б.Ғ.Есжанның қатысуымен Дрексель университетінің (Филадельфия қ., Пенсильвания шт., АҚШ) хирургия кафедрасының «Митохондриялар патофизиологиясы» зертханасында шет елдік кеңесші Зульфия Орынбаеваның жетекшілігімен заманауи құрылғыларды қолдана отырып, жүргізілген. Б.Ғ.Есжанның диссертациясындағы тұжырымдалған ғылыми нәтижелері, қорытындылары жоғары біліктілікпен орындалған.

Жұмыс нәтижелері көптеген халықаралық және республикалық конференциялар да баяндалып, *Tomson Reuters* және *Scopus* базасындағы импак-факторы бар халықаралық журналдарда, сондай-ақ Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетімен бекітілген тізімдегі басылымдарда мақалалары жарыққа шыққан.

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

Б.Ғ. Есжанның «Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық метаболизміне Даназол препаратының молекулалық және физиологиялық әсерінің механизмдерін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы төмендегідей ғылыми жаңалықтармен ерекшеленеді:

- Тұңғыш рет даназол препаратының Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық алмасуына нақты әсерін бақылау үшін жүйелі зерттеулер жүргізілді.
- Фиброзды-кистозды мастопатия сырқатымен ауыратын әйелдерден бөлініп алынған Mcf10A сүт безі клеткаларына даназол препаратының цитотоксикалық әсері анықталды.
- Алғаш рет аназол препаратының әсерінен Mcf10A сүт безі клеткаларының циклын G_0/S фазада тоқталатыны зерттелді.
- Mcf10A сүт безі клеткалары митохондриялық метаболизмінің даназол препараты концентрацияларының әсерінен туындаған өзгерістері анықталды. Яғни, даназол концентрациялары митохондрия мембранасы потенциалына, клетканың фосфорлану процесі мен тотығу стресіне әсері алғашқы рет көрсетілді.
- Mcf10A сүт безі клеткалары митохондриясы метаболизміне даназолдың прогестерон гормонының рецепторлары арқылы әсер ететіні белгілі болды.

5. Алынған нәтижелердің практикалық және теориялық маңыздылығы.

Ізденушінің жүргізген зерттеу жұмыстары нәтижелерінің үлкен теориялық, сондай-ақ практикалық та маңызы бар. Себебі, фиброзды кистозды мастопатия сырқатымен ауыратын әйелдерден алынған Mcf10A сүт безі клеткаларының клекалық механизміне даназолдың әртүрлі концентрацияларының (25нм, 3мкМ, 10мкМ және 30мкМ) клетканың мембраналық потенциалына, тотығу стрессіне, клетка тыныс алу мен пролиферациясына әсері жан-жақты анықталды. Даназолдың 10мкМ және 30 мкМ концентрацияларының Mcf10A клеткаларының клетка циклына сай пролиферативтік процессін G_0/S кезеңдерінде тоқтататыны айқындалуы және 30 мкМ концентрациясы Mcf10A клеткаларының мембраналық потенциалын 77%-ға дейін төмендеуін тудыруы жүргізілген зерттеулердің теориялық тұрғыда. Сонымен қатар даназол митохондрияның метаболизміне прогестерон рецепторлары арқылы әсер ететіні бірінші рет анықталып,жаңа бағытта зерттеуге жол ашып отыр.

Жүргізілген зерттеулер теориялық тұрғыдан даназол препаратының клеткалық деңгейдегі әсер ету механизмдері мен ерекшелігін ашады, осыған орай Mcf10A клеткаларының фиброзды мастопатия кезіндегі патологиялық үдерісін түсінуге үлес қосады. Зерттеу барысында алынған нәтижелер биология мен медицинаның теориялық және қолданбалы маңызды міндеттерін шешуде жоғары бағалауға болады. Диссертацияның зерттеу

материалдарын «Адам және жануарлар физиологиясы» , «Биоэнергетика » курстарының оқу бағдарламаларына қолдану үшін ұсынуға болады.

6. Диссертацияның негізгі қағидасының, нәтижесінің, тұжырымдары мен қорытындыларының жариялануының жеткіліктігне растама

Диссертацияның қағидалары, нәтижелері, тұжырымдары мен қорытындылары 13 ғылыми басылымдарда жарияланған, оның ішінде 1 мақала (The Breast, IF-3.494) *Tomson Reuters* және *Scopus* базасындағы басылымда, 4 мақала ҚР Білім және Ғылым министрлігінің бақылау Комитеті бекіткен тізімге енген басылымдарында, 3 тезис шет елдік және халықаралық конференцияда, 5 тезис Қазақстан Республикасының халықаралық конференциялар жинақтарында жарияланған.

7. Диссертацияның мазмұнындағы және рәсімдеуіндегі кемшіліктер мен ұсыныстар.

Б.Ғ. Есжанның диссертациясы өңделген жұмыстарға жатады. Жұмыс жақсы ғылыми тілде және жүйелі жазылғанымен,жұмыста кейбір ескертулер бар.

1. Мәтінде грамматикалық және стилистикалық қателер және бірігіп кеткен сөздер кездеседі. Олар іздеушіге көрсетілді

2. Зерттеу жұмысының жалпы маңыздылығын төмендетпейтін кейбір грамматикалық және стилистикалық қателерді аңғаруға болады. Диссертацияның оқылуы барысында баяндаудың күрделі стилі жиі қолданылады. Кейбір ұзақ, күрделі сөйлемдер, көптеген терминдермен қатар, мәтіні оқуды және мағлұматты қабылдауды қиынға соқтырады. «Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау» атты бөлімде кейбір нәтижелер қысқаша тұжырымдалған, оны кеңінен ашып жазғанда дұрыс болар еді. Дегенмен де алынған зерттеу нәтижелері өте жақсы, сапалы және нақты дәлелденген жұмыс екені көрініп тұр. Бұл ескертулер зерттеу жұмысының маңыздылығын төмендетпейді. Бірақ айтылған сындарды келешектегі ғылыми жұмыстар жазуда, ізденуші ретінде, тәжірибесі мол ғалым ретінде ескергені жөн деп ойлаймын.

3. Диссертацияның «Белгілеу мен қысқартулар» бөлімінде АТФ, АДФ, $\Delta\Psi m$ т.б. диссертация мәтіні ішінде жиі кездесетін аббревиатуралардың көрсетілуі керек еді.

Сонымен бізге диссертацияның рецензиялануы процесінде келесі сұрақтар туындады:

1. Жоғары дәлдіктегі респирометрия (*Oroboros Oxygraph-2k*) және флуоресцентті спектроскопия (*BioTek Synergy*) зерттеу құрылғылары туралы толыққанды айта кетсеңіз.
2. Биологиялық медицина саласында осы жұмысты жалғастыруға деген көзқарасыңыз.

Жоғарыдағы айтылған ескертулер мен сұрақтар зерттеу жұмысының ғылыми маңыздылығына, теориялық және практикалық құндылығына нұқсан келтірейді деп сеніммен айтуға болады.

8. Диссертацияның мазмұнының Ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына сәйкестігі.

Б.Ғ. Есжанның диссертациясы өзі жасаған, аяқталған тәжірибелік зерттеу болып табылады, ол биомедицина, биоэнергетика және физиология аясындағы өзекті де маңызды теориялық және практикалық міндеттерді шешумен байланысты. Автор өзі жүргізген зерттеу нәтижелерін терең және жан-жақты талдау негізінде биоэнергетика, молекулалық биология саласы бойынша тың мәліметтер мензаңдылықтар көрсетті.

Жоғарыда келтірілгендердің негізінде Б.Ғ.Есжанның диссертациясының көлемі, таңдалған және қолданылған зерттеу әдістері, нәтижелері мен олардың интерпретациялары бойынша аяқталған жұмыс және заманауи биомедицина мен биофизика ғылымдарына елеулі үлес қосады, сонымен қатар ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінің Ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына толық сай келеді. Осыған сәйкес диссертациялық жұмыстың аворы Есжан Бану Ғазизқызына «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін беруге лайықты деп санаймын.

Ресми рецензент:
Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты, маммологиялық орталығының жетекшісі,м.ғ.д. **А.Ж.Абдрахманова**

7.02.2020

"ҚАЗАҚ ОНКОЛОГИЯ ЖӘНЕ РАДИОЛОГИЯ ҒЫЛЫМИ-ЗЕРТТЕУ ИНСТИТУТЫ" АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ