6D060700-Биология мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған Есжан Бану Ғазизқызының «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 бағдарламалармен (практикалық және ғылым мен техника дамуының сұраныстарымен) байланысы

Фиброзды-кистозды мастопатия ауруын емдеуде сүт безінің клетка метаболизміне жан-жақты әсері мен гормоналды статусын ескере отырып табиғи факторға сәйкес келетін ем жүргізілуі ғана жақсы нәтиже беретіні ұйғарылған (Нұрғазиев Қ.Ш., 2012., Бухарин Д.Г., 2011, Макаренко Н. П., 2005).

Фиброзды-кистозды мастопатия - әйелдердегі сүт безінің түйін түрінде түзілістермен ерекшеленетін қатерсіз өзгерісі. Аурудың асқыну деңгейлерін анықтау және алдын алу үшін жергілікті емдеу мекемелерінде әйел тұрғындарының жылына екі рет маммолог маманның тексерілуінен өтуін қадағалап отырады (Parking D.M., 2009).

Даназолды тұрақты түрде қолданған уақыттар аралығында мастодиния кезінде де сүт безі ұлпаларының гиперплазиясының кішірейгені анықталған. Ал мастопатия түрлерін емдеу барысында андрогендер эстроген антогонисі ретінде қолданылады. Зертханалық жануарларға жасалған тәжірибелерде даназол әсерінің негізінде овариальды стероидогенез кезеңдерінде кейбір эссенциальды энзимдер мен гонодотропты гормонның синтезін төмендететін мүмкіндігі зерттелінген (Lauersen NH, 1975, Milwidsky A, 1983).

Даназол препараты науқастарға қолданылып келеді, дегенменде жанама әсерлерінің болуына қарай сырқаттар көп жағдайда қабылдаудан бас тартып жатады. Препараттың ағзадан сіңуі және шығарылу жолдары, мөлшері, сақтау мерзімі секілді басты талаптары көрсетілген. Дегенменде клиникада кеңінен қолданыс тапқанымен, клеткалық деңгейдегі әсер ету механизмдері туралы мәліметтер кездеспейді.

Осы мәселелерге орай Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық метаболизміне әсерін бақылап, зерттеу үшін даназолдың әсері қарастырылған.

Бұл диссертациялық жұмыс сүт және қуық асты безінің қатерлі ісігі құрылымын зерттеуге бағытталған «Cornelius Beukenkamp» (2013-2016) және «Mary DeWitt Pettit Fellowship» (2013-2016) фондтарының қолдауымен Дрексель университеті, хирургия кафедрасының митохондриялар патофизиологиясы зертханасында жасалған (ғылыми жобаның жетекшісі Дрексель Университетінің профессоры З.С.Орынбаева). Сонымен қатар әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің Биофизика және биомедицина кафедрасының

меңгерушісі, профессор С.Т.Төлеухановтың жетекшілігімен «Биофизика және биомедицинаның өзекті мәселелері» атты инициативтік тақырыбы бойынша орындалған.

2. Диссертацияға қойылатын талап деңгейіндегі ғылыми нәтижелері

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

Даназол препаратының Mcf10A сүт безі клеткаларында апоптоз процесін тудыратыны анықталды. Даназолдың 30 мкМ концентрациясының әсерінен уақытқа байланысты апоптозға ұшыраған клеткалар санының көбейгені анықталған.

Даназолдың 10мкМ және 30 мкМ концентрацияларының Mcf10A клеткаларының клетка циклына сай пролиферативтік процессін G0/S кезеңдерінде тоқтататыны айқындалған.

Mcf10A сүт безі клеткаларында даназолдың концентрациялары тотығу стресін тудырмайтындығы, даназол митохондрияның метаболизміне прогестерон рецепторлары арқылы әсер ететіні анықталған.

Диссертация материалдары автордың ғылымға қосқан белгілі бір үлесін көрсетеді, өйткені тәжірибелік зерттеу материалдары Mcf10A сүт безі клеткаларының фиброзды-кисторзды мастопатия сырқаты барысындағы патологиялық өзгерістерін қалпына келтіру бойынша маңызды қолданбалы міндетті шешуді қамтамасыз етеді.

Диссертация 2011 жылғы «31» наурыздағы №127 бұйрығы мен бекітлген және 2018 жылғы «28» қыркүйектегі №512 бұйрығымен « Қазақстан Республикасы Білім және гылым Министрінің кейбір бұйрықтарына өзгерістер мен толықтырулар енгізу туралы» өзгерістер мен толықтыруларымен «Ғылыми дәрежелер беру ережесі талаптарына сәйкес келеді. Жұмыста келтірілген материал «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуда мамандық номенклатурасына сәйкес келеді.

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

Бұл диссертациялық жұмыс сүт және қуықасты безінің қатерлі ісігі құрылымын зерттеуге бағытталған «CorneliusBeukenkamp» (2013-2016) және «Mary De Witt Pettit Fellowship» (2013-2016) фондтарының қолдауымен Дрексель университеті, хирургия кафедрасының митохондриялар патофизиологиясы зертханасында жасалған.

Клеткаларды *in vitro* жағдайында өсіру, ағындыцитометрия (BD Accuri C6), жоғары дәлдікті респирометрия (Oroboros Oxygraph-2k), флуоресцентті

спектроскопия (BioTekSynergy 4), микроскопия (Leica MZ16F, Motic AE2000), спектрофотометрия (NanoDrop), статистикалық талдау әдістері (GraphPadPrism) қолданылған.

Даназолдың цитотоксикалық әсерін білу мақсатында жүргізілген тәжірибелердің нәтижесі көрсетілген мәліметтерде даназол препаратының 0,025 мкМ, 1мкМ және 3мкМ концентрацияларының клетка тіршілігіне улы емес екенін көрсеткен.

Даназол препаратының әртүрлі концентрацияларының клетка пролиферациясына әсерін зерттеу стероидты табиғатқа ие, химиялық құрылымы жағынан да ұқсас прогестеронмен салыстыраотырып бақылауда даназолдың 30 мкМ концентрациясы клетка циклының даму кезеңдерінің G0/S фазасында тежеуі фиброзды-кистозды мастопатия сырқатына қарсы қолданыстағы негізгі гипотезаларды растайды.

Mcf10A клеткаларының мембраналық потенциалының өзгерісіне даназолдың әртүрлі концентрацияларының әсерін бақылауға бағытталған зерттеу жұмыстарымыздың нәтижесінде мембраналық потенциалды даназолдың 30 мкМ концентрациясының төмендетуі клеткаларға күшті әсер етуінің көрінісі болып табылады.

Диссертант зерттеуінде даназолмен прогестеронның қосынды әсерінде клетка пролиферациясында және митохондрияның тотығу-фосфорлану процессінде даназол прогестерондық клетка нысандарына кедергі жасай алатынын дәлелдеген.

Сонымен қатар, автордың сүт безі клеткаларының фиброзды-кистозды мастопатия сырқаты барысындағы патологиялық өзгерістерін қалпына келтіру проблемасын шешуге талпынысы, осы кезеңде сүт безі клеткаларының фиброзды-кистозды мастопатия сырқатына қатысты зерттеулерді жүргізу қиындығы осы нәтиженің ғылыми негізділігін көрсетеді.

Осылайша, диссертанттың негізгі ережелері, түйіндері мен қорытындылары ғылыми негізделген және статистикалық және зертханалық зерттеулердің нәтижелерімен расталған. Деректер статистикалық шынайы және дәлелді қорытындылар алу үшін жеткілікті.

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

Бану Ғазизқызы тұңғыш рет даназол препаратының Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық алмасуына нақты әсерін бақылау үшін жүйелі зерттеулер жүргізген. Mcf10A сүт безі клеткаларына даназол препаратының цитотоксикалық әсері анықталған.

Алғаш рет даназол препаратының әсерінен Mcf10A сүт безі клеткаларының циклын қай фазада тоқталатыны зерттелген.

Mcf10A сүт безі клеткалары митохондриялық метаболизмінің даназол препараты концентрацияларының әсерінен туындаған өзгерістері анықталған. Яғни, даназол концентрациялары митохондрия мембранасы потенциалына, клетканың фосфорлану процесі мен тотығу стресіне әсері алғашқы рет

көрсетілген.

Mcf10A сүт безі клеткалары митохондриясы метаболизміне даназолдың прогестерон гормонының рецепторлары арқылы әсер ететіні белгілі болған.

Есжан Бану Ғазизқызының диссертациясы үлкен еңбектің нәтижесі, себебі диссертациядағы материалдар жаңашылдығымен ерекшеленеді.

5. Алынған нәтижелердің теориялық және практикалық маңыздылығы

Диссертациялық жұмыстың нәтижелері, атап айтқанда, даназол препаратының әйелдердегі сүт безі патологияларының жиі кездесетін түрлерінің бірі фиброзды-кистозды мастопатияның патологиялық сипаты жайлы түсінікті толықтыра түседі. Сонымен қатар, ағза жүйелерінің қалыпты жұмысына әсері, емдеу жолдары, қолданылатын ем-шарлардың жан-жақтылығы, даназол препаратының аталған патологиядағы клеткалық механизм деңгейіндегі әсері, көптеген физиологиялық және патологиялық мәселелерін шешуде ізденістердің теориялық негізін толықтырады.

Қазіргі уақытта сүт безінің қатерлі ісігі туындауының бірден-бір себептері әйелдердің дер кезінде ем алмауы, мастопатияның, оның ішінде фиброзды-кистозды мастопатияның түрлері мен салдарынан туындайтынын көпшілік біле бермейді және салғырт қарап жатады.

Бұл жұмыста алынған мәліметтер даназол препаратының фиброзды-кистозды мастопатиямен ауырған әйелдерден алынған Mcf10A сүт безі клеткаларының апоптоз үдерісіне алып келетіндігін көрсетеді.

Сонымен қатар, жұмыста Mcf10A сүт безі клеткаларының энергетикалық алмасуына әсер ететін даназол препаратының ерекше механизмдері, практикалық медицинаның маммалогия саласындағы сүт безінің функцияларының бұзылысында емдік мақсаттағы рөлі көрсетілген. Тәжірибелік зерттеу материалдары Mcf10A сүт безі клеткаларының фиброзды-кисторзды мастопатия сырқаты барысындағы патологиялық өзгерістерінде қалпына келуіне қолдануға болады деген тұжырым жасалынған.

ҚР Денсаулық сақтау Министрлігінің Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институтында даназолдың әртүрлі концентрацияларының тиімділігін байқау үшін in vitro жағдайында цитотоксикалық зерттеу әдістерін қолдану практикалық маңызды жаңа әдістемелер ретінде ұсынылған және енгізу актісі алынған (2018 жылдың 8 қарашадағы № 27).

Зерттеу нәтижелері әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, биология және биотехнология факультетіндегі «Биология» мамандығы, 2 курс студенттері үшін «Жануарлар физиологиясы негіздері» оқу курсының бағдарламасына дәріс ретінде енгізілген (2018 жылдың 24 қазанындағы №3 хаттамасы).

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

Зерттеу жұмысының нәтижелері 13 ғылыми еңбекте жарияланған, оның ішінде 1 мақала Tomson Reuters және Scopus базасында, 4 мақала ҚР БҒМ саласындағы бақылау Комитеті ұсынған басылымдарда; 8 тезис шет ел және халықаралық-республикалық конференция материалдары жинақтарында жарық көрген.

Зерттеу нәтижелері және диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары төмендегідей халықаралық және республикалық конференцияларда баяндалған және талқыланған:

- «Фараби әлемі» студенттер мен жас ғалымымдардың халықаралық ғылыми конференциясы (2017, Алматы, Қазақстан);
- Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Экологиялық генетика мен экспериментальды биологияның өзекті проблемалары» (2017, Алматы, Қазақстан);
- Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Актуальные вопросы медицины» (2018, Баку, Азербайджан);
- XVIII Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Advances in Science and Technology» (2019, Мәскеу, Ресей);
- Халықаралық ғылыми конференция «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации» (2019,Киев,Украина);
- «Фараби оқулары» студенттер мен жас ғалымымдардың халықаралық ғылыми конференциясы (2019, Алматы, Қазақстан).

7. Диссертация мазмұнындағы және рәсімдеуіндегі кемшіліктер мен ұсыныстар

Есжан Бану Ғазизқызының диссертациясы аяқталған жұмыс. Жұмыс жақсы ғылыми тілде және жүйелі жазылғанымен онда кейбір аздаған кемшіліктер кездеседі.

1.Мәтінде аздаған граматикалық және стилистіккателіктер, ұйқассыз сөйлемдер бар және олар авторға көрсетілді.

2.Диссертациялық жумыстың кейбір жерлерінде әдебиетке кайта сілтеме жасау кезінде беттер көрсетілмеген (22-бет 41,43-әдебиеттер, 78-бет 140-әдебиет, 87-бет 148-әдебиет, 91-бет 151-әдебиет және 101-бет 123-әдебиет).

Сонымен бірге диссертацияның рецензиялануы процесінде келесі сұрақтар туындады:

1. Зерттеуіңізде прогестерон рецепторларының экспресциясын дәлелдей алмауыңыздың себебі неде?
2. Оттегінің белсенді түрлерінің артуының әсер ету механизмін қалай түсіндіресіз?
3. Даназол препаратының Mcf10A сүт безі клеткалары пролиферациясын тежеу механизмін ашықтасаңыз?

4. Mcf10A клеткаларының тыныс алу тізбегін бақылау тәжірибеңіздегі субстараттарды алудағы мақсатыңыз?

Жалпы, Есжан Банудың диссертациялық жұмысы белгілі бір ғылыми және қолданбалы мәні бар аяқталған еңбек болып табылады. Анықталған ескертулер мен кемшіліктер ұсынылған жұмыстың теориялық және практикалық құндылығын темендетпейді және оң бағаға лайық.

8. Диссертация мазмұнының ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына сәйкестігі

Есжан Бану Ғазизқызының диссертациясы аякталган тәжірибелік зертгеу болып табылады, ол биомедицина, онкология саласындағыөзекті және манызды теориялық және практикалық міндеттерді шешуге бағытталған. Автор өзі жүргізген зерттеу нәтижелерін жан-жақты талдау негізінде Mcf10A сүт безі клеткаларының фиброзды-кистозды мастопатия сырқаты барысындағы патологиялық өзгерістерді қалпына келтіру жолын ұсынған.

Жоғарыда келтірілген тұжырымдамалар негізінде диссертациясының колемі, қолданылған зерттеу әдістері, нәтижелері мен олардың интерпретациялары бойынша аякталган жұмыс және заманауи биотехнология мен биомедицина гылымдарына елеулі үлес қосады, сонымен катар КР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінің ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына толық сай келеді. Осыған сәйкес диссертациялық жұмыстың авторы Есжан Бану Ғазизқызы «6D060700-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайыкты деп санаймын.

Ресми рецензент:
І.Жансүгіров атындағы
Жетісу мемлекеттік
университеті, жаратылыстану
кафедрасының меңгерушісі, б.ғ.к. Б.К.Оксикбаев
05.02.2020 ж.

І.Жансүгіров атындағы Жетісу мемлекеттік университетінің кадрлар бөлімінің маманы
Қолы Оксикбаев Б.К.
РАСТАЙМЫН