



L. PASTEUR

Федеральное бюджетное учреждение науки
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ
им. ПАСТЕРА**

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
**(ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера)**

197101, Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Телефон (812) 233-20-92, (812) 644-63-17

Факс (812) 644-63-10

E-mail: pasteur@pasteurorg.ru

<http://pasteurorg.ru>

ОКПО 01967164, ОГРН 001037828006314

ИНН/КПП 7813047047/781301001

*Подтверждено оригинал
Зоей Реманой
по МЕР, МСР*



ОТЗЫВ

зарубежного научного консультанта на диссертационную работу PhD-докторанта
Даулет Гульданы Даулеткызы на тему «Исследование миело- и
лимфоцитопозстимулирующей активности синтетических азотистых соединений при
вторичных миелодепрессивных состояниях», представленную на соискание
академической степени доктора философии (PhD) по специальности 8D05101 – Биология

Проблема угнетения костномозгового кроветворения, вызванного теми или иными обстоятельствами (профессиональная работа в среде, загрязненной тяжелыми металлами, в присутствии различных видов ионизирующего излучения и токсических веществ, тяжелые инфекционные заболевания, постхирургические осложнения, ятрогенные влияния цитостатиков при использовании в ревматологии, онкологии, трансплантологии т.д.) с каждым годом становится все более актуальной во всем мире. В связи с этим интерес к химиопрепаратам, способным восстановить показатели миело- и лимфоцитограммы в лимфо-миелоидных органах и в периферической крови, резко возрос. Поэтому диссертационная работа Гульданы Даулеткызы Даулет, посвященная испытанию новых химических соединений, синтезированных казахстанскими химиками, в экспериментальной модели лимфо- и миелодепрессии, индуцированной циклофосфамидом, находится в русле мирового исследовательского процесса в этом направлении.

Диссертанткой были определены четкие задачи и разработан план экспериментальной работы, который включал: 1. моделирование угнетения миело- и лимфопоэза с помощью известного цитостатика циклофосфамида, 2. скрининг предоставленных на исследование новосинтезированных химических соединений на наличие гемопоэз-стимулирующих свойств на фоне воздействия циклофосфамида по изменению гематологических показателей и отбор наиболее перспективных препаратов для более углубленного исследования, 3. фенотипическую оценку субпопуляционного состава лимфоидных клеток в лимфоорганах после воздействия циклофосфамида, 4. оценку репарационной активности отобранных на этапе скрининга химических соединений (BIV и TIS) в отношении миело- и лимфопоэза по восстановлению уровней содержания субпопуляций миелоидных и лимфоидных клеток.

Все поставленные задачи диссертанткой выполнены успешно. Как результат – детально описанная феноменология процессов восстановления системы миело- и

лимфопозза, угнетенной циклофосфамидом, в костном мозге, тимусе и селезенке экспериментальных животных под действием новых химических соединений, синтезированных в Казахстане. Два соединения из почти сотни, переданных на испытание, названные диссертанткой В1V и Т1С, проанализированы особенно тщательно и могут рассматриваться в качестве исходных химических веществ, перспективных для создания химиопрепаратов, пригодных для восстановления угнетенного гемопоэза.

В работе представлен обширный литературный обзор, включающий современные представления о нормальном кроветворении в костном мозге, динамике В- и Т-лимфопозза в костном мозге, тимусе и селезенке с подробным описанием основных субпопуляций этих клеток, а также проблемные вопросы использования современных стимуляторов миело- и лимфопозза, используемых при депрессии кроветворения.

Следует отметить широкий диапазон современных методов исследования в арсенале работы, включая проточную цитофлуориметрию, позволяющую проводить фенотипирование субпопуляций миелоцитов и лимфоцитов в лимфоорганах и их количественные показатели.

По результатам опубликовано 22 научные работы, в том числе 1 статья в Международном научном журнале *Molecules*, имеющем по данным информационной базы компании Thomson Reuters (ISI Web of Knowledge) импакт-фактор = 7.143, процентиль по базе данных Scopus = 0,74; 2 статьи, индексируемых Web of Science, 6 статей в отечественных периодических научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере высшего образования и науки Министерства высшего образования и науки Республики Казахстан (ККСВОН МВОН РК); в материалах международных и зарубежных конференций – 11 тезисов, а также получено 6 патентов РК на химические соединения с гемопоэтической активностью, что свидетельствует о высоком практическом выходе диссертации.

В ходе решения поставленных задач и подготовки диссертационной работы Гульдана Даулеткызы Даулет использовала навыки работы на проточном цитофлуориметре, которые она приобрела во время своей стажировки в лаборатории молекулярной иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (г. Санкт-Петербург, Россия) в рамках академической мобильности с 01.12.2021 г. по 28.02.2022 г. В ходе стажировки она проявила себя как ответственный, самостоятельный и инициативный специалист, имеющий высокий уровень теоретической и практической подготовки. Кроме того, Гульдана Даулеткызы приняла участие в качестве слушателя в работе XII Всероссийской школы по клинической иммунологии «Иммунология для врачей», проходившей с 30.01 по 5.02 2022 г. в Пушкинских Горах Псковской области, существенно пополнив свой теоретический багаж.

Таким образом, как зарубежный научный консультант, считаю, что Гульдана Даулеткызы Даулет завершила свою диссертационную работу на высоком научном и техническом уровне, актуальность и значимость которой у меня не вызывает никаких сомнений. Считаю, что диссертация может быть представлена для публичной защиты, а сама диссертантка заслуживает присвоения ей искомой степени доктора философии (PhD).

Зарубежный научный консультант,
старший научный сотрудник
лаборатории молекулярной иммунологии
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии
имени Пастера, д.б.н., профессор

Беляев Н.Н.

Начальник
отдела кадров



[Handwritten signature]
28.03.2024

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті «8D05101-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (Ph.D) ғылыми дәрежесін алу үшін даярланған Дәулет Гүлдана Дәулетқызының «Екіншілік миелодепрессиялық жағдайда синтетикалық азоттық қосылыстардың миело- және лимфоцитопоз ынталандырушы белсенділігін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық зерттеу жұмысына шетелдік ғылыми жетекшісінің

ПІКІРІ

Белгілі бір жағдайлардан (ортадағы кәсіби жұмысқа, ауыр металдармен ластанған ортада, иондаушы сәулеленудің және уытты заттардың әртүрлі түрлерінің қатысуымен, ауыр жұқпалы аурулар, отадан кейінгі асқынулар, ревматологияда, онкологияда, трансплантологияда және т.б. қолданған кезде цитостатиктердің ятрогендік әсерлерінен) туындаған сүйек кемігінің қан түзілуін тежеу мәселесі жыл сайын бүкіл әлемде өзекті бола түсуде. Осыған байланысты лимфо-миелоидты органдарда және перифериялық қанда миело-және лимфоцитопоз көрсеткіштерін қалпына келтіруге қабілетті химиотерапияға деген қызығушылық күрт өсті. Сондықтан циклофосфамидпен ықпалдандырылған лимфо-және миелодепрессияның тәжірибелік моделінде Қазақстандық химиктер синтездеген жаңа химиялық қосылыстарды зерттеуге арналған Гүлдана Дәулетқызы Дәулеттің диссертациялық жұмысы осы бағыттағы әлемдік зерттеу процесінің арнасында тұр.

Диссертант нақты міндеттерді анықтады және тәжірибелік жұмыс жоспарын жасады, оған мыналар кірді: 1. Белгілі циклофосфамид цитостатигі арқылы миело- және лимфопоз депрессиясын модельдеу, 2. Зерттеуге ұсынылған циклофосфамидтің әсер етуі аясында жаңа синтезделген химиялық қосылыстардың гематологиялық көрсеткіштердің өзгеруі бойынша гемопоэз-ынталандырушы қасиеттерінің болуындағы скринингі және терендетілген зерттеу үшін перспективалы препараттарды іріктеу, 3. Циклофосфамид әсер еткеннен кейін лимфооргандардағы лимфоидты жасушалардың субпопуляциялық құрамын фенотиптік бағалау, 4. Миелоидты және лимфоидты жасушалардың субпопуляцияларының деңгейін қалпына келтіру бойынша миело- және лимфопозге қатысты скрининг кезеңінде іріктелген химиялық қосылыстардың (BIV және TIC) репарациялық белсенділігін бағалау.

Диссертанттың барлық қойған тапсырмалары сәтті орындалды. Нәтижесінде – Қазақстанда синтезделген жаңа химиялық қосылыстардың әсерінен тәжірибелік жануарлардың сүйек кемігінде, тимусында және көкбауырында циклофосфамидпен ықпалдандырылған миело-және лимфопоз жүйесін қалпына келтіру процестерінің егжей-тегжейлі феноменологиясы сипатталған. Диссертация BIV және TIC деп аталатын жүзге жуық сынаққа берілген екі қосылыс, әсіресе мұқият талданған және басылған гемопоэзді қалпына келтіруге пайдалы химиопрепараттарды жасау үшін перспективалы негізгі химиялық заттар ретінде қарастырылуы мүмкін.

Жұмыста сүйек кемігіндегі қалыпты гемопоэз және сүйек кемігіндегі, тимустағы және көкбауырдағы В- және Т-лимфопоз динамикасы туралы заманауи түсініктерді, осы жасушалардың негізгі субпопуляцияларын егжей - тегжейлі сипаттайтын кең әдеби шолу, сондай-ақ қан түзілу депрессиясында қолданылатын заманауи миело- және лимфопоз ынталандырушыларын қолдану мәселелері берілген.

Жұмыс арсеналындағы заманауи зерттеу әдістерінің кең ауқымын, соның ішінде лимфогандалардағы миелоциттер мен лимфоциттердің субпопуляцияларын фенотиптеуге мүмкіндік беретін ағындық цитофлуориметрияны және олардың сандық көрсеткіштерін атап өткен жөн.

Нәтижесі бойынша 22 ғылыми жұмыс, соның ішінде 1 мақала Халықаралық ғылыми *Molecules* журналында, *Thomson Reuters* (ISI Web of Knowledge) компаниясының базасы мәліметі бойынша импакт-факторы = 7.143, *Scopus* базасы мәліметтері бойынша = 0,74; 2 мақала *Web of Science* индекстелген, 6 мақала Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті (ҚР БҒМ БҒСБК),

халықаралық және шетелдік конференция материалдарында 11 тезис жарияланған, сондай-ақ, гемопоэтикалық белсенділігі бар химиялық қосылыстарға ҚР өнертабысқа 6 патент алынған, бұл диссертацияның жоғары практикалық шығуын көрсетеді.

Қойылған міндеттерді шешу және диссертациялық жұмысты дайындау барысында Гүлдана Дәулетқызы Дәулет 01.12.2021 жылдан бастап 28.02.2022 жылға дейін академиялық ұтқырлық шеңберінде, Пастер атындағы эпидемиология және микробиология ҒЗИ-да молекулалық иммунология зертханасында (Санкт-Петербург қ., Ресей) тағылымдамадан өту кезінде ағынды цитофлуориметрде жұмыс істеу дағдыларын пайдаланды. Тағылымдама барысында, ол өзін теориялық және практикалық дайындықтың жоғары деңгейіне ие жауапты, тәуелсіз және бастамашыл маман ретінде көрсетті. Сонымен қатар, Гүлдана Дәулетқызы 30.01-5.02.2022ж. аралығында Псков облысының Пушкин тауларында өткен "Дәрігерлерге арналған иммунология" клиникалық иммунология бойынша XII Жалпыресейлік мектептің жұмысына тыңдарман ретінде қатысып, өзінің теориялық багажын едәуір толықтырды.

Осылайша, шетелдік ғылыми кеңесші ретінде Гүлдана Дәулетқызы Дәулет, өзінің диссертациялық жұмысын жоғары ғылыми және техникалық деңгейде аяқтады деп есептеймін, оның өзектілігі мен маңыздылығына мен күмән келтірмеймін. Менің ойымша, диссертацияны көпшілік алдында қорғауға ұсынуға болады және диссертанттың өзі философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайықты деп есептеймін.

/колы бар/

Шетелдік ғылыми жетекшісі,
Пастер атындағы эпидемиология
және микробиология ФБҒМ ҒЗИ
(Федералды бюджеттік ғылыми мекемесінің
ғылыми-зерттеу институты) молекулалық
иммунология лабораториясының аға қызметкері,
б.ғ.д., профессор

Беляев Н.Н.

/мөрдiң мазмұны: Кадрлар бөлiмi. Пастер атындағы эпидемиология және микробиология ғылыми-зерттеу институты» Санкт-Петербург Федералды бюджеттік ғылыми мекемесi. Тұтынушылардың құқықтарын қорғау және адамның әл-ауқатын қадағалау федералды қызметi /

Кадрлар бөлімінің басшысы /колы бар/ Н.В.Честакова 27.03.2024