

«8D05101-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесіне іздену үшін ұсынылған Дәулет Гүлдана Дәулетқызының «Екіншілік миелодепрессиялық жағдайда синтетикалық азоттық қосылыстардың миело- және лимфоцитопозз ынталандырушы белсенділігін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына ресми рецензенттің

СЫН-ПІКІРІ

р/н №	Критерийлер	Критерийлер сәйкестігі	Ресми рецензенттің ұстанымы
1.	Диссертация тақырыбының (бекіту күніне) ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкес болуы	1.1 Ғылымның даму бағыттарына және/немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі: 1) Диссертация мемлекет бюджетінен қаржыландыратын жобаның немесе нысаналы бағдарламаның аясында орындалған (жобаның немесе бағдарламаның атауы мен нөмірі); 2) Диссертация басқа мемлекеттік бағдарлама аясында орындалған (бағдарламаның атауы); 3) Диссертация Қазақстан Республикасының Үкіметті жанындағы Жоғары ғылыми-техникалық комиссия бекіткен ғылым дамуының басым бағытына сәйкес (бағытын көрсету).	Сәйкес келеді. Қазақстан Республикасының қазіргі Президенті Қасым-Жомарт Тоқаевтың 2021 жылғы халыққа жолдауына сәйкес (Отандық өндірістегі дәрілік заттар мен медициналық құралдардың үлесін 2025 жылға дейін қолда бар 17%-дан 50%-ға дейін жеткізу қажет»); Диссертация АР08856051 «Ауыл шаруашылығы және/немесе медицинаға арналған жаңа биобелсенді молекулалық жүйелерге пиперидин және пиперазин туындылары – полифункционалды азагетероциклдердің бағытталған модификациясы» ғылыми-зерттеу гранттары және АР08857345 «Бифункционалды иондық қосылыстар: медициналық химия және ауыл шаруашылығында синтезделуі мен қолданылуы» Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігінің ғылыми зерттеулерді гранттық қаржыландыру шеңбері (2020-2022 ж.ж.) аясында жүргізілген.
2.	Ғылымға маңыздылығы	Жұмыс ғылымға елеулі үлесін қосады/қоспайды, ал оның маңыздылығы ашылған/ашылмаған	Жұмыс ғылымның дамуына, атап айтқанда иммунология, физиология, фармакология саласына айтарлықтай үлес қосатыны даусыз. Теориялық тұрғыдан, қосылыстарды өңдеу миело- және лимфоцитопоздді ынталандыруда маңызды. Сәтті клиникалық зерттеуден өткен жағдайда

			иммуноterapiaға енгізіледі. Тақырып жоғары деңгейде қамтылған және заманауи молекулалық иммунология әдістерді пайдалана отырып толық зерттелген. Зерттеу нәтижелері мақсаттары мен міндеттеріне сәйкес келеді. Қорыта айтқанда, жұмыстың маңыздылығы толық ашылған.
3.	Өзі жазу принципі	Өзі жазу деңгейі: 1) жоғары ; 2) орташа; 3) төмен; 4) өзі жазбаған	Ұсынылған нәтижелерге, сипатталған зерттеу әдістеріне, сондай-ақ жарияланымдарға сүйене отырып, диссертант орасан зор жұмыс жасағандығын көрсетеді. Сонымен қатар, жарияланған мақалаларда бірінші автор болуы мен патенттерді алу қосымша дәлел болып табылады. Жұмысты талқылау барысында да барлық сұрақтарға нақты, дәлелмен жауап беруі де, диссертанттың жазу деңгейі мен білімін айқындайды. Диссертация академиялық стандарттарға сай жоғары деңгейде жазылған.
4	Ішкі бірлік принципі	4.1 Диссертация өзектілігінің негіздемесі: 1) негізделген ; 2) жартылай негізделген; 3) негізделмеген.	Диссертациялық жұмыс миелопоэздің екінші түрімен және лимфоцитопоэздік депрессиямен ауыратын науқастардың пайыздық көрсеткішінің артуына байланысты өзектілігі негізделген. Автормен жасалған зерттеу іргелі иммунологияның иммунодепрессивті жағдай бөліміне біршама үлес қосады. Циклофосфамидтің біріншілік және екіншілік лимфо-миелоиды мүшелердегі Т- және В-лимфоциттердің әртүрлі популяцияларына әсерін зерттеу лимфоцитарлы субпопуляцияның деңгейлерінің өзара байланыстылығы мен өзара тәуелділігін түсінуге мүмкіндік береді. Құрамында азоты бар ВІV және ТІС қосылыстарының миело- және лимфоцитопоэз ынталандырушы белсенділігін зерттеу іргелі иммунофармакологияның лейкопоэз ынталандырушы препараттар бөліміне өз үлесін қосады. Миело- және лимфоцитопоэз ынталандырушы препараттар онковациналарды әзірлеу үшін және екіншілік миело-, лимфоцитодепрессиялық жағдайларды емдеуде, фебрильді нейтропения терапиясы мен профилактикасы үшін қажет.

	4.2 Диссертация мазмұны диссертация тақырыбын айқындайды 1) айқындайды; 2) жартылай айқындайды; 3) айқындамайды;	Диссертациялық жұмыстың тақырыбы ауқымды алынғанымен жұмыстың мазмұны тақырыпты толық ашып, нақты ақпарат нәтижелерімен айқындайды.
	4.3 Максаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді: 1) сәйкес келеді; 2) Жартылай сәйкес келеді: 3) сәйкес келмейді	Диссертациялық жұмыстың максаты мен міндеттері диссертация тақырыбына сәйкес келеді. Жұмыстың максаты: циклофосфамидпен ықпалдандырылған екіншілік миелопоэз- және лимфоцитопоэздепрессиялық жағдайда жасуша деңгейінің өзгеруін зерттеу мен екіншілік миелопоэз- және лимфоцитопоэздепрессиялық жағдайда жаңадан синтезделген азоттық қосылыстар арасынан, перифериялық қан, лимфо-миелоидты мүшелердегі қан жасушалары деңгейін тиімді қалпына келтіретін белсенді қосылыстарды іздеу. Аталған мақсатқа жету үшін зерттеудің 6 міндеттері толық орындалған. Әр алдына қойылған міндет зерттеудің толықтығымен анықталған.
	4.4 Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық байланысқан: 1) байланысқан; 2) жартылай байланысқан; 3) байланыс жоқ	Зерттеу нәтижелерінің бірінші бөлімінде циклофосфамидпен ықпалдандырылған екіншілік Т-, В- лимфоцитопоэздепрессиялық жағдайлар зерттелген. Екінші бөлімде біріншілік скрининг жүргізу арқылы жаңадан синтезделген азотты қосылыстардан биспидин, диенон, пиразолопиридин, пиперазин, пиперидин құрылымдық ядролары бар және сұйық тримекаинді иондық заттарынан гемоынталандырушы белсенділігі жоғары қосылыстарды алу туралы сипатталған. Үшінші бөлімде лимфо-миелоидты мүшелердің жалпы салмағы, жасуша саны мен жасушалығы бағаланса, ал төртінші, бесінші бөлімдерде лимфоцитопоэздепрессия кезінде лимфо-миелоидты кешен мүшелеріндегі Т-, В- лимфоциттердің деңгейінің қалпына келуіндегі жаңадан синтезделген BIV және TIC қосылыстарының белсенділігі талданған. Соңғы бөлімде миелодепрессия жағдайында BIV және TIC қосылыстарының

			сүйек кемігіне, спленоцитарлы регенеративті миелоцитопоззге әсері зерттелген. Осылайша, диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылысы логикалық толық байланысқан.
		4.5 Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидаттар, әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырылып бағаланған: 1) сыни талдау бар; 2) талдау жартылай жүргізілген; 3) талдау өз пікірін емесе, басқа авторлардың сілтемелеріне негізделген	Автор ұсынған жаңа шешімдер (қағидаттар, әдістер) дәлелденіп, бұрыннан белгілі шешімдермен салыстырмалы бағаланған. Автор біріншілік скрининг нәтижесінде, гемоынталандырушы белсенділігі жоғары деңгейлі 2 қосылысты алумен алғашқы скринингін жүргізген. Одан әрі екіншілік скрининг нәтижесінде 2 жаңа BIV, TIC қосылыстарының миело-, лимфоцитопозз ынталандырушы белсенділігін анықтаған.
5.	Ғылыми жанашылдық принципі	5.1 Ғылыми нәтижелер мен қағидаттар жаңа болып табыла ма? 1) толығымен жаңа; 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)	Ғылыми нәтижелер мен қағидаттар толығымен жаңа болып табылады. Алғаш рет, жаңадан синтезделген 32 азагетероциклды қосылыстарынан, 8 тримекаинді иондық сұйық субстанциядан гемоынталандырушы белсенділігі 4 орта деңгейлі және жоғары деңгейлі 2 қосылысты алумен алғашқы скринингі жүргізілген. Осы жоғары деңгейлі белсенді BIV, TIC қосылыстары Т-, В-, гранулоциттер мен моноциттер, эритроциттер деңгейін тиімді қалпына келтіріп отырған. ҚР Әділет министрілігі ұлттық зияткерлік меншік институтынан 6 қосылысқа патент алынған: 1. 22.04.2022 ж. №35632 лейкопозз ынталандырғыш белсенділікке ие 5-бензил-7-(<i>о</i> -фторбензилиден)-2,3-бис(<i>о</i> -фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>с</i>]пиридиннің β-циклодекстринмен кешені өнертабысты патент; 2. 09.12.2022 ж. №35977 иммуоынталандырушы белсенділігі бар бромид N,N-диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропаргил-оксоэтанамоний қосылысына өнертабысты патент;

		3. 31.03.2023 ж. №36148 миелоынталандырғыш миелоынталандырғыш белсенділікке ие диметил(1-гидроксициклогексил) марганец(II) фосфонаты кешенінің ацетатына өнертабысты патент; 4. 31.03.2023 ж. №36149 гемопозды ынталандырғыш белсенділігіне ие 1-(2-этоксизтил)-3,5-ди[2-(трифторметил)бензилиден]пиперидин-4-онның β-циклодекстринмен кешенді қосылысына өнертабысты патент; 5. 31.03.2023 ж. №36150 миелоынталандырғыш белсенділікке ие диметил((4-бензгидрилпиперазин-1-ил)(3-феноксифенил)метил)фосфонатының β-циклодекстринмен кешенді қосылысына өнертабысты патент; 6. 31.03.2023 ж. №36151 миелоынталандырғыш белсенділікке ие β-циклодекстринмен кешеніндегі диметил((1H-бензо[d]имидазол-1-ил)) (3-фторофенил)метил)фосфонат қосылысына өнертабысты патент;
	5.2 Диссертацияның қорытындылары жаңа болып табыла ма? 1) толығымен жаңа; 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)	Диссертацияның қорытындылары толығымен жаңа болып табылады. Циклофосфамидтің В- және Т-лимфопоз-депрессивті әсері нақты қорытындыланған. ВІV қосылысы жоғары гемоынталандырушы белсенділікті көрсеткен және де қосылыстардың Т, В-лимфоцитопозз ынталандырушы белсенділігі айқындалған.
	5.3 Техникалық, технологиялық, экономикалық немесе басқару шешімдері жаңа және негізделген бе? 1) толығымен жаңа; 2) жартылай жаңа (25-75% жаңа болып табылады); 3) жаңа емес (25% кем жаңа болып табылады)	Экономика жағынан, иммунологияда, онкологияда 2 жаңа қосылыс миело- және лимфоцитопозз ынталандырушы препарат ретінде перспективті болып табылады.

6.	Негізгі қорытындылардың негізділігі	Барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген /негізделмеген (qualitative research және өнертану және гуманитарлық бағыттары бойынша)	Барлық қорытындылар ғылыми тұрғыдан қарағанда ауқымды дәлелдемелерде негізделген және олардың сенімдігі статистикалық деректермен расталып талданған. Статистикалық маңызды айырмашылықты анықтау үшін қолданбалы Microsoft Excel 2010, бір факторлы ANOVA бағдарламалық қамтамасыз ету (дисперсионды талдау) қолданылған. Қосылыстардың бірегей химиялық құрылымдарын жүзеге асыру үшін Perkin Elmer Informatics компаниясының химиктер мен ғалымдарға арналған Chemdraw бағдарламасы пайдаланылды. Графиктерді өңдеу Graph Pad Software Prism 9.2.0, Origin және суреттер үшін BioRender бағдарламасы пайдаланылған.
7.	Қорғауға шығарылған негізгі қағидаттар	Әр қағидат бойынша келесі сұрақтарға жауап беру қажет: 7.1 Қағидат дәлелденді ме? 1) дәлелденді; 2) шамамен дәлелденді; 3) шамамен дәлелденбеді; 4) дәлелденбеді 7.2 Тривалды ма? 1) ия; 2) жоқ 7.3 Жаңа ма? 1) ия; 2) жоқ 7.4 Қолдану деңгейі: 1) тар; 2) орташа; 3) кең 7.5 Мақалда дәлелденген бе? 1) ия; 2) жоқ	Диссертация жұмысын қорғауға шығарылған 6 қағидалар ғылыми түрде дәлелденген. Қорғауға ұсынылған қағидалар тривалды емес. Қорғауға ұсынылған барлық қағидаттар жаңа болып табылады. Қолдану деңгейі кең болып табылады. Диссертацияның негізінде барлығы 24 ғылыми мақала, соның ішінде 1 мақала Халықаралық ғылыми <i>Molecules</i> журналында, Scopus базасы мәліметтері бойынша (Q1); 1 мақала Scopus халықаралық ғылыми базасында цитирленетін: «Modern Trends in Sustainable Development of Biological Sciences» халықаралық форумы; 2 мақала Web of Science индекстелген; 7 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда; Отандық және шетелдік халықаралық конференция материалдарында 13 ғылыми жариялым жарыққа шыққан. ҚР Әділет Министрілігі Ұлттық Зияткерлік меншік институтынан 6 патент алынған.

8.	Дәйекетілік принципі Дереккөздер мен ұсынылған ақпараттың дәйектілігі	8.1 Әдістеменің таңдауы – негізделген немесе әдіснама нақты жазылған 1) ия ; 2) жоқ	Жұмыстың әдістемесінің таңдауы нақты жазылған. Зерттеу жұмысында молекулалық иммунологияның заманауи әдістері, соның ішінде ағынды цитометрия қолданылған.
		8.2 Диссертация жұмысының нәтижелері компьютерлік технологияларды қолдану арқылы ғылыми зерттеулердің қазіргі заманғы әдістер мен деректерді өңдеу және интерпретациялау әдістемелерін пайдалана отырып алынған: 1) ия ; 2) жоқ	Диссертациялық жұмыстың нәтижелері статистикалық маңызды айырмашылықты анықтау үшін қолданбалы Microsoft Excel 2010, бір факторлы ANOVA бағдарламалық қамтамасыз ету (дисперсионды талдау) арқылы дербес компьютерде математикалық статистика әдістерімен өңделген. Қосылыстардың бірегей химиялық құрылымдарын жүзеге асыру үшін Perkin Elmer Informatics компаниясының химиктер мен ғалымдарға арналған Chemdraw бағдарламасы пайдаланылды. Графиктерді өңдеу Graph Pad Software Prism 9.2.0, Origin және суреттер үшін BioRender бағдарламасы пайдаланылған.
		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 дәлелденді): 1) ия ; 2) жоқ	Теориялық қорытындылар, модельдер, анықталған өзара байланыстар және заңдылықтар эксперименттік зерттеулермен дәлелденген және расталған. Барлық зерттеулер кем дегенде 3 қайталаныммен жасалған. Әр зерттеу мен теориялық қорытындыны әлемдік зерттеумен байланыстыра отырып дәлелденген. Алынған бір нәтиженің өзі бірнеше әдіспен расталған.
		8.4 Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді ғылыми әдебиеттеріне сілтемелермен расталған / ішінара расталған / расталмаған	Маңызды мәлімдемелер нақты және сенімді әдебиеттерге сілтемелермен расталған. Жұмыста әдебиеттердің көбі салмақты Скопус базасына кіретін журналдар мен кітаптар болып табылады.
		8.5 Пайдаланған әдебиеттер тізімі әдеби шолуға жеткілікті / жеткіліксіз	Әдебиеттер тізімі сапасы жағынан да, саны жағынан әдеби шолуға жеткілікті болып табылады. Пайдаланылған әдебиеттер тізімінің саны 316, 80%-ы жаңа.
9.	Практикалық құндылық принципі	9.1 Диссертацияның теориялық маңызы бар: 1) ия ;	Диссертацияның теориялық маңызы өте жоғары. Диссертациялық жұмыс іргелі иммунологияның

		2) жоқ	иммунодепрессивті жағдай бөліміне біршама үлес қосады. Циклофосфамидтің біріншілік және екіншілік лимфомиелоиды мүшелердегі Т- және В-лимфоциттердің әртүрлі популяцияларына әсерін зерттеу лимфоцитарлы субпопуляцияның деңгейлерінің өзара байланыстылығы мен өзара тәуелділігін түсінуге мүмкіндік береді. Құрамында азоты бар ВІV және ТІС қосылыстарының миело- және лимфоцитопозз ынталандырушы белсенділігін зерттеу іргелі иммунофармакологияның лейкопозз ынталандырушы препараттар бөліміне өз үлесін қосады.
		9.2 Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикада қолдану мүмкіндігі жоғары: 1) ия ; 2) жоқ	Диссертацияның практикалық маңызы бар және алынған нәтижелерді практикалық қолдану мүмкіндігі жоғары. ВІV қосылысы циклофосфамидпен ықпалдандырылған екіншілік миело- және лимфоцитодепрессиялық жағдайларды емдеуге арналған препарат ретінде перспективалы болып табылады. ВІV бірегей Т-лимфоциттерді ынталандыратын модуляциялық белсенділікке ие болған. ТІС қосылысы екіншілік циклофосфамидпен ықпалдандырылған миело- және В-лимфоцитодепрессиялық жағдайларды емдеуге арналған препарат ретінде перспективалы болып табылады. ТІС қосылысы Т _{mem} -жад жасушалары мен СТL-цитотоксикалық лимфоциттердің деңгейін арттыруда тиімді ынталандыруға қабілетті қосылыс ретінде перспективалы болып табылады, бұл онкологиялық ауруларды емдеуде қолданылатын <i>in vitro</i> онковакциндерді әзірлеуде үлкен маңызға ие.
		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)	Практикалық ұсыныстар толығымен жаңа болып табылады.

10.	Жазу және рәсімдеу сапасы	Академиялық жазу сапасы: 1) жоғары; 2) орташа; 3) орташадан төмен; 4) төмен.	Академиялық жазу сапасы жоғары. Автор диссертациялық жұмысты жүйелі, түсінікті, ғылыми тілмен, ғылыми тілді логикалық байланыстыра отырып жазған. Диссертацияны жазу стилі академиялық стандарттарға сәйкес келеді.
-----	---------------------------	--	---

Шешім: Дәулет Гүлдана Дәулетқызы «8D05101-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін беруге лайықты деген пікір білдіремін.

Ресми рецензент:

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті «Жалпы иммунология» кафедрасының доценті, PhD
(жұмыс орны, ғылыми дәрежесі)



Абильбаева А.А.
(Аты-жөні)