

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Туысқановой Мөлдір Сержанқызы на тему «Разработка биологической модели для оценки иммуногенности вакцин против коронавирусной инфекции COVID-19», предоставленную на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «8D05105 Биотехнология»

№ п/п	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам: 1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы); 2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы); 3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению науки 5. Науки о жизни и здоровье, специализированному научному направлению: 4. Фундаментальные и прикладные исследования в области медицины и геронтологии. Диссертация выполнена в рамках научно-технической программы «Разработка вакцины против коронавирусной инфекции COVID-19» (ИРН № 64356/ПЦФ-МОН-РК-ОТ-20) целевого финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан на 2020 – 2022 гг.
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.	Принимая во внимание тот факт, что исследование было выполнено в период 2020-2022 гг., работа вносит существенный вклад в науку и ее важность хорошо раскрыта. Исследование проводилось в 2020–2022 гг., когда пандемия COVID-19 ставила перед мировым сообществом необходимость срочной разработки методов диагностики, лечения и профилактики заболевания. Полученные результаты внесли

			значимый вклад в создание биологических моделей, разработку отечественной вакцины и изучение свойств вируса, что имеет важное значение для борьбы с COVID-19 в стране. Впервые в Казахстане был выделен штамм вируса SARS-CoV-2 из клинических образцов, который был идентифицирован молекулярно-генетическими методами. Этот штамм депонирован в республиканском депозитарии, что закладывает основу для дальнейших исследований и использования вируса в разработке диагностических, терапевтических и профилактических средств. Использование локального штамма и тестирование казахстанской вакцины является важным вкладом в региональную биомедицину. Этот аспект делает исследование уникальным для научного сообщества Казахстана, результаты работы соответствуют общепринятым международным стандартам.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) высокий; 2) средний; 3) низкий; 4) самостоятельности нет.	Уровень самостоятельности высокий. Все этапы лабораторных исследований диссертационной работы выполнены при личном участии соискателя. В диссертационной работе также заявлено, что диссертантка лично выполнила анализ, интерпретацию и оформление полученных результатов. Соискатель является первым автором статьи, опубликованной в журнале «Вопросы вирусологии», рекомендованном ВАК РФ и входящем в РИНЦ, а также методических указаний.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) обоснована; 2) частично обоснована; 3) не обоснована.	Актуальность диссертации обоснована. В период 2020–2022 гг. исследование SARS-CoV-2 имело первостепенное значение для мировой науки. Изучение свойств вируса, разработка моделей для тестирования вакцин и анализ его патогенности были ключевыми направлениями исследований, направленных на борьбу с пандемией. Казахстан, как и многие другие страны, был вынужден реагировать на пандемию на национальном уровне. Выделение локального штамма SARS-CoV-2 и его характеристика, а также отработка <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> моделей и их использование в разработке вакцины

			QazCovid-in® вносят существенный вклад в национальную биомедицину. Актуальность исследования для Казахстана исключительно высокая, так как оно позволило укрепить научный потенциал страны и обеспечить независимость от международных поставок в сфере разработки вакцин
		4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:	Содержание диссертации отражает тему диссертации. Поставленные задачи и тематика разделов диссертации, такие как выделение вируса, исследование его биологических свойств, оценка патогенности на животных моделях, а также использование моделей для тестирования вакцин, непосредственно связана с созданием подходов к оценке иммуногенности вакцин.
		1) отражает;	
		2) частично отражает;	
		3) не отражает.	
		4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:	Цель и задачи соответствуют теме диссертации. Цель и задача диссертационной работы направлены на разработку экспериментальной платформы для тестирования безопасности и эффективности вакцин, что является ключевым этапом в процессе разработки вакцин против COVID-19.
		1) соответствуют;	
		2) частично соответствуют;	
		3) не соответствуют.	
		4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:	Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны.
		1) полностью взаимосвязаны;	
		2) взаимосвязь частичная;	
		3) взаимосвязь отсутствует.	
		4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:	С учетом периода выполнения исследования, в представленных результатах предложены новые решения и подходы, такие как разработка биологической модели на сирийских хомьях для оценки иммуногенности вакцин, адаптация вирусного штамма SARS-CoV-2 к выбранной биологической системе, стандартизация методов заражения и подбор оптимальных доз вируса. Эти решения обоснованы экспериментальными данными, включая стабильность цитопатогенности, репликацию вируса и клинические проявления у моделей животных. В работе приведены некоторые сравнения с известными решениями, но
		1) критический анализ есть;	
		2) анализ частичный;	
		3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;	
		4) анализ отсутствует.	

			было бы полезно представить более детальное сравнение с уже опубликованными зарубежными работами, которые находятся в русле положений диссертации.
5.	Принцип научной новизны	5.1 Научные результаты и положения являются новыми?	Уже в начале 2020 года вирус SARS-CoV-2 был изолирован в различных странах, включая Кигай, США и страны Европы. В контексте Казахстана выделение вируса SARS-CoV-2 и депонирование штамма в депозитарии является значимым достижением и имеет практическую значимость для страны. В 2020 году чувствительность клеток линии Vero к вирусу SARS-CoV-2 была широко изучена (например, Harcourt et al., 2020, Emerging Infectious Diseases). Клетки Vero-E6 активно использовались для выделения вируса и оценки его свойств. В 2020–2021 гг. сирийские хомяки были установлены как стандартная модель для исследования COVID-19 (Chan et al., 2020, Nature Medicine) и вирус SARS-CoV-2 успешно адаптировался на биологических моделях (например, Rajan et al., 2021, Science Translational Medicine). Пассирование через лёгкие хомячков и установление стабильной цитопатогенности вируса было также описано в других исследованиях. В тот же период были также изучены хорьки, кошки и мыши, которые демонстрировали различную восприимчивость к вирусу. Интраназальное заражение было установлено как наиболее эффективный метод инфицирования животных в 2020-2021 гг. (Munster et al., 2020, Cell Host & Microbe). Учитывая то, что данное исследование проводилось в тот же период времени (2020-2022 гг.), результаты работы находятся в русле мировых научных достижений. Оригинальность работы заключается в изоляции местного штамма, а также создания отечественной вакцины от COVID-19 и оценка ее эффективности на подтвержденных и животных моделях.
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.2 Выводы диссертации являются новыми?	Выводы работы обладают новизной, поскольку они основаны на экспериментальных данных, полученных в 2020–2022 гг., с
		1) полностью новые;	

		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	использованием локального штамма SARS-CoV-2/KZ_Almaly04.2020. Новизна выводов в основном заключается в их направленности на региональные особенности и практическое применение для борьбы с COVID-19.
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	
		5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:	
		1) полностью новые;	
		2) частично новые (новыми являются 25-75%);	
		3) не новые (новыми являются менее 25%).	Решения, предложенные в исследовании, являются новыми, обоснованными и имеют высокий потенциал применения как в научной, так и в практической деятельности. Они соответствовали вызовам пандемии и способствуют укреплению научной и экономической самостоятельности региона.
6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).	Исследование выполнено на достаточной выборке с использованием адекватных методов вирусологических, молекулярно-генетических, физиологических, гистологических и клеточно-культуральных методов. Экспериментальные данные подтверждены статистически, что свидетельствует о высоком качестве проведенных исследований. Все выводы являются обоснованными и в достаточной мере доказанными.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:	1. Положение доказано. 2. Положение не является тривиальным 3. Положение является новым 4. Уровень для применения широкий 5. Положение доказано в статьях: по теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендуемых списком ККСНВО, 3 работы в журналах, включенных в базу данных Web of Science и Scopus (Q1, Q4) и 1 статья в Российском журнале, входящем в РИНЦ.
		7.1 Доказано ли положение?	
		1) доказано;	
		2) скорее доказано;	
		3) скорее не доказано;	
		4) не доказано;	
		5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.	
		7.2 Является ли тривиальным?	
		1) да;	
		2) нет;	

		3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.	
		7.3 Является ли новым?	
		1) да;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.	
		7.4 Уровень для применения:	
		1) узкий;	
		2) средний;	
		3) широкий;	
		4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.	
		7.5 Доказано ли в статье?	
		1) да;	
		2) нет;	
		3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.	
8.	Принцип достоверности.	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:	Выбор методологии является обоснованным. Методология описана достаточно подробно.
	Достоверность источников и предоставляемой информации	1) да;	
		2) нет.	

		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:	Исследование было выполнено с применением современных молекулярно-генетических, вирусологических, клеточно-культуральных и гистологических методов. В анализе данных использованы адекватные методы статистического анализа.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):	Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием.
		1) да;	
		2) нет.	
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Все утверждения подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.
		8.5 Используемые источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.	
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	Диссертация имеет теоретическое значение. Исследование расширяет понимание патогенности SARS-CoV-2, его поведения в клеточных культурах и животных моделях, что имеет значение для последующего анализа эволюции вируса и эффективности новых препаратов.
		1) да;	
		2) нет.	
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:	Результаты исследования, включая выделение и паспортизацию локального штамма SARS-CoV-2, разработку моделей на сирийских хомяках, тестирование и подтверждение эффективности казахстанской вакцины QazCovid-in®, имеют

		1) да; 2) нет.	прикладное значение для разработки профилактических мер, что было критически важно в условиях пандемии, вызванной COVID-19. Таким образом, диссертация имеет практическое значение, а результаты исследования уже были применены на практике в изучении эффективности отечественной вакцины <i>in vivo</i> .
		9.3 Предложения для практики являются новыми: 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%).	Предложения для практики являются новыми. Работа имеет высокую значимость для Казахстана, поскольку локальный штамм вируса был выделен, охарактеризован и использован для разработки моделей и тестирования отечественной вакцины. Это существенно усиливает научные и практические возможности региона. По результатам исследования было разработано методическое указание по использованию сирийского хомяка в качестве биологической модели при оценке эффективности биологических и противовирусных препаратов против COVID-19.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое. Диссертация оформлена согласно требованиям, предъявляемым работам на соискание ученой степени Ph.D, утвержденным Министерством науки и высшего образования Республики Казахстан. Диссертационная работа написана на профессиональном уровне. Работа представляет собой логически заверченный научный труд, обладающий внутренним единством. Все разделы диссертации содержат объективную и достаточную информацию.
11.	Замечания к диссертации	В диссертации имеются незначительные ошибки и опечатки, которые не умаляют ценность и значимость работы, однако их рекомендуется исправить: 1. Стр. 8, Научная новизна исследования: «Выделен и адаптирован в культуре клеток эпидемически актуальный вирус SARS-CoV-2 циркулирующий в Республике Казахстан». Необходимо уточнить, в какой конкретно период был выделен изолят и на какой год он был «актуален»? Также в предложении пропущена запятая. 2. Стр. 42, абзац 1: «клеточной линии Vero-WHO. Эта клеточная линия, развиваемая Всемирной организацией здравоохранения, представляет собой нормальную герпесвирусную и калцийчувствительную клетку, происходящую от зрелого зеленого обезьяньего почечного эпителия африканского происхождения.». Данный	

текст содержит несколько неточностей, которые нужно исправить. Термин "Vero-WHO" не используется в научной литературе. Возможно, имеется в виду просто линия Vero, которая была стандартизирована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для исследований, пожалуйста уточните точное название из сертификата к линии. Стандартные клеточные линии Vero обычно не являются "герпесвирусными" так как не несут герпесвирусов, но используются для культивирования разных вирусов, включая вирусы герпеса. Следует уточнить, несет ли используемая в работе линия клеток герпесвирусы.

3. Стр. 47: «вирусный инфекционный титр COVID-19», указано заболевание, вместо возбудителя; «мин соответственно» - пропущена запятая.

4. Стр. 7, абзац 1: «изучению свойств вируса короновиральной инфекции COVID-19 его выделению, изучению чувствительности различных культур клеток животных к вирусу SARS-CoV-2». Следует внести некоторые исправления: «вируса, вызывающего COVID-19» или «возбудителя COVID-19», «различных клеточных линий».

5. Стр. 7, абзац 2: «Данный вирус представлял серьезную проблему в ветеринарии, но научное сообщество не считало особо опасными эпидемические вирусы.»... «Этим самым»... «В начале декабря 2019 года человечество столкнулось с новой проблемой, вызванной коронавирусом»... «стали развиваться эпидемические события, способным вызывать у людей тяжелые первичные вирусные пневмонии»... «Впоследствии учитывая особенности структуры генома ему дали название»... «Клиническое проявление вируса довольно широкое.»... «Эта болезнь на данный момент распространилась на все страны мира и является глобальной пандемией с высоким уровнем летальных исходов. Пандемия приносит колоссальный вред мировому здравоохранению и экономике [14-16]. На этот момент в мире активно разрабатываются вакцины против короновиральной инфекции 2 типа [17].» Следует внести некоторые исправления: «данное семейство вирусов» или «данные вирусы», «этим самым» или «через которые могут заражаться мелкие млекопитающие», «вызванной коронавирусом SARS-CoV-2», «случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний», «Впоследствии, учитывая особенности структуры генома, ему дали название», «Клиническое проявление данного заболевания довольно широкое». «Пандемия приносит колоссальный вред», и «разработка вакцин» следует писать в прошедшем времени, такое же замечание к тексту на стр. 24, абзац 3.

6. Культура клеток это общий термин, обозначающий клетки, выращиваемые в искусственных условиях, тогда как линия клеток это специально адаптированная имortalizированная однородная клеточная популяция. Пожалуйста, замените фразы «чувствительности различных культур клеток», относящиеся к обозначению различных клеточных линий, не конкретной культуры в эксперименте, на «различных клеточных линий».

7. Стр. 8, задача №7: «Подбор оптимального метода заражения способный вызывать короновиральную инфекцию у лабораторных животных». Пожалуйста исправьте на «метода заражения, способного вызывать». Задача №8: «Подбор заражающих доз вирулентного вируса, способные вызывать заболевания у зараженных животных» исправьте на «способных вызывать заболевание».

8. Стр. 24, название главы №1.6: Замените «COVID-2019» на «COVID-19».
9. Стр. 27: «Для изучения патогенеза, передачи, противовирусного лечения и протективные свойства вакцины против этой новой», пожалуйста исправьте на «протективных свойств вакцин».
10. В данном контексте, корректней употреблять термин «мазки», термин «смывы» в медико-биологической терминологии имеет значение промывания слизистой оболочки физиологическим или иным раствором, который затем собирается в пробирку.
11. Таблица 4: Необходимо отобразить данные в столбцах 2 и 3 в соответствии с форматированием других столбцов.
12. Стр. 35, раздел 2.5.1: «РНК была извлечена», принято употреблять слово «выделение» в данном контексте.
13. Стр. 35, раздел 2.5.2: «Геном вируса оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени». Предложение и название раздела следует перефразировать - «2.5.2 Детекция вирусной РНК», «Наличие РНК SARS-CoV-2 оценивали методом ОТ-ПЦР...», «Содержание РНК вируса в пробах оценивали...». Используя праймеры к локусам гена N методом ПЦР в реальном времени возможно детектировать присутствие РНК вируса в образце, а не проводить «оценку генома».
- «[Ошибка! Источник ссылки не найден.]». Необходимо указать номер ссылки на источник литературы.
14. Стр. 38: «был обнаружен вирусный геном». Используя праймеры к локусам гена N, корректней писать, что вы обнаружили РНК или генетический материал вируса.
15. Стр. 39-40: «Стабилизация цитопатогенной активности вируса SARS-CoV-2 наступила с 5-6 пассажей (таблица 6), в которых и в последующих генерациях (до 10-го пассажа) вызывал ЦПД». Необходимо согласование слова «вызывал».
16. Стр. 42, последний абзац и проверить во всему тексту: «*in vitro*» нужно писать курсивом. «Исследования показали, что из 11 испытанных видов культур клеток», «видов культур» не является совсем подходящей формулировкой, лучше заменить на «линий клеток» или «клеточных линий различного происхождения».
17. Стр. 44: «70oC» и стр. 47 «4°C» «37°C, 22°C и 4°C» «4°C, 22°C и 37°C» «56°C и 70°C» и по всему тексту – следует писать отдельно значение температуры от обозначения.
18. Стр. 45: «при комнатной» - с большой буквы; «4°C» - через пробел.
19. Стр. 67, абзац 1: «для определения влияние возраста», следует исправить на «влияния».
20. Стр. 71, абзац 1: Следует исправить интервал между строками согласно ГОСТ.
21. Стр. 85, абзац 3: «Qazcovid-in» следуют исправить на «QazCovid-in».
22. На рисунке №23 не видны горизонтальные подписи к графикам, следует увеличить размер рисунка.
23. Стр. 93, абзац 2: «коронавирусом.Выделенный» пропущен пробел.

12.	Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)	На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Туысқановой Мөлдір Сержанқызы на тему «Разработка биологической модели для оценки иммуногенности вакцин против коронавирусной инфекции COVID-19», соответствует требованиям Правил присуждения ученых степеней Комитета по контролю в сфере науки и высшего образования МНВО РК, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (Ph.D) по специальности «8D05105 Биотехнология».
-----	--	--

Решение официального рецензента: одобрить.

Официальный рецензент:

Ведущий научный сотрудник лаборатории
молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии
РГП на ПХВ «Институт молекулярной биологии и
биохимии им. М.А. Айтхожина» КН МНВО РК,
Ph.D, ассоциированный профессор



Остапчук Е.О.

