

ОТЗЫВ

официального рецензента на диссертационную работу

Гаршина Александра Андреевича на тему:

«Влияние воздействия хлорорганических пестицидов на генетический статус населения в Алматинской области»
на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «8D05104 - Генетика»

№	Критерии	Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлению развития науки и/или государственным программам	1. 1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:	В данной работе предложен более персонализированный подход, в которых входит комплексная оценка персонализированных физиологических и генетических особенностей при разработке подходов к оценке эффектов воздействия пестицидов на человека.
		1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);	Исследование выполнено в рамках научного проекта и программы целевого финансирования:
		2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);	● BR05236379 – «Комплексная оценка воздействия неутрилизированных и запрещённых к использованию пестицидов на генетический статус и здоровье населения Алматинской области»,
		3) диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).	● AR09260631 – «Изучение полиморфизма генов антиоксидантной защиты и иммунного ответа у людей, длительное время подвергавшихся пестицидному загрязнению».
			Полученные результаты направлены на формирование научно обоснованных рекомендаций по снижению риска воздействия пестицидов на здоровье населения и улучшению экологической

		<p>безопасности в загрязненных регионах.</p> <p>В данной работе представлен более индивидуализированный подход, включающий всестороннюю оценку физиологических и генетических особенностей человека при разработке методов оценки воздействия пестицидов.</p>
<p>2. Важность для науки</p>	<p>Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта.</p>	<p>В данной работе предложен более индивидуальный подход, в которых входит комплексная оценка персонализированных физиологических и генетических особенностей при разработке подходов к оценке эффектов воздействия пестицидов на человека.</p>
<p>3. Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности:</p> <p>1) высокий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) низкий;</p> <p>4) самостоятельности нет.</p>	<p>Диссертационная работа имеет хороший уровень научной разработки и ясность изложения.</p> <p>Автор обладает хорошим уровнем научного письма. Диссертант в полной мере достиг поставленных целей и успешно выполнил намеченные задачи. Полученные результаты логично взаимосвязаны, между ними прослеживается внутренняя согласованность и гармония.</p>
<p>4. Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации:</p> <p>1) обоснована;</p> <p>2) частично обоснована;</p> <p>3) не обоснована.</p>	<p>Современное сельское хозяйство в значительной степени опирается на использование пестицидов и других ядохимикатов. Значительное и неконтролируемое использование ксенобиотиков сопровождается серьезными экологическими и</p>

	<p>биологическими последствиями. Они включают необратимое загрязнение почв, подземных и поверхностных вод, разрушение естественных экосистем, а также деградацию среды обитания редких и охраняемых видов растений и животных. Наиболее серьезной проблемой является аккумуляция стойких органических загрязнителей в окружающей среде, что ведет к нарушению экологического равновесия, негативном воздействию на окружающую среду и ухудшению качества жизни населения.</p> <p>В Республике Казахстан, как и во многих других странах, химические методы защиты растений значительно преобладают над биологическими. В Казахстане зарегистрировано значительное количество бесхозных складов с устаревшими и запрещенными пестицидами, что является причиной долговременного и негативного влияния на окружающую среду и здоровье населения данного региона.</p> <p>Научные исследования неоднократно подтвердили токсическое действие пестицидов и продуктов их распада на организм человека и животных. При этом особую опасность представляют метаболиты, образующиеся в результате деградации пестицидов в окружающей среде. Они могут быть более токсичными, чем основное</p>
--	--

		<p>соединение. Метаболиты, также, как и сами пестициды, могут поступать и передаваться по пищевой цепи. Нарушение условий хранения, а также длительное нахождение пестицидов в окружающей среде способствуют образованию вторичных токсичных соединений с высокой устойчивостью к биодеградации. Полученные в ходе исследования данные служат основой для разработки научно обоснованных рекомендаций, направленных на снижение риска негативного воздействия пестицидов на здоровье населения и повышение уровня экологической безопасности в регионах с высоким уровнем загрязнения.</p>
<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p> <p>1) отражает;</p> <p>2) частично отражает;</p> <p>3) не отражает.</p>	<p>4.2 Содержание диссертационной работы полностью раскрывает тему исследования, при этом главы сохраняют внутреннюю логическую целостность.</p>	
<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:</p> <p>1) соответствуют;</p> <p>2) частично соответствуют;</p> <p>3) не соответствуют.</p>	<p>Цели и задачи настоящего исследования полностью соответствуют теме диссертации.</p>	
<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:</p> <p>1) полностью взаимосвязаны;</p> <p>2) взаимосвязь частичная;</p> <p>3) взаимосвязь отсутствует.</p>	<p>Структура диссертационной работы последовательно и полно отражает содержание заявленной темы, при этом главы логически связаны между собой и сохраняют внутреннюю согласованность.</p>	

	<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:</p> <p>1) критический анализ есть;</p> <p>2) анализ частичный;</p> <p>3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;</p> <p>4) анализ отсутствует.</p>	<p>Научные результаты и выводы исследования являются полностью новыми. Для достижения результатов был проведен комплексный анализ обзора литературы.</p>
<p>5. Принципы научной новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p> <p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p> <p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) полностью новые;</p>	<p>В рамках настоящего молекулярно-эпидемиологического исследования впервые, проведенного на группе лиц, длительное время находившихся под воздействием токсикантов, была применена индивидуальная модель оценки риска, учитывающая уровень воздействия пестицидов и генетические особенности.</p> <p>Полученные результаты комплексно раскрывают генетические, биохимические и поведенческие аспекты воздействия пестицидов на здоровье населения и показывают высокий потенциал использования индивидуальных подходов в экологической генетике и токсикологии.</p> <p>Выводы, сделанные в ходе диссертационной работы, а также результаты настоящих исследований правильно проанализированы,</p>

	<p>2) частично новые (новыми являются 2,5-7,5%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 2,5%).</p>	<p>сформулированы и опубликованы в научных публикациях.</p>
<p>6.</p>	<p>Обоснованность основных выводов</p> <p>Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (кваликатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).</p>	<p>В ходе выполнения комплексного молекулярно-клеточного исследования Гаршиным А.А. были получены значимые результаты:</p> <p>1. Цитогенетическое обследование охватило 191 человека, из которых 141 респондент проживает в пяти населённых пунктах Талгарского района (Бескайнар, Кызылкайрат, Амангельды, Вельбулак, Енбекши) и 50 — в поселках Джамбылского района (Каракастек, Умбеталы). В качестве контрольной группы были обследованы 50 человек из села Таукаратурык. Полученные данные продемонстрировали статистически значимое превышение частоты хромосомных аберраций (ХА) в основных исследуемых населённых пунктах по сравнению с контролем. Во всех изученных регионах доминировали аберрации хроматидного типа, что свидетельствует о мутагенном действии химической природы, характерной для воздействия пестицидов.</p> <p>2. Молекулярно-генетический анализ показал, что в исследуемой совокупности частоты полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме хлороганаических соединений, в</p>

		<p>Целом соответствуют ожидаемым значениям для популяций смешанного этнического происхождения (азиатско-европейского типа). При этом для ряда полиморфизмов (XRCC1 Arg399Gln, SOD1, CYP1A1, CYP2B6, CYP2D6, GSTP1, GCLC) были зафиксированы повышенные частоты мутантных аллелей. Кроме того, выявлено увеличение частоты частоты нефункциональных аллелей GSTM1 и GSTT1, потенциально снижающих эффективность процессов детоксикации, что может повышать чувствительность населения к токсическому воздействию пестицидов.</p> <p>3. Персонализированное анкетирование 151 жителя, проживающего вблизи пестицидных складов, позволило собрать данные о пищевых привычках, наличии хронических заболеваний, вредных привычках и источниках поступления продуктов. Анализ показал различия в структуре питания между населенными пунктами. Наиболее распространёнными заболеваниями оказались сердечно-сосудистые (25,17%), за которыми следовали хронические болезни органов дыхания (6,62%) и онкологические патологии (3,31%). Также были зафиксированы жалобы на общее ухудшение самочувствия (12,58%), включая</p>
--	--	--

		<p>КОГНИТИВНЫЕ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ нарушения.</p> <p>4. Корреляционный анализ продемонстрировал значимую связь между частотой ХА и содержанием пестицидов различных групп (ДЦТ, гексахлорбензол, гептахлор, алдрин, эндосульфат) в продуктах питания. Установлены высокие уровни корреляции между содержанием этих пестицидов в фруктах (яблоки, груши), овощах (огурцы, помидоры, перец), мясной и молочной продукции и повышенными показателями хромосомных нарушений. Особенно выраженные зависимости были зарегистрированы для продуктов, полученных из поселков Бескайнар, Амангельды и Кызылкайрат.</p> <p>5. Котортый анализ рисков выявил, что наибольший вклад в формирование краткосрочных и долговременных рисков вносят такие продукты, как груши, огурцы, болгарский перец, молоко и мясо. В указанных образцах были зафиксированы превышения порогов содержания пестицидов групп алдрина ($HQ = 20\%$, $HI > 20\%$), эндосульфата ($HQ = 4\%$, $HI = 14\%$) и гептахлора ($HQ = 4\%$, $HI = 9\%$). В селе Енбекши был выявлен особенно высокий риск, связанный с содержанием пестицидов в болгарском перце и молоке, где индекс опасности превышает 20%.</p>
--	--	--

		<p>6. Разработка индивидуализированной модели оценки риска позволила учитывать физиологические и генетические особенности респондентов. Была применена формула с расчётом уровня ежедневного потребления (ЕД) и его сопоставлением с допустимым суточным уровнем (АД) для конкретных пестицидов. Статистический анализ показал, что наибольшее влияние на здоровье оказывают избыток пестицидов в рационе (влияющий коэффициент = 0,8601) и функциональность детоксикационной системы организма (коэффициент = 0,5485). Т-критерий Стьюдента подтвердил значимость воздействия избытка пестицидов и тяжёлых металлов ($T_3 = 2,562$ и $T_4 = 2,962$ при пороге $>2,263$). Наиболее значимыми предикторами риска мутагенеза оказались уровень пестицидной нагрузки (коэффициент = 0,8569), табакокурение (0,9268) и активность системы репарации ДНК (1,1351), однако достоверность последнего фактора не была подтверждена ($T_5 = 1,905$ при пороге $>2,693$).</p>
<p>7. Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отчётности:</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p>	<p>Подтверждение основных положений диссертационной работы: Цитогенетический анализ, охвативший 191 человека (141 житель пяти</p>

	<p>1) доказано;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано;</p> <p>5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.</p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) средний;</p> <p>3) широкий;</p> <p>4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет;</p> <p>3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.</p>	<p>населённых пунктов Тагтарского района и 50 — Джамбылского района), выявили статистически значимое увеличение частоты хромосомных аберраций (ХА) по сравнению с контрольной группой из 50 человек села Таукаратурык. Во всех исследуемых регионах преобладали аберрации хроматидного типа, характерные для мутагенного воздействия веществ химической природы, включая пестициды.</p> <p>1. Молекулярно-генетическое исследование показало, что аллельные частоты полиморфизмов генов, вовлечённых в метаболизм хлороорганических соединений, соответствуют популяционным ожиданиям для этнически смешанного населения. Однако для отдельных локусов (XRCC1 Arg399Gln, SOD1, CYP1A1, CYP2B6, CYP2D6, GSTP1, GCLC) были зарегистрированы повышенные частоты мутантных аллелей, а также значительное присутствие нефункциональных вариантов генов GSTM1 и GSTT1, что может указывать на снижение способности к детоксикации и, как следствие, повышенную чувствительность к токсическим агентам.</p> <p>2. Результаты анкетирования 151 человека, проживающего вблизи пестицидных складов, позволили</p>
--	--	--

	<p>установить связь между образам жизни, состоянием здоровья и пищевыми предпочтениями. Наиболее часто встречающимися заболеваниями оказались сердечно-сосудистые патологии (25,17%), хронические заболевания дыхательных путей (6,62%) и онкологические болезни (3,31%). Отдельно зафиксированы жалобы на общее ухудшение самочувствия, включая когнитивные и вегетативные нарушения.</p> <p>3. Корреляционный анализ установил статистически значимые взаимосвязи между содержанием различных пестицидов (ДДТ, гексахлорбензол, гентахлор, алдрин, эндосульфат) в продуктах питания и частотой хромосомных aberrаций у населения. Особенно выраженные зависимости зафиксированы для фруктов, овощей, мясной и молочной продукции, полученных из Бескайнара, Амангельды и Кызылкайрата.</p> <p>4. Оценка рисков на основе когортного анализа показала, что наибольший вклад в формирование краткосрочных и отдалённых рисков вносили груши, огурцы, болгарский перец, молоко и мясо. В образцах продуктов из села Енбекши были выявлены критические превышения по содержанию алдрина, эндосульфата и гентахлора, где индексы опасности</p>
--	---

		<p>(NQ и NI) превышали допустимые уровни на 20% и более.</p> <p>5. Индивидуализированная модель оценки риска, учитывающая как физиологические, так и генетические особенности обследованных лиц, включала расчёт ежедневного потребления пестицидов (ED) и его сопоставление с допустимыми суточными уровнями (ADI). Статистический анализ подтвердил, что ключевыми детерминантами риска являются избыток пестицидов в рационе (влияющий коэффициент = 0,8601) и сниженная активность систем детоксикации (0,5485). Также выявлено влияние табакокурения (0,9268) и активности системы репарации ДНК (1,1351), хотя последний показатель не достиг статистической значимости ($T_5 = 1,905$ при пороге $>2,693$).</p>
<p>8. Принцип достоверности.</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана:</p>	<p>Проведены подробный анализ источников литературы. В ходе исследования все полученные результаты были подтверждены статистическими анализами.</p>
<p>Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>Все результаты исследования проверены современными компьютерными методами анализа статистики.</p>
	<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p>	
	<p>1) да;</p>	

	<p>2) нет.</p> <p>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):</p>	<p>Автором выполнены все ключевые этапы диссертационной работы. Он организовал рекрутинг участников, сбор биоматериала, подготовку проб, а также провёл всесторонний анализ полученных данных и создал базу данных. Кроме того, им был разработан алгоритм для индивидуальной оценки риска. В представленной работе предложен персонализированный подход, включающий комплексное изучение физиологических и генетических особенностей человека при разработке методов оценки воздействия пестицидов.</p>
	<p>1) да;</p>	
	<p>2) нет.</p>	<p>Диссертант принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: он сформулировал проектную концепцию, организовал сбор образцов, провёл выделение ДНК и индивидуальное анкетирование участников. Также он осуществил генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам, сформировал базу данных, выполнил статистическую обработку и провёл анализ и интерпретацию результатов. Кроме того, автором разработан методика индивидуализированной оценки риска воздействия пестицидов.</p>

	8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.	Впервые в рамках данного молекулярно-эпидемиологического исследования, проведённого на выборке людей с длительным воздействием токсикантов, была внедрена персонализированная система оценки риска, учитывающая как степень воздействия пестицидов, так и индивидуальные генетические характеристики. Этот подход базируется на информации, собранной посредством анкетирования участников и литературными данными, и охватывает широкий спектр факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к воздействию ксенобиотиков.
	8.5 Использованные источники литературы достаточны/не достаточны для литературного обзора.	Автор проанализировал значительный обзор литературы для обоснования актуальности и значимости настоящего исследования.
9	Принцип практической ценности	Теоретическая значимость данного исследования заключается в комплексном подходе к оценке краткосрочных и долгосрочных рисков воздействия пестицидов на здоровье человека с учетом индивидуальных генетических предрасположенностей и поведенческих особенностей. Автор предложил действенный метод оценки мутагенного и токсического действия ксенобиотиков, основанный на анализе взаимосвязей между молекулярно-генетическими маркерами, уровнем загрязнения пищевых продуктов и
	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:	
	1) да;	
	2) нет.	

	<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:</p> <p>1) да;</p> <p>2) нет.</p>	<p>состоянием здоровья населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах.</p> <p>Практическая значимость работы особенно высока. Полученные результаты позволили установить достоверные статистические связи между степенью загрязнения окружающей среды устойчивыми органическими загрязнителями и показателями здоровья населения. Эти данные создают научную базу для формирования эффективных стратегий медицинского мониторинга, профилактики и снижения риска в регионах, подвергшихся воздействию пестицидов. Разработанный автором индигидуализированный алгоритм оценки риска может быть использован в системе санитарно-эпидемиологического надзора, а также при разработке рекомендаций по рационализации питания и охране здоровья сельского населения.</p>
<p>9.3 Предложения для практики являются новыми:</p> <p>1) полностью новые;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%).</p>	<p>Впервые в рамках данного молекулярно-эпидемиологического исследования, проведённого на группе людей, длительное время подвергавшихся воздействию токсикантов, была реализована индигидуализированная оценка риска, основанная на анализе воздействия пестицидов и учёте генетических особенностей. Такой подход опирается на данные, полученные в ходе опроса</p>	

10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>участников, и включает в себя комплекс факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость.</p>
	<p>Качество академического письма:</p>	<p>Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и отличается чёткостью и ясностью изложения.</p>
	<p>1) высокое;</p>	<p>Автор демонстрирует уверенное владение научным стилем. Все поставленные цели достигнуты, задачи успешно решены. Результаты исследования последовательно связаны между собой, характеризуются внутренней логикой и согласованностью.</p>
	<p>2) среднее;</p>	
	<p>3) ниже среднего;</p>	
	<p>4) низкое.</p>	
11.	<p>Замечания к диссертации</p>	

<p>12. Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования)</p>	<p>Результаты настоящего комплексного исследования опубликованы в 10ти научных материалах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 статьи — в рейтинговых международных изданиях, входящих в 1–2 кварталы базы Web of Science; • 3 статьи — в ответственных изданиях, рекомендованных Уполномоченным органом; • 3 тезиса — опубликованы в сборниках международных научных конференций; • 1 методическое пособие — посвящено вопросам оценки пестицидного риска и индивидуализированного подхода в экологической генетике. <p>Апробация полученных результатов проведена на значимых научных событиях:</p> <p>1.46-й Конгресс Федерации Европейских биохимических обществ (FEBS) – “The Biochemistry Global Summit” (Лиссабон, Португалия, 9–14 июля 2022 г.);</p> <p>2.47-й Конгресс FEBS – “Together in bioscience for a better future” (Тур, Франция, 8–12 июля 2023 г.);</p> <p>3. Международный научный форум BIO Web of Conferences – “Modern Trends in Sustainable Development of Biological Sciences” (Алматы, Казахстан, 27–28 марта 2024 г.).</p>
<p>13. Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)</p>	<p>Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Гаршина А.А. на тему «Влияние хлорофитовых пестицидов на генетический статус населения Алмагитинской области» в полной мере отвечает требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, представляемым к диссертационному соисканию степени доктора философии (PhD) по специальности 8D05104 — Генетика, и может быть рекомендована к защите после представления ответов и устранения высказанных замечаний.</p>

1) присудить степень доктора философии (PhD) или доктора по профилю:

Официальный рецензент:

**Ведущий научный сотрудник
Лаборатории молекулярной онкологии,
Центр науки о жизни,
ЧУ «National Laboratory Astana,
АОО «Назарбаев университет»,
PhD, ассоциированный профессор**

**Подпись ВНС Д.А. Ветгимбетовой заверяю
Отдел по управлению
персоналом и делопроизводству**




Д.А. Ветгимбетова