

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 лимфоцитопозз ынталандырушы белсенділігін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық зерттеу жұмысына Отандық ғылыми жетекешісінің

ПІКІРІ

Қазақстан Республикасының Президенті Қасым-Жомарт Тоқаевтың 2022 жылғы 11 шілдедегі халыққа жолдауында, еліміздегі фармацевтикалық нарықтың дамуымен жеке дәрілік заттардың фармакологиялық әзірлемелерін дамытудың және оларды фармацевтикалық өндіріске енгізудің өткір мәселесін өзекті етіп, атап өткен. Қазақстан Республикасында миело- және лимфоцитопозздің әртүрлі формаларымен ауыратын науқастар саны артып келеді. Бұл мәселе, тек Қазақстан елі үшін ғана емес, бүкіл әлем үшін өзекті. Қазіргі уақытта екіншілік миелодепрессиялық жағдайдың инфекциялық, отадан кейінгі, кәсіптік, тағамдық, метаболикалық және ятрогендік түрлері ажыратылады. Зақымданудың ятрогендік түрі жыл сайын цитостатикалық препараттарды терапевтік мақсатта қолдануына байланысты науқастардың саны көбейіп келеді. Жүре пайда болған миело-, лимфоцитодепрессиялық жағдайлар жұқпалы, саңырауқұлақ, паразиттік аурулар мен қатерлі ісік, асқынулары бар атеросклероз (миокард инфарктісі, цереброваскулярлық бұзылулар және т.б.), аутоиммунды этиологиялы қант диабеті, аллергиялық, аутоиммундық аурулар сияқты аурулардың созылмалы инфекциясына әкеледі.

Миело- және лимфоцитопозздің белсенділігі мен пролиферативті белсенділігін ынталандыруға қабілетті препараттарды жасау үшін әзірленіп жатқан жаңа бағыт - иммуноонкология үшін де қажет. Онковакциналарды *in vitro* алу үшін иммунокомпетентті жасушалардың көбеюін және өсуін миелоцитопоззді, лимфоцитопоззді ынталандыратын препараттар кеңінен қолданылады. Бұл мәселе, фармацевтикалық нарықта дәрілік заттардың тапшылығына және ауыр жанама әсерлері бар миелоцитопоззді және лимфоцитопоззді ынталандыратын препараттардың дамымағандығына байланысты өзекті болып табылады. Соған байланысты, диссертациялық жұмыстың өзектілігі жоғары және осы ғылыми бағытты дамыту үшін қажеттілігі бар.

Диссертациялық жұмыстың жаңашылдығы бар, алғаш рет циклофосфамидтің $CD44^{+}T_{mem}$ – костимулденген жад жасушасы, $FoxP3^{+}T_{reg}$ – реттеуші лимфоцит, $CD8a^{+}CTL$ – цитотоксикалық Т-лимфоциттер, рециркуляциялантын $CD4^{+}CD25^{+}Th_{act}$ – хелперлер, MHC class II⁺ - белсендірілген В-лимфоциттер, рециркуляцияланатын $CD40^{+}B_{mem}$ – жад лимфоциттер деңгейінің өзгеруі зерттелген. Жаңадан синтезделген азотты гетероциклді қосылыстар арасынан миело- және лимфоцитопоззді ынталандыратын белсенділікке зерттеу жүргізілген.

Диссертациялық жұмыс №AP08856051 «Ауыл шаруашылығы және/немесе медицинаға арналған жаңа биобелсенді молекулалық жүйелерге пиперидин және пиперазин туындылары – полифункционалды азагетероциклдердің бағытталған модификациясы» ғылыми-зерттеу гранттары және №AP08857345 «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, Пастер атындағы Санкт-Петербургтық эпидемиология және микробиология ғылыми-зерттеу институтының молекулалық иммунология зертханасында (шетелдік ғылыми жетекші, б.ғ.д., профессор Н.Н. Беляев) сондай-ақ, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің биология және биотехнология факультетінің биофизика, биомедицина және нейробиология кафедрасында (отандық жетекшісі, б.ғ.к., доцент Бақтыбаева Л.К.) орындалған.

Диссертант, толығымен ғылыми-зерттеу жұмысын жүргізген. Ғылыми нәтижелер толық көлемде ұсынылған және миело- және лимфоциттерді ынталандыратын препараттарды жасаудың барлық заманауи бағыттарын камтиды. Алғашқы скрининг ретінде, ақ альбинос егеуқұйрықтардағы циклофосфамидпен ықпалдандырылған екіншілік миело- және лимфоцитодепрессия үлгісіндегі тиімді, жоғары гемоынталандырушы белсенділігі бар қосылыстардың жаңадан синтезделген бірқатар гетероциклдеріне іріктеу нәтижелері берілген. 4 қосылыс орташа белсенділігімен, 2 қосылыс жоғары белсенділігімен ерекшеленіп, тандап алынған. Екінші скрининг нәтижелерінде, *C57BL/6/J* тышқандарының лимфо-миелоидтық кешенінің біріншілік және екіншілік мүшелеріндегі циклофосфамидпен ықпалдандырылған екіншілік миело-, Т-лимфоцито-, В-лимфоцитодепрессиясының функционалдық және фенотиптік ерекшеліктері ұсынылған. Осы екінші терең скрининг жүргізу барысында 2 белсенді қосылыс (5-бензил-7-(2- фторбензилиден)-2,3-бис(2- фторфенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридиннің β-циклодекстринмен кешені (БИВ-190 (BIV)) және N,N-Диэтил-2-(мезитиламино)-N-пропил-оксоэтанамоний йодиді (БИВ-119 (TIC)) иондық сұйықтығымен иммуноцитофлуориметриялық әдіс көмегімен миело-, Т- және В-лимфопоэзынталандырушы белсенділігін 17 цитофлуориметриялық белгілерді: APC-CD117, APC-CD11b, PE-Ly-6C, PE-Ly6G, PerCP-Ter119⁺/CD71, APC-B220/CD45R, PE-CD43, PerCP-CD19, PE-MHCP, PE-CD40, PE-CD3e, FITC-CD4, PerCP-CD8a, PerCP-CD25, PE-FoxP3, PerCP-CD28, FITC-CD44 CellQuest Pro software (BD Biosciences) бағдарламалық құрылымымен ACEA Biosciences Flow Cytometry analyzer (Novocyte) иммуноцитофтолуориметриялық анализаторын қолдана отырып жүргізген. Графиктер құру үшін GraphPad Software Prism 9.2.0., Microsoft Excel және "Statistica 6.0" бағдарламаларындағы математикалық статистика әдісі қолданыла отырып сараптама жүргізген.

Диссертанттың диссертациялық жұмысы біртұтас, логикалық түрде аяқталған ғылыми жұмыс болып табылады. Әр бөлімде зерттеудің мақсаты, міндеті нақты тұжырымдалған. Барлық алынған нәтижелер статистикалық өңделіп, қорытынды алынған нәтижелерге негізделген. Зерттеу нәтижесі бойынша 22 ғылыми еңбек жарияланған. 1 мақала Халықаралық ғылыми *Molecules* журналында, *Clarivate Analytics* (ISI Web of Science) компаниясының базасы мәліметі бойынша импакт-факторы = 7.143, Scopus базасы мәліметтері бойынша = 0,74, 1 (бірінші) квартильге кіретін; 2 мақала Web of Science индекстелген, 6 мақала Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті (ҚР БҒМ БҒСБК) ұсынған журналда, 1 мақала Қазақстанның фармациясы журналында, 2 мақала «Жаһандану жағдайындағы ғылым мен білімнің даму тенденциялары мен перспективалары» атты халықаралық ғылыми-практикалық конференциясында жарияланса, халықаралық және шетелдік конференция материалдарында 11 тезис: отандық халықаралық ғылыми конференция материалдарында 8 жариялым, шетелдік халықаралық ғылыми конференция материалдарында 3 жариялым жарыққа шыққан. Сонымен қатар, гемопозтикалық белсенділігі бар химиялық қосылыстарға ҚР Әділет Министрілігі Ұлттық Зияткерлік меншік институтынан 6 патент алынған.

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 лимфоцитопозынталандырушы белсенділігін зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық зерттеу жұмысы іргелі және қолданбалы зерттеуде маңызды. Диссертациялық зерттеу жұмысының мақсаты мен міндеттері толығымен орындалып, нақты қорытынды жасалған. Зерттеудің ғылыми және практикалық маңыздылығы жарияланған ғылыми еңбектерімен дәлелденген.

Жоғарыда аталған негіздемелерге сүйене отырып, диссертант «8D05101-Биология» мамандығы бойынша философия докторы (Ph.D) ғылыми дәрежесін алуға лайықты деп санаймын.

Отандық ғылыми кеңесшісі,
әл-Фараби атындағы ҚазҰУ,
биология және биотехнология факультеті,
биофизика, биомедицина және нейроғылым
кафедрасының доценті, биология
ғылымдарының кандидаты

Қолын растаймын
Подпись заверяю

Куршова



[Handwritten signature]

Бактыбаева Л.К.