



The  
University  
Of  
Sheffield.

**Professor Bazbek Davletov**

Department of Biomedical Science  
University of Sheffield  
Firth Court, Western Bank  
Sheffield, United Kingdom  
Tel: +44 114 222 5111  
+44 7898639711  
E-mail: b.davletov@sheffield.ac.uk

Review of PhD Thesis by Aisha Zhantleuova  
Investigation of Non-Paralysing Botulinum Molecules on Nerve Function  
Submitted to the defense for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in  
«8D05109 – Neuroscience»

To whom it may concern,

6th December 2024

Dear Sir/Madam,

Aisha began her doctoral studies in 2021 under my joint supervision along with Dr. Altynay Karimova. As part of her doctoral training, she successfully completed research internships at prominent institutions, including the University of Sheffield (2022), King's College London (2022, 2023), and the University of Reading, UK (2022). These internships allowed her to master advanced molecular and behavioral techniques for studying nerve functions.

Aisha's thesis focuses on evaluating the potential of novel elongated isopeptide-bonded botulinum molecules (el-iBoNT) as non-paralysing analgesics in animal models of chronic pain. Part of the research was carried out under my supervision in my laboratory at the School of Biosciences at the University of Sheffield. Specifically, she performed bacterial expression and purification of the el-iBoNT using advanced recombinant synthesis techniques and chromatographic methods. The remaining components of her research, including the preclinical testing of these engineered botulinum molecules on animal models of chronic pain, were conducted at Kings College London, the University of Reading and at Al-Farabi Kazakh National University under the supervision of Dr. Altynay Karimova. Aisha's research demonstrated that el-iBoNT exhibits potent antinociceptive effects of el-iBoNT in chronic pain models, including nitroglycerin-induced chronic migraine and streptozotocin-induced diabetic neuropathy, with no detectable side-effects.

journals recommended by the Ministry of Science and Higher Education of Kazakhstan, and 5 conference abstracts.

Aisha is a dedicated and highly motivated young scientist. Her ability to work independently and collaboratively, coupled with her strong theoretical knowledge and practical expertise, has enabled her to successfully carry out research.

In summary, Aisha Zhantleuova's PhD thesis is a comprehensive and methodologically robust investigation. Her work has significant scientific and practical implications, addressing an urgent need for safer and more effective treatments for chronic pain. I find that her dissertation meets the highest standards required for the award of a Doctor of Philosophy degree and strongly recommend her for this recognition.

Sincerely,

Bazbek Davletov  
Chair in Biomedical Science

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Bazbek Davletov', with a horizontal line extending from the end of the signature.



The  
University  
Of  
Sheffield.

**Professor Bazbek Davletov**

Department of Biomedical Science  
University of Sheffield  
Firth Court, Western Bank  
Sheffield, United Kingdom  
Tel: +44 114 222 5111  
+44 7898639711  
E-mail: b.davletov@sheffield.ac.uk

Review of PhD Thesis by Aisha Zhantleuova  
Investigation of Non-Paralysing Botulinum Molecules on Nerve Function  
Submitted to the defense for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in  
«8D05109 – Neuroscience»

To whom it may concern,

6th December 2024

Dear Sir/Madam,

Aisha began her doctoral studies in 2021 under my joint supervision along with Dr. Altynay Karimova. As part of her doctoral training, she successfully completed research internships at prominent institutions, including the University of Sheffield (2022), King's College London (2022, 2023), and the University of Reading, UK (2022). These internships allowed her to master advanced molecular and behavioral techniques for studying nerve functions.

Aisha's thesis focuses on evaluating the potential of novel elongated isopeptide-bonded botulinum molecules (el-iBoNT) as non-paralysing analgesics in animal models of chronic pain. Part of the research was carried out under my supervision in my laboratory at the School of Biosciences at the University of Sheffield. Specifically, she performed bacterial expression and purification of the el-iBoNT using advanced recombinant synthesis techniques and chromatographic methods. The remaining components of her research, including the preclinical testing of these engineered botulinum molecules on animal models of chronic pain, were conducted at Kings College London, the University of Reading and at Al-Farabi Kazakh National University under the supervision of Dr. Altynay Karimova. Aisha's research demonstrated that el-iBoNT exhibits potent antinociceptive effects of el-iBoNT in chronic pain models, including nitroglycerin-induced chronic migraine and streptozotocin-induced diabetic neuropathy, with no detectable side-effects.

The scientific impact of Aisha's work is evidenced by her strong publication record, including: 2 papers in Q1 Scopus-indexed journals, 3 papers in national journals recommended by the Ministry of Science and Higher Education of Kazakhstan, and 5 conference abstracts.

Aisha is a dedicated and highly motivated young neuroscientist. Her ability to work independently and collaboratively, coupled with her strong theoretical knowledge and practical expertise, has enabled her to successfully carry out this very complex research.

In summary, Aisha Zhantleuova's PhD thesis is a well-written, comprehensive and methodologically robust investigation. Her work has significant scientific and practical implications, addressing an urgent need for safer and more effective treatments for chronic pain affecting millions of people worldwide. I find that her dissertation meets the highest standards required for the award of a Doctor of Philosophy degree and strongly recommend her for this recognition.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bazbek Davletov'.

Bazbek Davletov  
Chair in Biomedical Science



## УНИВЕРСИТЕТ ШЕФФИЛДА

**Профессор Давлетов Базбек**  
Кафедра биомедицинских наук  
Университет Шеффилда  
Ферт-Корт, Западный банк  
Великобритания, Шеффилд  
Тел. +44 114 222 5111  
+44 7898639711  
[b.davletov@sheffield.ac.uk](mailto:b.davletov@sheffield.ac.uk)

Рецензия на докторскую диссертацию Жантлеуовой Айши  
Исследование воздействия непарализующих молекул ботулина на нервную функцию  
Представлена на защиту степени доктора философии (PhD) по специальности  
«8D05109 – Нейронаука».

Всем заинтересованным лицам,

6 декабря 2024 года

Уважаемый господин или госпожа,

Айша начала обучение в докторантуре в 2021 году под моим совместным руководством с доктором Каримовой Алтынай. В рамках обучения в докторантуре она успешно прошла исследовательские стажировки в известных учреждениях, включая Университет Шеффилда (2022), Королевский колледж Лондона (2022, 2023) и Университет Рединга, Великобритания (2022). Эти стажировки позволили ей освоить передовые молекулярные и поведенческие методы изучения нервной функции.

Диссертация Айши посвящена оценке потенциала новых удлиненных изопептидных молекул ботулина в качестве непарализующих анальгетиков в животных моделях хронической боли. Часть исследования проводилась под моим руководством в моей лаборатории в Школе биологических наук университета Шеффилд. В частности, Айша провела бактериальную экспрессию и очистку el-iBoNT, используя передовые методы рекомбинантного синтеза и хроматографические методы. Остальные компоненты ее исследования, включая доклиническое тестирование этих сконструированных молекул ботулина на животных моделях хронической боли, были проведены в Королевском колледже Лондона, Университете Рединга и в Казахском национальном университете имени аль-Фараби под руководством доктора Каримовой Алтынай. Исследования Айши показали, что el-iBoNT проявляет мощные антиноцицептивные эффекты в моделях хронической боли, включая хроническую мигрень, вызванную нитроглицерином, и диабетическую нейропатию, вызванную стрептозотоцином, без каких-либо обнаруживаемых побочных эффектов.

Научное влияние работы Айши подтверждается ее обширным послужным списком публикаций, в том числе: 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus за первый квартал, 3 статьи в национальных журналах, рекомендованных Министерством науки и высшего образования Республики Казахстана и 5 тезисов на международных научных конференциях.

Айша — преданный своему делу и высоко мотивированный молодой нейрочеловек. Ее способность работать независимо и в сотрудничестве, в сочетании с ее сильными теоретическими знаниями и практическим опытом, позволили ей успешно провести это сложное исследование.

Подводя итог, можно сказать, что докторская диссертация Жантлеуовой Айши представляет собой хорошо написанное, всестороннее и методологически обоснованное исследование. Ее работа имеет значительное научное и практическое значение, отвечая на острую потребность в более безопасных и эффективных методах лечения хронической боли, затрагивающей миллионы людей по всему миру. Я считаю, что ее диссертация соответствует самым высоким стандартам, требуемым для присуждения степени доктора философии, и настоятельно рекомендую ее для этого признания.

С уважением,

Давлетов Базбек  
Кафедра биомедицинских наук

[Подпись]