

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационного совета по группе специальностей/образовательных программ «6D074000/8D07112 Наноматериалы и нанотехнологии», «6D074000/8D07113 – Наноматериалы и нанотехнологии в химии», «6D073400/8D07103 – Химическая технология взрывчатых веществ и пиротехнических средств», сформированный при Казахском национальном университете имени аль-Фараби по диссертационной работе Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на тему: «The interaction of miRNAs with mRNAs of candidate genes of gastrointestinal tract cancer» по специальности «6D074000/8D07112 Наноматериалы и нанотехнологии»

По результатам рассмотрения доработанной диссертационной работы Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на тему: «The interaction of miRNAs with mRNAs of candidate genes of gastrointestinal tract cancer», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «6D074000/8D07112 – Наноматериалы и нанотехнологии» согласно пункту 5 Правил присуждения степеней (пункт 5. Диссертация выполняется с соблюдением принципов самостоятельности, внутреннего единства, научной новизны, достоверности и практической ценности и академической честности.) диссертационный совет принял решение отправить на повторную защиту диссертационную работу Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на тему: «The interaction of miRNAs with mRNAs of candidate genes of gastrointestinal tract cancer», Защита состоялась – 12 Марта 2024, рассмотрение доработанной диссертационной работы – 02 мая 2024г.

Ученым секретарем диссертационного совета к.х.н. М. Нажипкызы была зачитана заключение диссертационного совета от 12 Марта 2024 на диссертационную работу Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на тему: «The interaction of miRNAs with mRNAs of candidate genes of gastrointestinal tract cancer», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «6D074000/8D07112 – Наноматериалы и нанотехнологии», а также зачитаны ответы докторанта Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на заключение диссертационного совета.

Выступили:

Рецензент, Календарь Руслан Николаевич: У меня комментарий по вопросу 4. Не получен ответ по статистическим данным. Так как есть большая вероятность ложных miRNA, которые не имеют места в реальности. Программа MirTarget не была открыта и нет возможности ознакомиться с ней. Виртуальные данные необходимы подтверждения в экспериментах.

Вопрос 5. В данном комментарии был указан путь для определения термодинамических показателей для РНК дуплексов. Так как в данной работе нет обоснований и подтверждений о используемых параметрах для вычисления dG. Соискатель проигнорировал этот комментарий, обосновав, что неканонические основания не будут учитываться в расчете величин dG. Но это не правда, программа Mfold рассчитывает все термодинамические параметры для всех типов пар, и эти данные были подтверждены экспериментально, а не виртуально.

Вопрос 6. Необходимо конкретизировать участие соискателя, а не ссылаться на документ.

Вопрос 7. Соискатель снова ссылается на какие-то документы, в которых нет ничего. В данном случае на статьи, которых не существует в базах Scopus, и которые не прошли международную экспертизу. В самих статьях нет никакой информации по коду или алгоритмам указанной программы.

Поиск подстрок, указанный соискателем, должен быть обоснован и представлен код, как рекомендовано было ученым советом. Для этого программа должна быть представлена в указанный репозиторий github. Соискатель отказался это делать. Любые подобные программы

должны пройти международную экспертизу и соответствовать определенному уровню качества, и быть в свободном доступе. Этого не было сделано.

Вопрос 8. Соискатель снова игнорирует рекомендации ученого совета и обосновывает это своей недостаточной информированностью в области гибридизации никелиновых кислот. Существуют термодинамические параметры для всех типов пар, включая и ошибки спаривания. Поэтому аргумент, что подобных значений не существует, это от неинформированности в данной области. Хотя тема диссертационной работы напрямую связана с термодинамической теорией гибридизации нуклеиновых кислот.

Указанная формула при вычислении величины dG, не верна, наивная и не обоснована экспериментально.

Вопрос 9. Соискатель уверен, что используемый им инструмент не дает ложноположительных результатов, так же как это характерно для других подобных программ. Но это требуется обосновать, экспериментально.

Вопрос 14. Любая микросателлитная последовательность или другие подобные последовательности с низкой лингвистической сложностью, не могут быть miRNA, так как не обладают уникальностью в геноме, и будут обнаружены во всех генах и в некодирующих последовательностях. В данном случае это пример ложноположительного результата, полученного в данной работе с использованием соответствующего инструмента.

Вообще-то, я рекомендовал бы соискателю, обращать внимание на комментарий, которые дают и диссертационный совет, и в будущем перспективе, на публикации, которые она будет получать соответствующим образом, если рецензент, что-то комментирует, необходимо к этому прислушаться. Потому что, он тратит свое время, он пытается что-то сделать, привнести какую-то пользу в данной работе, и это надо учитывать.

Если эксперт, что-то или на чем-то настаивает, это значить не просто так он это рекомендует, это значить необходимо на это обратить внимание и реализовать это в конечном счете. Все, у меня нет вопросов!

Рецензент, Гриценко Диляра Александровна: Можно ли открыть шестое замечание и ответ? Хотела бы по поводу вклада уточнить, вот соискатель пишет, что она является соавтором, участвовала в кодировке алгоритма и подготовке. Хотелось бы увидеть этот алгоритм. Как может соискатель ответить на этот вопрос? Какой именно алгоритм в нем разрабатывался, при использовании каких инструментов этот алгоритм разрабатывался? В общем принципе у меня вопрос по программе Mirtarget, как проводилась валидация, с каким набором данных, какое количество было данных использовано для валидации этой программы. Потому что, если валидации нет, то мы опять-таки слышим теоретический, что действительно программа хорошо работает. Просилось неоднократно, чтобы соискатель предоставил нам эту программу, чтоб мы самостоятельно тоже могли посмотреть и проверить как работает эта программа. Такой возможности не было. Если сейчас есть возможность, сможет ли хоть как-то ответить по поводу алгоритма разработки Mirtarget если предоставит эту программу, у нас была бы возможность посмотреть эту программу.

Председатель Муратов Мухит Мухаметнурович: Соискатель присутствует на данном заседании. В конце обсуждения дадим ей возможность выступить и показать всю необходимую информацию касательно программы Mirtarget. Дадим ей время подготовиться к концу обсуждения.

Рецензент, Гриценко Диляра Александровна: Смысл заключается в том, что в основном используется одна программа. То есть на этой программе, вобщем-то сводится все результаты, все выводы работы.

Онгарбаев Ердос Калимуллаевич: Коллеги, у меня есть комментарии по трем замечаниям! Это 1-ое замечание, куда включены мои замечания о соответствии научной новизны и основных положений результатов работы на соответствие специальности и ответ даётся, что эти данные были включены в раздел «Введение» и подраздел обзора литературы 1.3.1. Я просмотрел новую доработанную версию диссертации, том числе аннотацию, но, к сожалению, опять в научных новизнах присутствует только одно предложение, где написано, что выявлены кластеры сайтов связывания нескольких miRNA с mRNA, что объясняет конкуренцию между miRNA при подавлении биологического нанопроцесса - стадии трансляции. То есть здесь докторант, связывает специальность именно только с одним

предложением, когда указывает научную новизну исследования биологического нанопроцесса - стадии трансляции, а в остальном, где сформулированы основные положения и основные результаты в аннотации и в конце диссертации, там указываются только фрагменты - наноразмерные miRNA и всё.

В остальном, к сожалению, я пока не увидел соответствие содержания диссертации именно основных положений и научных результатов на соответствие специальности. Это по первому замечанию.

Теперь, что касается второго замечания. Для достоверности результатов необходимо было провести статистическую обработку, указать ошибки расчётов и так далее и показать влияние размеров нанообъектов на конечный результат. Опять здесь в доработанной диссертации и в аннотации я не увидел никаких ошибок экспериментов или расчётов, они не были представлены. Статистической обработки тоже нет, она объясняет здесь, что не требуется. Но, несмотря на это, любые эксперименты, любые расчетные данные они требуют, несколько повторов для подтверждения воспроизводимости и достоверности данных. Потом на вопрос о влиянии наноразмеров объекта на результаты исследования, к сожалению, не получил ответа на данный вопрос.

И у меня было 10-е замечание насчет значения свободной энергии взаимодействия. Я указал, что в предыдущем варианте диссертации были указаны значения минус 130 и более. В доработанной диссертации это значение энергии взаимодействия удалено и несмотря на то, что написана «проведена корректировка», но в самой диссертации, где то встречается в тексте, но в основных результатах и выводах работы это значение энергии взаимодействия нет, они отсутствуют. У меня всё. Спасибо!

Каиров Улыкбек Еруланович: Да, вот тоже было пару замечаний от диссертационного совета.

Первое, сегодня все знают, что в геномике, биоинформатике общеприняты такой стандартное требования это - открытие кодов для тестирования там другими группами, так далее. Именно по программе, раз это основная часть работы это уникальность работы, это вот именно диссертант указывает на то, что их программа совершенно уникальная, и не может быть сравнена с другими и так далее и так далее. Вот то нужно будет, конечно, показать, то есть сегодня там в любой публикации в любом научном журнале любой статьи это прям чёрным по белому указывается, последние лет 10 необходимое требование для открытия кода либо предоставление доступа к этой программе, для того, чтобы другие группы могли сравнить и выявить те или иные характеристики, разницу в определении точности и так далее. Все этого тоже было немножко проигнорирована диссертантом. Но думаю, есть время исправить еще.

Второй момент по диссертации, тоже мы указывали в одном из замечаний, что в принципе то, что предсказываются вот эти пары между микро РНК и матричная РНК, эти пары можно в принципе те, которые имеют там наибольшую энергию связывания и так далее можно проверить легко. Что мы говорили во время обсуждения первой защиты диссертации. Существует очень много, тут диссертант тоже не ответил, говорит, не существует там никаких экспериментальных работ и так далее. На самом деле, есть очень много баз данных с транскрипционными профилями, для тех же пациентов с гастроэнтростандиальными видами рака. То есть можно просто взять профили они в свободном доступе выкладываются различными группами 1000, 1000 транскрипционных профили в базе TSJ, GeneExpressional и так далее, их очень много существует они специально ведутся. И значит работа по ним ведется для того, чтобы там экспериментаторы в области генетики и биоинформатики могли использовать эти данные для сравнительного анализа с другими наборами данных. То есть эту работу можно было, конечно, провести, время было достаточно просто, сравнить те, взять какую-то пару тех предикторов, которые они там показывают своей работе несколько хотя бы. Я не говорю все там, там тысячу всяких разных вариантов они приводят. Вот ну хотя бы 3-5 основных, которые они считают там такими маркерными сильными. Для определенного вида рака пищевод, рак желудка неважно и проверить просто. То есть эти данные свободно лежат в доступе, можно было сделать в принципе быстро. Экспрессионный профиль есть. Вот, но это для усиления работы там или для того, чтобы подтвердить. Мы, все члены диссертационного совета говорим, как можно подтвердить Ваши результаты исследований? Вот такое пожелание! Но, к сожалению, тоже мы ответы не получили. Спасибо!

Гуляева Людмила Федоровна: Добрый день, коллеги! Я являюсь вообще чистым экспериментатором. Моя лаборатория, мы берём готовые данные и ищем мишени и их подтверждаем. Но на мой взгляд, конечно, можно бесконечно работу разбирать на молекулярном уровне. Я частично согласна, вот с коллегами, которые возражают, имеют некие замечания уже.

Но моё мнение как экспериментатор, что эта работа — вот на данном этапе в таком исправленном виде вполне может соответствовать. И, конечно, вопросы вот по поводу транскриптомики, они совершенно очевидны! Но это, наверное, следующий этап работы и экспериментальное подтверждение, но тем не менее, вот полученные интересные результаты, которые требуют, конечно, валидации экспериментальной. Это уже наши экспериментаторов задача. Вот такое у меня мнение! Мне кажется, что на этом этапе, можно работу принять. Спасибо!

Булгакова Ольга Владимировна: Добрый день, коллеги! Прошу прощения немного приболела. Ну, коллеги, я вот согласна с нашим уважаемым рецензентом и с предыдущими коллегами! Всё-таки мне кажется работа требует некоторых ответов, серьезных ответов. Потому что, в принципе, да как бы разработан алгоритм, разработана программа, но тем не менее любая программа должна быть, во-первых, совершенно правильно, в свободном доступе, это просто этика научного исследования. Соответственно, чтобы мы тоже могли её как бы валидировать и смотреть относительно качество этого алгоритма. Второе, соответственно, как я уже сказала, должна быть некая валидация. И вот опять-таки мы это не видели в работе, то есть докторант написал, что таргет скан это, в общем, плохая штука. Да, несмотря на то, что если вы сейчас откроете, в общем, то ну вот я даже могу на вскидку открыть, как бы некоторые статьи журналов Q1, которые говорят о том, что это достаточно хороший инструмент в плане анализа биоинформатического, так и как вот экспериментатор мы используем данный алгоритм, данный подход. Вобщем-то опять-таки экспериментальный таргет скан вполне публикуем в журналах подобного квартиля Q1, поэтому, безусловно, коллеги правы, то есть голословно говорить о том, что вот, потому что они чувствуют вот такой механизм это не очень хороший алгоритм наш лучше, но должна быть какая-то валидация.

Вот тут соответственно использование транскриптома и все прочее, вот все вопросы именно в том, насколько, в общем, то можно оценить качество этого алгоритма. Поэтому мне кажется, вот в этом вопросе всё-таки нужно доработать свою работу. Я согласна с коллегами. Спасибо!

Жунусова Гульнур Сагындыковна: Здравствуйте, коллеги! Уважаемые коллеги, я тоже согласна с мнениями, рецензентов и коллег. Требуется все-таки учитывать мнение, комментарии, замечания, все, которые были сделаны. Не полностью были получены ответы. Сравнительный анализ, чтобы сделали да, как Улыкбек Ерланович говорил, что это всё-таки доступно не только экспериментально. Как бы ни требовалось дополнительно экспериментально, а именно теоретически сравнивать. Но еще были похожие работы, по коларектальному раку. Также предыдущие работы, которые похожи, например, взаимодействия miRNA с mRNA генов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваниях. Потом была работа Пинского Ильи. Также руководитель Иващенко А.Т. Потом Юрикова Оксана. Очень похожие работы здесь именно социально значимые заболевания.

Работы по коларектальному раку видела тоже, рак толстой прямой кишки, которые относятся именно также к желудочно-кишечному тракту. То есть я думаю тоже соглашусь с коллегами.

Соискатель Акимниязова Айгуль: Добрый день, Уважаемые члены диссертационного совета!

Спасибо большое, что нашли время собраться, а по поводу программы Mirtarget я ответила в своём ответе, что не являюсь разработчиком данной программы, и авторы данной программы не дали разрешения публикации ее в открытом доступе. Потому что, это является продуктом их интеллектуальной собственности. Я не получила разрешения на публикацию данной программы, но я попыталась ответить на ваши вопросы представив алгоритм данной программы в своём виде и также приведя блок схемы, получается, как происходит расчет взаимодействия miRNA с mRNA через программу Mir.

Председатель Мухит Мухаметнурович: Вам задан был конкретный вопрос, то есть показать программу Mirtarget, её рабочее состояние. Как Вы ее высчитывали?

Рецензент, Гриценко Диляра Александровна: Неужели за всё время вот сколько уже опубликовано работ на данном этапе, неужели ни один зарубежный автор или учёные не делали запрос о том, чтобы воспользоваться Вашей программой, не просили у вас предоставить им программу, чтоб поработать и сравнить? Были ли такие запросы?

Докторант Акимниязова Айгуль: Были запросы, да и мы всегда открыты к сотрудничеству и проводили данные расчёты для других авторов.

Рецензент, Гриценко Диляра Александровна: Ну то есть код этой программы Вы им не предоставляли? Вы самостоятельно делали?

Докторант Акимниязова Айгуль: Да, код не предоставляли, но проводили расчеты. И результаты данных расчетов подтверждены во множестве публикации цитируемых в высокорейтинговых журналах. И также эти результаты могут быть проверены вручную.

Председатель Мухит Мухаметнурович: Коллеги, хотел бы напомнить докторанту не было необходимости выступать перед нами. Просто в виде исключения и разъяснения мы предоставили ей такую возможность.

Приходько Олег Юрьевич: Я то физик. Ну я вижу, в общем, то тут собрались глубокие специалисты в этой области. Я бы хотел, у меня тоже были замечания 3 года назад еще, когда первый раз работа была представлена. Вот, я понимаю, что Вашей области много трудностей, особенно мне действительно непонятно вот этот вопрос, почему нельзя предоставить программу, чтобы проверить достижение? Но как Вы знаете, в любой работе очень много, всегда есть замечания. Вот в основном вы все высказали свои замечания. Мне хотелось бы услышать от специалистов ответы на следующие вопросы. В работе поставлена цель работы? Цель достигнута, мне кажется, Я не специалист, но мне кажется, что по основным, так сказать, цели, полагающим вопросам ответы получены. Второй вопрос, уровень публикации? Уровень публикации он хороший, и публикации в солидных журналах. Так, в общем плане эта работа какого уровня, понимаете? Дорабатывать работу можно бесконечно! Вопрос стоит один, вот на этом этапе с учётом всех ваших замечаний и того, что какие всё таки в работе получены важные результаты. Если новизна я думаю что, ну я уже говорил, что немножко неудачно, что это эту работу, конечно, рассматривать в совете либо по медицине, по биологии. Но если бы попали, так сказать физикам, химикам, то я бы хотел, ну, чтобы вы посмотрели на эту работу вот таких более общих позиций, а ваши там претензий к друг другу, а понимаете, они могут быть бесконечными! Это в науке так всегда бывает научные споры, они не знают предела, а вот именно на вопросы достигнута ли цель работы, есть ли новизна в работе, каков уровень подготовки соискателя на степень PhD, я думаю он не вызывает сомнения. Вот насколько я знаю, результаты, полученные в работе, они сейчас каким-то образом уже внедряются в институте онкологии по-моему. Ну и так далее. А научные споры они могут быть бесконечны. Ну потому что, наука – есть наука. То есть при голосовании я хотел бы, чтобы Вы учли вот, вот эти так сказать положения тоже. Все, спасибо! Благодарю за внимание!

Докторант Акимниязова Айгуль: Разрешите слово. Хотелось бы дополнить, если бы в моей работе не было научной новизны, тогда бы не было публикации в высокорейтинговых журналах. То есть это подтверждается.

Председатель Мухит Мухаметнурович: К публикациям у совета претензии нет.

Председатель Мухит Мухаметнурович: Есть еще, кто хотел бы добавить? Нет. Тогда перейдем к следующему этапу – тайное голосование. Нам необходимо провести тайное голосование. Коллеги, голосование проводим электронным образом. Напоминаю, что мы имеем только два варианта исхода голосования. Голосуем с помощью своих электронных почт. Меруерт Нажипкызы, Вам слово!

Ученый секретарь Меруерт Нажипкызы: Уважаемые коллеги, я Вам на почту выслала ссылку для голосования. Можно уже голосовать. Напоминаю, что нужно голосовать только один раз, только с одного устройства.

Председатель Мухит Мухаметнурович: Коллеги имеем только два варианта исхода голосования – принять диссертацию к защите в таком виде как она есть, либо повторная защита. Как так обсуждаем уже доработанную диссертацию, по правилам решение принимается простым большинством голосов, т.е. 12 голосов, в том числе 10 членов совета и 2 рецензента.

Для определенного исхода нужно набрать 7 голосов, в ту или иную сторону, иначе будет переголосование. Спасибо!

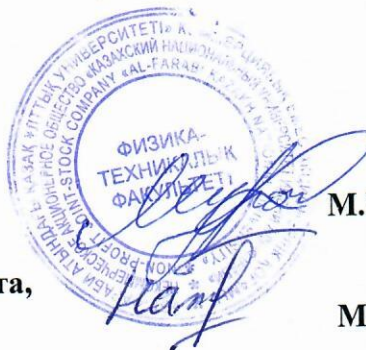
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Председатель: Коллеги, результат голосования: 7 голосов за «повторную защиту», 5 голосов за «присудить степень». Проголосуем за утверждение результатов тайного голосования. Кто «за»? «Против» и Воздержавшихся» не имеется. Принято единогласно! Диссовет по группе специальностей/образовательных программ «6D074000/8D07112 – Наноматериалы и нанотехнологии», «6D074000/8D07113 - Наноматериалы и нанотехнологии (в химии)», «6D073400/8D07103 - Химическая технология взрывчатых веществ и пиротехнических средств», сформированного при Казахском национальном университете имени аль-Фараби отправляет на повторную защиту диссертационную работу Акимниязовой Айгуль Нурланкызы на тему: «The interaction of miRNAs with mRNAs of candidate genes of gastrointestinal tract cancer», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе «6D074000/8D07112 – Наноматериалы и нанотехнологии».

Повторная защита диссертационной работы проводится не ранее чем через 6(шесть) месяцев после предыдущей защиты в порядке, установленном Положением о диссертационном совете Казахского национального университета имени аль-Фараби.

**Председатель диссертационного совета
PhD, ассоц. профессор**

**Ученый секретарь диссертационного совета,
к.х.н., ассоц. профессор**



М.М. Муратов

М. Нажибкизы

02 Мая 2024 г.