Жунусова Айгуль Сагиндыковнаның 6D070100 – Биотехнология мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Қуық асты без ісік клеткаларының төмен температуралық плазма әсерінен энергетикалық метаболизмінің өзгеру механизмдері» атты диссертациясына ресми рецензенттің

СЫН-ПІКІРІ

1. Зерттеу тақырыбының өзектілігі және жалпы ғылыми, жалпы мемлекеттік бағдарламалармен (практикалық және ғылым мен техника дамуының сұраныстарымен) байланысы.

Қуық асты безі ісігі ересек ер адамдамдарда көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып саналады және оның жиілігі жас ұлғайған сайын артады. Қуық асты безі ісігі ауруынан өлімге ұшыраған ер адамдардың саны жылдан жылға артып келеді. Қуық асты безі ісігі ауруына ерте сатыларындағы диагностика қою мәселесі әртүрлі қиындықтарды тудырады және де бұл ауруды тиімді емдеу проблемалары әлі де толық жан-жақты зерттеуді талап етеді. Қазіргі таңда қатерлі ісікті алдын алу, оны емдеу және соңғы сатыдағы ісікпен күресу ғылыми, экономикалық және саяси проблема. Соған қарамастан медицинада, физиологияда, биофизика және жалпы ғылымда үлкен жұмыстар жасалып жатыр. Атап айтатын болсақ, соңғы жаңалықтар ішінде онкологиядағы иммунотерапия әдісін ендіру. Сол сияқты қарастырылып отырған диссертациядағы төмен температуралық плазманың әсері де қуық асты безінің қатерлі ісігін емдеуде өз орнын табады деген сенімдемін. Ізденуші А.С. Жунусованың ғылыми-зерттеу жұмысы осы проблемаларды биомедициналық, биотехнологиялық тұрғыдан жан-жақты зерттеуге арналған. Қазіргі таңда қуық асты безі ісігінің қалыпты және ісік клеткаларының биоэнергетикасы мен митохондриялық қызметтеріндегі айырмашылықтары бойынша ғылыми-зерттеу жұмыстары аз жүргізілген. Осыған байланысты ізденушінің зерттеу тақырыбының өзектілігі ешқандай күмән келтірмейді.

Жұмыста көрсетілгендей диссертация Дрексель университетінің хирургия кафедрасының қуық асты безі ісігін зерттеу үшін «*Cornelius Beukenkamp*» және «*Mary DeWitt Pettit Fellowship*» Фондтарының, сондай-ақ биофизика және биомедицина кафедрасының «Заманауи биофизика және биомедицинаның өзекті мәселелері» атты ғылыми зерттеу бағдарламасымен байланысты.

2. Диссертацияға қойылатын талап деңгейіндегі ғылыми нәтижелері.

Ізденуші А.С. Жунусова диссертациялық жұмысты орындау барысында ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына сәйкес келетін келесідей ғылыми нәтижелерге қол жеткізген:

1. Төмен температуралық плазмамен өңделген PBS ерітіндісі қуық асты безі ісік клеткаларына цитотоксикалық әсер ететіндігі анықталды. Төмен температуралық плазмамен өңделген PBS ерітіндісінің цитотоксикалық әсері DU145 ісік клеткаларына қарағанда PrEC қалыпты клеткаларда шамамен 20%-ға төмен, оның плазма дозасына, әсер ету уақытына және клетка типіне байланысты екендігі көрсетілді.

2. Төмен температуралық плазмамен өңдеу метаболиттік белсенді DU145 ісік клеткаларда және метаболиттік пассивті PrEC қалыпты клеткаларда апоптоз процесін тудыратыны анықталды. Ісік клеткаларындағы апоптоз процесі ішкі митохондриялар және сыртқы өлім рецепторлары арқылы жүзеге асатындығы, ал қалыпты клеткаларда аталған процесс сыртқы өлім рецепторлары арқылы ғана жүретіндігі анықталды.

3. Ісік және қалыпты клеткаларға төмен температуралық плазмамен өңделген PBS ерітіндісі арқылы әсер ету ондағы митохондриялардың мембраналық потенциалының 30%-ға дейін төмендеуін тудырды. Плазмалық өңдеуден кейін 24 сағат өткеннен соң PrEC қалыпты клеткаларында мембраналық потенциал 70%-ға, ал DU145 ісік клеткаларында 40%-ға дейін қалпына келу процесі болатындығы анықталды.

4. Төмен температуралық плазмамен өңделген PBS ерітіндісі DU145 ісік және PrEC қалыпты клеткаларының тыныс алу қызметтеріне кері әсер ететіндігі анықталды. Сондай-ақ, 24 сағаттан кейін биоэнергетикалық белсенділігі азайған ісік клеткаларына қарағанда қалыпты клеткаларда тотыға фосфорлану процесі қалпына келетіні көрсетілді.

5. Қуық асты безінің DU145 ісік және PrEC қалыпты клеткаларына төмен температуралық плазмамен әсер ету ондағы тотығу стресін тудырады. Мұнда төмен температуралық плазма әсерінен жанама оттегінің белсенді түрлерінің түзілуі митохондриядан тыс жүретіні анықталды.

6. DU145 ісік клеткаларын төмен температуралық плазмамен өңдеу нәтижесінде аталған клеткаларда Ca^{2+} деңгейі өзгермеді. Төмен температуралық плазмамен өңделмеген DU145 ісік клеткаларына АУФ қосқанда кальций иондарының тербелістері пайда болды. Төмен температуралық плазма арқылы өңделген PBS ерітіндісінде инкубацияланған PrEC қалыпты клеткаларына АУФ қосқанда цитозолдық кальций деңгейі бірден жоғарылайтыны, ал DU145 ісік клеткаларында тұрақты күйде артатыны байқалды.

7. Қышқыл микроорта жағдайында DU145 ісік клеткаларында сукцинаттың тотығуы анықталды. Бұл тотығу процесі ортаның pH деңгейінің 6,8 жағдайында жүзеге асатындығы көрсетілді. Сондай-ақ, ісік клеткаларында сукцинаттың тасымалдануы NaDC3 тасымалдаушысы арқылы өтетіндігі анықталды.

3. Ізденуші диссертациясында тұжырымдалған әрбір нәтиженің, тұжырымдары мен қорытындыларының негізделуі және шынайылық дәрежесі.

Жоғарыда талдау жүргізген нәтижелер алдымен ғылыми тұрғыда негізделіп, олардың сипаттамалары ішкі бірліктегі бағытта, жан-жақты талқылаулардан (интерпретациядан) өткізілген. Сөйтіп, жоспарланған және іске асырылған ізденістердің біртұтастығы алынған нәтижелерден көрініп тұратын дәрежеге жеткен. Диссертациялық жұмыстағы алынған әрбір ғылыми нәтижелері мен қорытындылардың негізделуі мен шынайлық дәрежесі ешқандай күмән тудырмайды, себебі жұмыс жоғары тәжірибелік деңгейде классикалық және заманауи биохимиялық, молекулалық-биологиялық, физикалық және биоэнергетикалық әдістермен зерттеген. Диссертациялық

жұмыстың натижелері нақты зерттеу барысында алынған және статистика бойынша дәлелденген. Зерттеу жұмысының негізгі тәжірибелік сынақтары ізденушімен Дрексель университетінің (Филадельфия қ., АҚШ) хирургия кафедрасының «Митохондриялар патофизиологиясы» зертханасында шетелдік кеңесші Зульфия Орынбаевнаның жетекшілігімен жүргізілді. А.С. Жунусованың диссертациясындағы тұжырымдалған ғылыми нәтижелері, қорытындылары жоғары біліктілікпен орындалған.

Жұмыс нәтижелері көптеген халықаралық және республикалық конференциялар мен симпозиумдарда баяндалып, *Thomson Reuters* және *Scopus* базасындағы импакт-факторы бар халықаралық журналдарда, сондай-ақ Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетімен бекітілген тізімдегі басылымдарда мақалалары жарық шыққан.

4. Ізденушінің диссертациясында тұжырымдалған әрбір ғылыми нәтиже (қағида) мен қорытындының жаңашылдық деңгейі.

А.С. Жунусованың «Қуық асты без ісік клеткаларының төмен температуралық плазма әсерінен энергетикалық метаболизмінің өзгеру механизмдері» тақырыбындағы диссертациялық зерттеу жұмысы төмендегідей ғылыми жаңалықтармен ерекшеленеді:

- Алғаш рет төмен температуралық плазмамен (жиілігі 250 Гц, қуаты 2,2 Вт және өңдеу уақыты 30 сек) өңделген тұзды-фосфатты буфердің (PBS) қуық асты безі ісік клеткаларына жоғары деңгейде цитотоксикалық әсер ететіндігі анықталды.

- Зерттеудегі төмен температуралық плазма әсерінен туындайтын апоптоз процесі каспазалардың белсенуі нәтижесінде жүзеге асатындығы белгілі болды. Яғни, төмен температуралық плазманың әсерінен қуық асты безі ісік клеткалары апоптоз процесіне ішкі (митохондриялармен байланысқан) және сыртқы (өлім рецепторлары) жолдары арқылы ұшырайтындығы анықталды.

- Алғаш рет қуық асты безі ісік клеткаларының митохондриялық энергетикалық метаболизмінің төмен температуралық плазмамен индукцияланған өзгерістері анықталды. Яғни, таңдап алынған плазма дозаларының митохондрия мембаранасы потенциалына, клетканың тотыға фосфорлану процесі мен тотығу стресіне әсерлері зерттелді.

- Алғаш рет қышқыл орта жағдайында қуық асты безі ісік клеткаларының энергетикалық метаболизміндегі өзгерістері зерттелді (мұнда сукцинаттың тотығуы және оның сіңірілу процесінде дикарбон қышқылы тасымалдаушыларының рөліне ерекше назар аударылды).

- Алғаш рет қуық асты безінің қалыпты және ісік клеткаларында дикарбон қышқылы тасымалдаушыларының (NaDC1, NaDC3 және NaCT) экспрессиясы бағаланды.

5. Алынған нәтижелердің практикалық және теориялық маңыздылығы.

Ізденушінің жүргізген зерттеу жұмыстары нәтижелерінің үлкен теориялық, сондай-ақ практикалық та маңызы бар. Себебі төмен температуралық плазманы қолдану арқылы онкологияда қуық асты безі ісігі сияқты дерттерді емдеудің альтернативтік жолдарын ендіруге ықпал етеді. Яғни ісікті емдеуде клетканың

энергетикалық жүйесіне төмен температуралық плазманың әсерін зерттеу хирургиялық және химиялық терапияны толықтыратын құрал болуы мүмкін. Сондай-ақ, қуық асты безі ісік клеткаларында сукцинат ағыны NaDC3 арқылы тасымалданатыны анықталды. Бұл позитронды-эмиссиондық томография негізінде глюкозаны қолдану сияқты, қышқыл микроортада гликолитикалық емес ісіктерді бейнелеу негізіндегі молекулалық диагностикалауы үшін пайдалану потенциалына ие. Таңбаланған сукцинатты пайдалану ісік клеткаларының денеге таралуы мен химиялық терапияға жауабын болжау үшін сукцинат ағындарын анықтау технологиясын бере алады.

Жүргізілген зерттеулер теориялық тұрғыда қуық асты безі ісігіне төмен температуралық плазмамен өңделген PBS ерітіндісімен әсер ету механизмдері мен ерекшеліктерін ашады, осыған орай, қуық асты безі ісігінің іргелі мәселелерін түсінуге үлес қосады. Зерттеуден алынған нәтижелерді биология мен медицинаның теориялық және қолданбалы маңызды міндеттерін шешуде жоғары бағалауға болады. Диссертацияның зерттеу материалдарын «Биотехнология», «Адам және жануарлар физиологиясы», «Биоэнрегетика», «Онкология» курстарының оқу бағдарламаларына қолдану үшін ұсынуға болады.

6. Диссертацияның негізгі қағидасының, нәтижесінің, тұжырымдары мен қорытындыларының жариялануының жеткіліктігіне растама.

Диссертацияның қағидалары, нәтижелері, тұжырымдары мен қорытындылары 19 ғылыми басылымдарда жарияланған, оның ішінде 2 мақала (*PLoS ONE, IF-2,8*) және (*American Journal of Cancer Research, IF-3,4*) журналдарында) мен 1 тезис (*Cancer Research, IF-9,1*) *Web of Science* (*Thomson Reuters*) және *Scopus* мәліметтер базасына кіретін басылымда; 4 мақала ҚР Білім және Ғылым министірлігінің бақылау Комитеті бекіткен тізімге енген басылымдарында; 1 мақала республикалық журналда; 4 тезис шетелдік және халықаралық конференциялар мен симпозиумдар жиынтығында және 7 тезис Қазақстан Республикасының халықаралық конференциялар жинақтарында жарияланған.

7. Диссертация мазмұнындағы және рәсімдеуіндегі кемшіліктер мен ұсыныстар.

1. Диссертация мемлекеттік тілде жазылған, сондықтан көптеген биологиялық терминдерді қазақ тіліне аударуда қандай биологиялық терминдер сөздігін қолданғаны туралы мәліметтер жоқ.

2. Зерттеу жұмысының маңыздылығын жалпы төмендетпейтін кейбір грамматикалық және стилистикалық қателерді аңғаруға болады. Диссертацияны оқыған кезде баяндаудың күрделі стилі жиі қолданылады – кейбір ұзақ күрделі сөйлемдер, көптеген терминдермен қатар, мәтіні оқуды және мағлұматты қабылдауды қиынға соқтырады. «Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау» атты бөлімнің кейбір бөлімдерінің аяғында зерттеуші алынған нәтижелерін қысқаша тұжырымдаған, негізі оны кеңінен ашып жазуға болар еді. Сонда ол алынған ғылыми нәтижелерін толықтыра түсетін еді. Дегенмен алынған зерттеу нәтижелері өте жақсы, сапалы және нақты дәлелденген жұмыс екені көрініп тұр. Жоғарыда айтылған пікір жұмыстың

маңыздылығын еш төмендетпейді деп санаймын. Бірақ айтылған сындарды келешектегі жұмыстарында ізденуші ретінде, тәжірибесі мол ғалым ретінде ескергені жөн деп ойлаймын.

3. Диссертацияның «Белгілеу мен қысқартулар» бөлімінде FCCP, FBS, FITC, NEM, PAGE, PBS т.б. аббревиатураларының ағылшын тіліндегі түсіндірмесін жақшаға алып көрсеткен дұрыс болар еді.

4. Диссертацияның «Зерттеу материалдары мен әдістері» және «Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау» бөлімдерінде кездесетін EGTA, SEM, АДФ, УК, K_m аббревиатураларымен «Белгілеу мен қысқартулар» бөлімін толықтыру керек.

5. Заманауи отандық және шетелдік әдебиеттерді диссертация тақырыбы бойынша талдағанда критикалық бағалаулар аз болды.

Сонымен қатар, диссертациялық жұмысты бағалау кезінде бірнеше сұрақтар туындады:

1. Осы жұмыста қолданылған төмен температуралық плазманың температура көрсеткіші қандай?

2. Биологиялық медицина саласында осы жұмысты жалғастыруға деген көзқарасыңыз қалай?

Жоғарыда айтылған ескертулер мен сұрақтар зерттеу жұмысының ғылыми маңыздылығына, теориялық және практикалық құндылығына нұқсан келтірмейді деп сеніммен айтуға болады.

8. Диссертация мазмұнының Ғылыми дәреже беру ережелерінің талаптарына сәйкестігі.

А.С. Жунусованың «Қуық асты без ісік клеткаларының төмен температуралық плазма әсерінен энергетикалық метаболизмінің өзгеру механизмдері» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы жоғары ғылыми-теориялық деңгейде орындалған және өзектілігі, қойылған мақсаты мен міндеттері, алынған ғылыми жаңалығы, практикалық маңыздылығы мен тәжірибелік зерттеулер көлемі жағынан Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінің «Ғылыми дәреже беру ережелерінің» талаптарына сай келетін жұмыс деп бағалай келе, ізденуші Жунусова Айгуль Сагиндыковнаға «6D070100 – Биотехнология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін беруге лайық деп санаймын.

Ресми рецензент:
ТОО «Burc Medical» (Almaty SEMA Hospital) онкоурологы, медицина ғылымдарының докторы

Н.С. Нұрғалиев

Казахстан Республикасы Алматы қаласы ЖШС/ТОО BURC MEDICAL (БУРЧ МЕДИКАЛ) отдел кадров город Алматы Республика Казахстан

ТОО "BURC MEDICAL" (БУРЧ МЕДИКАЛ)
Исход. № 38
«11» июня 2019 г.