



010000, Астана қ., Есіл ауданы,  
Коргальжин тас жолы, 13/5  
телефон +7(7172) 70-75-65  
факс: +7 (7172) 70-75-64  
e-mail: info@biocenter.kz

010000, г. Астана, Есильский район,  
Кургальжинское шоссе, 13/5  
телефон +7(7172) 70-75-65  
факс: +7 (7172) 70-75-64  
e-mail: info@biocenter.kz

№ 01.01/2/10-394  
« 06 » 08 20 21 жс.

**6D110100 – медицина мамандығы бойынша философия докторы  
(PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған Абилябаева Арайлым  
Асылхановнаның «Туберкулездің ерте иммунодиагностикасында  
қолдану үшін *M.tuberculosis* диагностикалық маңызы бар антигендік  
компоненттерін анықтау» диссертациялық жұмысына**

**ШКІР**

**1 Зерттеу тақырыбының өзектілігі және жалпы ғылыми және жалпы мемлекеттік бағдарламалармен байланысы (тәжірибенің сұранысы және ғылым мен техниканың даму бағыттарына сәйкестігі)**

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының бағалауы бойынша 2019 жылы туберкулезбен 10 миллион жағдай және 1,5 миллион өлім тіркелді, бұл туберкулезді әлемдегі ең қауіпті жұқпалы аурулардың біріне айналдырды. Туберкулезбен ауыратындардың абсолютті саны Африка және Азия елдерінде көп болса, туберкулезге қарсы препараттарға төзімділігі саны жағынан Орталық Азия аймағында ең көп байқалады. Орталық Азиядан кейін Шығыс Еуропа аймақтарында 10% -дан 20% -ға дейін препараттарға төзімділігі бойынша жаңа туберкулез жағдайлары кездеседі.

Туберкулездің жоғары таралуы мен өзектілігін ескере отырып, Қазақстан Республикасы науқастардың алдын алуға, емдеуге және оңалтуға үлкен көңіл бөліп отыр. Республика Үкіметінің 2007 жылғы 21 желтоқсандағы № 1263 «Қазақстан Республикасында халықты туберкулезден қорғау шаралары туралы» қаулысы қабылданды, денсаулық сақтауды дамытудың 2016-2020 жылдарға арналған «Денсаулық» - бағдарламасы әзірленді. Біздің елдегі медициналық мекемелердің диагностикалық мүмкіндіктері кеңейді - туберкулезді диагностикалаудың әр түрлі әдістері қолданылады - бактериологиялық, рентгенологиялық, молекулалық - генетикалық, сонымен қатар иммунологиялық әдістер - туберкулинді тері сынама (ТТС), квантиферон сынағы (IGRA), TB -SPOT.

018987

Туберкулезді диагностикалау әдістерінің кеңдігіне қарамастан, оларды одан әрі жетілдіру өзекті мәселе болып табылады. Туберкулезді диагностикалау бойынша көрсетілген нәтижелер талдау нәтижесін алу уақытын қысқартуға, спецификалық және сезімталдықты арттыруға, еңбек шығындарын төмендетуге, биологиялық қауіпсіздікті жоғарылату үшін диагностикалық материалмен манипуляциялар санын азайтуға, қажетті жабдықтардың саны мен құнын төмендетуге бағытталған.

## **2 Ғылыми нәтижелерінің диссертацияға қойылатын талаптарға сәйкестігі**

Зерттеулер нәтижесінде автор *M.tuberculosis* синтетикалық антигендерінің оңтайлы жиынтығын, сондай-ақ белсенді туберкулездің ерте иммунодиагностикасының оңтайлы нұсқаларын ұсынды. Алынған нәтижелер туберкулезді ерте диагностикалауға елеулі үлес қосады және қолданбалы мәселені шешуге мүмкіндік береді.

Алынған нәтижелердің жаңалығы және практикалық маңыздылығы *M.tuberculosis* секреторлық антигендердің диагностикалық әлеуетін бағалау қабілетін, Rv3875, Rv3874, Rv2654c және Rv0512 сияқты нақты цитокиндер мен антиденелерді индукциялау. Диссертант көрсетілген антиген спецификалық өнімдердің IL-2 бағалаудың *M.tuberculosis* диагностикалық тиімділігін антигендермен (Rv3875, Rv3874, Rv2654c және Rv0512) көрсетті. Сондай-ақ диагностикалық тиімділік туберкулез инфекциясын анықтауға арналған осы антигендердің комбинациясын жоғары екенін дәлелдеді.

Алынған нәтижелер негізінде диссертант *M.tuberculosis* синтетикалық антигендердің оңтайлы жиынтығын ұсынды, сондай-ақ туберкулездің ерте иммунодиагностикасы үшін диагностикалық жинақтарды әрі қарай дамытудың оңтайлы диагностикалық әдістерін ұсынады.

Осы мақсатқа жету үшін диссертант негізделген әдіснамалық және заманауи әдістемелік тәсілдер қолданылды.

Антигенспецификалық симуляция жүргізілді, содан кейін цитокиндер мен антиденелердің деңгейін иммуноферментті және иммунохроматографиялық талдаулармен зерттелді. Алынған нәтижелердің үлкен жиынтығын өңдеу үшін диссертант негізделген статистикалық әдістерді қолданды. Алынған нәтижелер докторлық диссертация қорғалатын мамандықтың негізгі мәселелеріне сәйкес келеді.

## **3 Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми ережелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың ғылыми негізделу дәрежесі**

Диссертацияда тұжырымдалған ғылыми негізделген тұжырымдар қорғауға ұсынылған ережелерге, әдеби шолуға, қолданылған зерттеу әдістеріне және алынған нәтижелерге негізделген. Автордың көзқарасы отандық және шетелдік әдебиеттің үлкен көлемін қолдану арқылы дәлелденеді.

Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері бойынша келесі қорытындылар жасалынды:

1 Rv3875, Rv3874, Rv2654с туберкулездің секреторлық антигендерінің диагностикалық тиімділігі және IL-2 индукциясындағы Rv0512 антигені IFN- $\gamma$  индукциясындағы ұқсас мәндерден жоғары екендігі анықталды

2. IL-2 индукциясы үшін Rv3875, Rv3874, Rv2654с және Rv0512 туберкулез антигендерінің комбинациясын қолдану сезімталдығын 92,6% дейін арттырады.

3. Rv3875, Rv3874, Rv2654с туберкулез антигендерінің спецификалық антиденелердің индукциясындағы диагностикалық тиімділігі Rv0512 антигеніне қарағанда жоғары.

4. Туберкулез инфекциясындағы Th-2 иммундық жауаптың басым болуы Rv3875, Rv3874, Rv2654с антигендері мен Rv0512 антигенінің кешенімен стимуляцияланған кезде IL-2 үшін ELISA тестінің диагностикалық тиімділігін төмендетуі мүмкін.

5. Th-1 типті иммундық жауаптың басым болуы Rv0512 антигенімен стимуляциялау кезінде антиденелерді анықтау бойынша экспресс-тесттің диагностикалық тиімділігін айтарлықтай төмендетеді. Rv3875, Rv3874, Rv2654с антигендермен ынталандырған кезде жедел тесттің сезімталдығы едәуір артады және иммундық жауап түріне байланысты болмайды.

6. Туберкулез микобактериясының антигендері цитокиндер мен әр түрлі жеке және қоршаған орта факторларына спецификалық антиденелерді индукциялау кезінде тұрақты диагностикалық тиімділігін көрсетті.

Жалпы, диссертация мәтінін талдау диссертацияның авторы тұжырымдаған ғылыми ережелер мен тұжырымдардың негізділігінің жеткілікті жоғары деңгейі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

#### **4 Диссертацияда тұжырымдалған әрбәр ғылыми нәтижелердің, қорытындылар мен тұжырымдардың жаңалық дәрежесі**

Диссертациялық зерттеу нәтижелерінің жаңалығы иммунокомпетентті жасушалар шығаратын IL-2, IFN- $\gamma$  және антигенге тән антиденелерді арнайы индукциялау үшін *M. tuberculosis* синтетикалық антигендерінің диагностикалық әлеуетін бағалауда жатыр. Сонымен қатар, IL-2 индукциясының диагностикалық тиімділігі Rv3875, Rv3874, Rv2654с және Rv0512 антигендерімен стимуляциялағанда көрсетілді. Алынған нәтижелер мен әдеби деректер негізінде қорытынды жасалады. Талдау ұсынылған нәтижелер мен тұжырымдардың жаңалықтығын жоғары деңгейі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

#### **5 Алынған нәтижелердің ішкі бірлігін бағалау**

Диссертациялық жұмыстың негізгі мақсаты-тиімді диагностиканы құру үшін *M. tuberculosis* иммунодоминантты антигендерінің диагностикалық әлеуетін және олардың комбинацияларын салыстырмалы талдау.

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде *M. tuberculosis* синтетикалық антигендерінің иммунокомпетентті жасушалар шығаратын IL-2, IFN- $\gamma$  және

антигенге тән антиденелерді индукциялаудың диагностикалық тиімділігі анықталды. IL-2 индукциясының диагностикалық тиімділігі Rv3875, Rv3874, Rv2654c және Rv0512 антигендерімен ынталандыруда көрсетілген. Алынған нәтижелер мен тұжырымдар диссертациялық жұмыстың міндеттеріне сәйкес келеді. Қойылған мақсаттар мен міндеттер, әдеби шолу, қолданылған зерттеу әдістері, алынған нәтижелер мен тұжырымдарды талқылау негізінде диссертациялық жұмыстың алынған нәтижелерінің ішкі бірлігі туралы қорытынды жасауға болады.

#### **6 Алынған нәтижелердің сәйкес өзекті мәселелерді немесе қолданбалы міндеттерді шешуге бағытталуы**

Туберкулез ауруының тұрақты төмендеуіне қарамастан, Қазақстан Республикасы туберкулездің көп препараттарға төзімділігімен жоғары деңгейі бар әлемнің 30 елінің қатарына кіреді. Осыған байланысты диагностикалық тәсілдерді әзірлеу қажет. Туберкулезді ерте диагностикалауды жетілдіру саласындағы қазіргі заманғы ғылыми зерттеулердің перспективті бағыттарының бірі, ол микобактериялық антигендер негізінде тиімді тест-жүйелерді құру болып табылады. Алынған нәтижелер қолданбалы мәселені шешуге мүмкіндік береді - ауруды дамудың әртүрлі кезеңдерінде анықтау, сонымен қатар дифференциалды диагноз қою және туберкулезді емдеудің тиімділігін бақылау.

#### **7 Диссертацияның негізгі мәселелерінің, нәтижелерінің, қорытындылары мен тұжырымдарының жариялану толықтығына, өз жұмысына сілтемелердің болуына растама**

Диссертациялық жұмыс нәтижелері бойынша 7 ғылыми жұмыс жарияланды. Оның ішінде: 1 мақала Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics) пен Scopus мәліметтер базасына кіретін халықаралық журналдарында, 4 мақала ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетімен ұсынылған журналдарында және 2 тезистер Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларында жарияланған.

#### **8 Диссертацияның мазмұны мен оны рәсімдеудегі кемшіліктер**

Диссертациялық жұмыстың құрылымы кіріспе бөлімінен, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерден, зерттеу нәтижелерінен, талқылаулардан, қорытындыдан және 205 қолданылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертациялық жұмыс 125 беттік компьютерлік мәтін арқылы баяндалған, 54 сурет және 22 кестемен көрсетілген.

Бірінші тарауда диссертант секреторлық антигендер және олардың иммунологиялық жауаптағы рөлі туралы мәліметтерді қарастырды. Әлемде де, Республикада да заманауи иммунологиялық зерттеу әдістері өте жақсы дамыған. Екінші тарауда диссертант әдістемелік тәсіл мен қолданылған зерттеу әдістерін егжей-тегжейлі сипаттады. Көрсетілген нәтижелер статистикалық өңделген және сенімді.

Диссертациялық зерттеу нәтижелеріне жалпы оң баға бергенде, диссертациялық жұмыстың құндылығын талап етпейтін кейбір ескертулер бар.

1. Қорытынды бөлімінде 6 қорытынды көрсетілген, алайда қойылған міндеттер санына сәйкес 4 қорытынды көрсетілу қисынды.

2. Материалдар мен әдістерде Т-лимфоциттерді зерттеу әдістері сипатталмаған, ал зерттеу нәтижелері мен қорытындыда иммунологиялық жасушалардың берілген түрлеріне қатысты мәліметтер көрсетілген.

Диссертациялық жұмыспен танысу барысында бір сұрақ туындады: Сіздің ойыңызша, CD28 ақуызы секреторлық антигендердің индукциялық белсенділігінің нәтижесіне әсері бар ма? Өйткені бұл оның басты қызметі, В7 рецепторларымен байланыса отырып, Т-лимфоциттерді белсендіру және цитокиндерді индукциялау.

### **9 Қойылатын талаптарға диссертацияның сәйкестігі**

6D110100 – медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған Абильбаева Арайлым Асылхановнаның «Туберкулездің ерте иммунодиагностикасында қолдану үшін *M.tuberculosis* диагностикалық маңызы бар антигендік компоненттерін анықтау» диссертациялық жұмысы ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитетінің талаптарына толығымен сәйкес келеді. Сонымен, Абильбаева Арайлым Асылханқызы 6D110100 - Медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға лайық.

### **Пікір беруші**

ҚР биотехнология ұлттық орталығы  
иммунохимия мен иммунобиотехнология  
зертханасының меңгерушісі, б.ғ.д., доцент



К.Н. Муқантаев