

**Письменный отзыв официального рецензента**

на докторскую диссертацию Каиржановой Алматы Дүйсенбайқызы на тему: «Генетическое разнообразие штаммов *Francisella tularensis* циркулирующих на территории Казахстана», представленную в диссертационный совет по защите диссертаций на присуждение степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D09101 - «Ветеринарное благополучие животных» при НАО «Казахский агротехнический исследовательский университет им. С. Сейфуллина»

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции официального рецензента
1.	<p>Тема диссертации (на программы, финансируемого(ой) дату ее утверждения) бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>соответствует</p> <p>направлениям развития науки и/или государственным программам</p>	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертация выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки МОН РК по проекту: «Сравнительный анализ молекулярно-генетических особенностей геномов у возбудителей сибирской язвы и туляремии в Казахстане», AP05131460, 2018-2020 гг.</p>
2.	<p>Важность для науки</p>	<p><u>Работа вносит/не вносит</u> существенный вклад в науку, а ее важность хорошо <u>раскрыта/не раскрыта</u></p>	<p>Работа вносит существенный вклад в развитие науки, а важность тематики исследований хорошо раскрыта. Разработан протокол генотипирования <i>F. tularensis</i> методом мультитипусного анализа 11 VNTR повторов. На основании разработанного протокола MLVA типирования выпущены методические рекомендации, которые могут быть использованы специалистами ветеринарных лабораторий при эпизоотологическом мониторинге за особо опасными инфекционными заболеваниями. Диссертантом получены результаты мультитипусного анализа</p>

		<p>вариабельных тандемных повторов 148 штаммов <i>F. tilarensis</i>. Впервые в Казахстане проведено полногеномное секвенирование 40 штаммов <i>F. tilarensis</i> и построены минимально остовные деревья на основании данных одноклеотидных полиморфизмов всего генома. Определено географическое распределение генотипов <i>F. tilarensis</i> в Казахстане.</p>
<p>3. Принцип самостоятельности</p>	<p>Уровень самостоятельности: <b>1) Высокий;</b> 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет</p>	<p>Соискатель Каиржанова А.Д. в ходе выполнения диссертационной работы проявила высокую степень самостоятельности, так как направления и тема соответствует ее профессиональной и научно-исследовательской деятельности. Соискатель изучила и проанализировала значительное количество теоретических источников, планировала, осуществляла подготовку и непосредственное проведение исследований, проводила анализ полученных результатов и формулировку выводов и написании диссертационной работы.</p>
<p>4. Принцип внутреннего единства</p>	<p>4.1 Обоснование актуальности диссертации: <b>1) Обоснована;</b> 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.</p>	<p>Актуальность диссертационной работы полностью обоснована. Исследования проводились при поддержке грантового финансирования Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, что свидетельствует о высокой востребованности и актуальности проведенного исследования.</p>
	<p>4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:</p>	<p>В рецензируемой диссертационной работе</p>

<p>1) <b>Отражает:</b>  2) Частично отражает;  3) Не отражает</p>	<p>содержание диссертации полностью отражает цель и задачи исследований и защищаемые положения.</p>
<p>4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:  <b>1) соответствуют;</b>  2) частично соответствуют;  3) не соответствуют</p>	<p>Целью диссертационной работы являлось изучение генетического разнообразия штаммов <i>Gramisella tylovensis</i> циркулирующих в Казахстане с использованием высоко дискриминационных методов и составление карты распределения генотипов для усовершенствования контроля за туляремией, для достижения которой сформулированы задачи, последовательно решющие проблему тематики диссертации. Поставленная цель и задачи полностью соответствуют теме диссертации.</p>
<p>4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:  <b>1)полностью взаимосвязаны;</b>  2) взаимосвязь частичная;  3) взаимосвязь отсутствует</p>	<p>Все разделы и положения диссертации полностью взаимосвязаны, следующие из них выводы являются результатом методически выдержанных исследований, проведенных с использованием современных обоснованно выбранных методов генотипирования и полногеномного секвенирования.</p>
<p>4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:  <b>1) критический анализ есть;</b>  2) анализ частичный;  3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов</p>	<p>Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями, результаты исследований обоснованы, имеют обоснованное ссылками на современные исследования зарубежных и отечественных ученых, имеется критический анализ.</p>

<p>5. Принцип новизны</p>	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <b>полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>В диссертационной работе соискателем достигнуты новые и достоверные научные результаты, которые обладают как теоретическим, так и практическим значением. Впервые проведено MLVA генотипирование 148 штаммов <i>Francisella tularensis</i> циркулирующих в Казахстане. Идентифицировано 30 генотипов, установлено, что крупные генотипы объединяют в себе штаммы, выделенные на разных географических территориях.</p> <p>Впервые получены полнотенные данные 39 штаммов <i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>holartica</i>, выделенных в Казахстане из природных водоемов, от клещей, грызунов, хищников и от одной перелетной птицы. Было идентифицировано две линии подвида <i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>holartica</i>, B.4 и B.12. Исследование демонстрирует более широкое распространение генотипа B.4 в Азии и выявило базальную точку ветвления в этой субкладе. Полученные данные подтверждают гипотезу азиатского происхождения <i>F. tularensis</i>. Обнаружение идентичных генотипов у штаммов, разделенных во времени десятилетиями и тысячекилометровым географическим расстоянием, подтверждает способность бактерий к длительному сохранению и быстрому распространению на большие расстояния. Изоляция <i>Francisella tularensis</i> subsp. <i>holartica</i> от птицы (каменка-пласунья) позволяет предположить участие птиц в филогеографии возбудителя;</p> <p>Впервые на основании MLVA типирования и полнотенных данных составлены карты</p>
---------------------------	--	--

	<p>5.2. Выводы диссертации являются новыми?  <b>1) полностью новые:</b>  2) частично новые (новыми являются 25-75%);  3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>распределения генотипов на территории Казахстана. Полученные результаты указывают на обширное распространение штаммов с идентичными генотипами, что мы связываем с эндемичностью заболевания и беспрепятственным передвижением диких животных и птиц с эктопаразитами по территории Казахстана.</p> <p>Сформулированные в диссертации выводы согласно проведенным исследованиям являются полностью новыми и обоснованными.</p>
	<p>5.3. Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми или усовершенствованными:  1) полностью новые;  <b>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</b>  3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Анализируемые штаммы <i>Francisella tularensis</i> выделены на территории Казахстана и ранее не были генотипированы. Диссертантом оптимизированы условия MLVA генотипирования по 11 VNTR локусам, а также разработан новый протокол генотипирования и основанный на 7 VNTR повторах, обладающий более высокой дискриминационной способностью. Полногеномное секвенирование проведено с использованием коммерческих наборов, но для обработки результатов полногеномных данных создана новая база геномов включающая результаты секвенирования мирового разнообразия и штаммов циркулирующих в Казахстане.</p>
<p>6. Обоснованность основных выводов</p>	<p>Все основные выводы <b>основаны</b>/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным</p>	<p>Полученные, благодаря проведенным исследованиям и изложенные в диссертации научные результаты и выводы, теоретически обоснованы и имеют научно-практическую</p>

	<p>научкам)</p>	<p>ценность, а также свидетельствуют о полном выполнении поставленных целей и задач. Научные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, логически последовательны и с научной точки зрения обоснованы.</p>
<p>7.</p>	<p>Основные положения, выносимые на защиту</p>	<p>Основные положения диссертации, выносимые на защиту:</p> <p>-МЛУА генотипирование штаммов <i>F. tularensis</i> по гипервариабельным VNTR маркерам.</p> <p>-Определение географического распределения генотипов штаммов <i>F. tularensis</i> в Казахстане.</p> <p>-Полногеномное секвенирование штаммов <i>F. tularensis</i> с построением минимальных остовных деревьев на основании данных SNP.</p> <p>7.1 Все 3 (три) основные положения, выносимые на защиту, доказаны полученными результатами.</p> <p>7.2 Элементы тривиальности в диссертационной работе отсутствуют. Установленные закономерности и особенности изученных процессов расматривались не шаблонно, а с позиции современных знаний в области эпизоотологии и инфекционных болезней.</p> <p>7.3 Положения, выносимые на защиту, являются новыми. Ранее подобные положения и результаты исследований по теме диссертационной работы не были описаны.</p> <p>7.4 Данные положения доказаны полученными результатами исследований, имеют широкий уровень потребления при использовании</p>

		<p>высокотехнологичного оборудования и специалистов в данной области, что подтверждено в публикациях соискателя.</p> <p>7.5 По результатам диссертационной работы опубликованы четыре научные работы, в том числе в редакциях, рекомендованных уполномоченным органом МНВО: Научно-практический журнал «Наука и образование» Западно-Казахстанского аграрно-технического университета имени Жангир хана (Уральск, 2020), опубликованы методические рекомендации «MLVA типирование штаммов <i>Francisella tularensis</i>» ISBN 978-601-332-968-0 (Нур-Султан, 2020), 2 публикации в международных конференциях, 1 публикация в журнале «Microbiologist Resource Announcement», входящем в базу научных журнал Scopus (Q4, 2020), 1 публикация в журнале «PLOS Neglected Tropical Diseases», входящем в базу научных журналов Web of Science Core Collection и Scopus. (Q1, 2021). В публикациях нашли отражения все положенные выносимые на защиту.</p>
<p>8. Принцип достоверности Достоверность источников и предоставляемой информации</p>	<p>8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана <u>1) да;</u> 2) нет</p>	<p>Методология исследований подробно описана и обоснована в соответствующем разделе диссертационной работы. Применяемые в диссертационной работе методы исследований являются современными и общепринятыми.</p>
	<p>8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий:</p>	<p>Все результаты были получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением</p>

1) Да;  
2) Нет

Компьютерных технологий статистического анализа данных.  
Для интерпретации полученных результатов севенирования методом Сентера использовалось, программное обеспечение SeqScare v2.6.0 (Applied Biosystems), база данных GeneBank(www.ncbi.nlm.gov),использую алгоритм BLAST. Анализ размеров VNTG повторов проводили с использованием программного обеспечения GeneMapper 4.1 (AppliedBiosystems).  
Наборы данных необработанных чтений были собраны с использованием SPAdes версии 3.13.1 и SKESA версии 2.3.0. Назначение capSNP каждого штамма было выведено из геномных сборок с использованием CapSNPret2 (<https://github.com/FOI-Bioinformatics/CapSNPret2>) и доступной схемы capSNPret2 *F. tularensis*. Оценка качества сырых данных полногеномного секвенирования проводилось с FastQC v0.11.15, качественный отбор последовательностей производился с помощью MultiQC v3 программ. Построение MST деревьев проводилось с использованием коммерческого программного обеспечения BioNumerics v8.0 (Applied Maths, Belgium). Кластерный анализ был проведен методом невзвешенного попарного среднего (UPGMA). Для визуального представления распределения генотипов штаммов *F. tularensis* карта построена с использованием программного обеспечения QGIS версии 3.10.0.

8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены

Все теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности



	<p>экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента):</p> <p><b>1) да:</b> 2) нет</p>	<p>доказаны и подтверждены в ходе экспериментального исследования. Для проведения MLVA генотипирования по 11 VNTR локусам были разработаны методические рекомендации ««MLVA типирование штаммов <i>Francisella tularensis</i>». ISBN 978-601-332-968-0. (Приложение А).</p> <p>Научные результаты, выводы и заключения соответствуют, <b>подтверждены</b> ссылками на актуальную и достоверную литературу, они достаточно убедительны и корректны, так как исходят из результатов выполненных исследований.</p>
	<p>8.4 Важные утверждения <b>подтверждены</b>/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу</p> <p>8.5 Исползованные источники литературы <b>достаточно/не достаточно</b> для литературного обзора</p>	<p>В диссертации приведен список исползованных литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов в количестве 204 единиц, которые исползовались в том числе и в литературном обзоре, что является достаточным уровнем для всестороннего обзора по теме исследования.</p> <p>Полученные результаты могут в дальнейшем исползоваться при эпидемиологическом мониторинге на локальном и глобальном уровне, с отслеживанием вероятного географического происхождения изолятов. Анализ wgsNP штаммов, циркулирующих в Казахстане, позволил лучше понять эволюционные изменения и распространение штаммов <i>F. tularensis</i>.</p>
<p>9</p> <p>Принцип практической ценности</p>	<p>9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:</p> <p><b>1) да:</b> 2) нет</p>	<p>9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов</p> <p>Полученные полногеномные данные штамов <i>F. tularensis</i> депонированы в международную</p>

		<p>результатов на практике:</p> <p><b>1) да;</b></p> <p>2) нет</p>	<p>базу данных, определена оптимальная схема MLVA типирования из семи локусов, которая позволяет сократить затраты и время на первичное генотипирование штаммов. Анализ wgsSNP штаммов, изолированных из разных географических регионов Казахстана, позволил сформировать карту распределения генотипов. Полученные результаты могут в дальнейшем использоваться при эпидемиологическом мониторинге на локальном и глобальном уровне, с отслеживанием вероятного географического происхождения изолятов.</p>
10.	<p>Качество написания и оформления</p>	<p>Качество академического письма:</p> <p><b>1) высокое;</b></p>	<p>Качество академического письма- высокое, результаты исследования представлены ясно,</p>
		<p>9.3 Предложения для практики являются новыми?</p> <p><b>1) полностью новые;</b></p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>Предложения для практики являются новыми, поскольку определена оптимальная схема генотипирования по 7 VNTR повторам, которая позволяет сократить время и затраты при генотипированию штаммов <i>F. tularensis</i>. Установлены генотипы <i>F. tularensis</i> циркулирующие в Казахстане на протяжении 60 лет. Знание генотипов и геномов циркулирующих штаммов в различных географических регионах Казахстана, позволило сформировать карту распределения генотипов. Полученные результаты могут использоваться при эпидемиологическом мониторинге на локальном и глобальном уровне, с отслеживанием вероятного географического происхождения изолятов.</p>

<p>2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.</p>	<p>текст излагается логично и последовательно, хорошо изложен для восприятия, оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации.</p>
---	---

**Заключение:** Представленная диссертационная работа Каиржановой Алмы Дүйсенбайқызы на тему: «Генетическое разнообразие штаммов *Gramisella hildreensis* циркулирующих на территории Казахстана» является законченным научным исследованием, соответствует всем требованиям Правил присуждения степеней, предъявляемым к диссертации на соискание степени доктора философии (PhD).

**Решение официального рецензента** – ходатайствовать перед Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан о присуждении соискателю Каиржановой Алме Дүйсенбайқызы степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D09101 - «Ветеринарное благополучие животных».

**Официальный рецензент:**

кандидат ветеринарных наук, профессор,  
Директор Международного центра  
вакцинологии НАО "Казахского национального  
аграрного исследовательского университета"



Табынов Кайсар Казыбаевич

**Главный Ученый секретарь**



Керимова Уклияй Керимовна