

May 18, 2022.

**REVIEW OF THE  
FOREIGN SCIENTIFIC ADVISER**

**for the dissertation of Dr. Argul Issilbayeva "Clinical peculiarities of the course and state of  
microbiocenosis in patients with rheumatoid arthritis"**

**submitted for the degree**

**of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 8D10102 - "Medicine"**

During her studies, Dr Argul Issilbaeva has fully mastered the curriculum of the theoretical course, research work and research practice.

In the format of the training program in the specialty, Dr Argul Issilbaeva completed a traineeship from May 5, 2022 to May 18, 2022 at Ariel University, Medicine faculty and Maccabi Healthcare Services, Ashkelon, Israel. During the scientific traineeship, Dr. Argul Issilbayeva took a responsible approach to the work performed, fully completed the tasks set, showing herself only on the positive side.

The relevance of the Dr Argul Issilbaeva`s dissertation work is to study a common autoimmune disease - rheumatoid arthritis, that causes joint damage and deformity associated with an increased disability risk and shortened life expectancy. The etiology of this disease is still unknown. New treatment methods have significantly improved disease control, but remission is still difficult to be achieved, so new and improved treatment and diagnostic options are needed for patients` stratification and prognosis.

This research is devoted to the study of the oral cavity and gut microbiome in patients with rheumatoid arthritis, this area is relatively new and very controversial in science, and thus is of great interest from a scientific and practical point of view. The microbiome plays a fundamental role in diseases and human health. Technological advances in recent decades have expanded the understanding of microbes and their ability to form innate and acquired human immune responses. Advances in understanding the microbiome`s impact on human immunity, along with the realization that inflammatory processes



underlie several common diseases, including RA, necessitates an interdisciplinary approach to studying the interaction of humans and microbes at various levels.

Also, this study touches on clinical features and genetic predisposition to rheumatoid arthritis, which gives this work even greater practical significance and novelty. Moreover, Dr Issilbayeva research appears to be the first related to study of the microbiome in rheumatoid arthritis in Central Asian population.

It also should be considered that the proposed scientific supply and results of this work are logically interconnected and meet the goals and study objectives. The sample size, study design, research methods and statistical tools are appropriately selected.

The methods of this study used modern and advanced technologies, such as 16SrRNA sequencing and Real-time polymerase chain reaction, in addition, the personal contribution of Dr. Argul Issilbaeva is impressive not only in recruiting respondents, but also in conducting all laboratory studies, including DNA isolation etc.

The value of this work also lies in the variety of applied current statistical methods of data processing.

The importance and novelty of the conducted research is substantiated by the scientific justification of the prospects for the effective use of the results of this work.

Throughout the planning process, methodology and obtained results, Dr. Argul Issilbayeva has proved herself as established, intelligent, responsible and motivated researcher. During the implementation of scientific research under her dissertation work Dr. Argul Issilbayeva has demonstrated excellent analytical and organizational skills, and capability of carrying out and realizing tasks and goals.

Overall, the conducted scientific research has obtained positive results. Dr. Argul Issilbayeva has prepared her dissertation work at the proper scientific level. The results obtained are scientifically justified and can be applied in science and practical healthcare. The results of the dissertation work are fully and timely published in appropriate sources. The published works of the doctoral student fully correspond to the issue of the dissertation.

From my point of view Dr. Argul Issilbayeva has successfully completed such a large study and deserves the title of Doctor of Philosophy (PhD).



Dr Yekaterina Zueva

MD, PhD, D.Sc

therapist, immunologist

Ariel University, medical faculty,

Ashkelon, Israel

Medical Insurance Company Maccabi

[yekaterina.zueva@gmail.com](mailto:yekaterina.zueva@gmail.com)



АРИЭЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

18 мая 2022 года

**ОТЗЫВ**  
**ЗАРУБЕЖНОГО НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА**  
**на диссертацию докторанта Аргуль Исильбаевой «Клинические особенности течения**  
**заболевания и состояние**  
**микробиоценоза у пациенток с ревматоидным артритом»,**  
**представленную на соискание ученой степени**  
**докторанта философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина»**

За время обучения докторант Аргуль Исильбаева полностью освоила учебную программу теоретического курса, научно-исследовательской работы и научно-исследовательской практики.

В рамках программы обучения по специальности докторант Аргуль Исильбаева прошла стажировку с 5 мая 2022 года по 18 мая 2022 года в Ариэльском Университете, на Медицинском факультете и в Maccabi Healthcare Services, Ашкелон, Израиль. Во время научной стажировки докторант Аргуль Исильбаева ответственно подошла к выполняемой работе, полностью выполнила поставленные задачи, проявив себя только с положительной стороны.

Актуальность диссертационной работы докторанта Аргуль Исильбаевой заключается в изучении распространенного аутоиммунного заболевания - ревматоидного артрита, которое вызывает повреждение и деформацию суставов, связанные с повышенным риском инвалидности и сокращением продолжительности жизни. Этиология этого заболевания до сих пор неизвестна. Новые методы лечения значительно улучшили контроль над заболеванием, но достичь ремиссии по-прежнему трудно, поэтому для стратификации пациентов и прогнозирования необходимы новые и улучшенные варианты лечения и диагностики.

Данное исследование посвящено изучению микробиома ротовой полости и кишечника у пациентов с ревматоидным артритом. Эта область является относительно новой и очень противоречивой в науке, и поэтому представляет большой интерес с научной и практической точки зрения. Микробиом играет фундаментальную роль при болезнях человека и существенно влияет на его здоровье. Технологические достижения последних десятилетий расширили понимание микробов и их способности формировать врожденные и приобретенные иммунные реакции человека. Успехи в понимании влияния микробиома на иммунитет человека, наряду с осознанием того, что воспалительные процессы лежат в основе ряда распространенных заболеваний, включая РА, требуют междисциплинарного подхода к изучению взаимодействия человека и микробов на различных уровнях.

Настоящее исследование также затрагивает клинические особенности и генетическую предрасположенность к ревматоидному артриту, что придает данной работе еще большую практическую значимость и новизну. Более того, исследование докторанта Исильбаевой, вероятно, является первым, связанным с изучением микробиома при ревматоидном артрите у населения Центральной Азии.

Телефон: 1.800.660.660 Адрес: Ариэль, 4070000, Израиль

## АРИЭЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Следует также учитывать, что предлагаемое научное обоснование и результаты этой работы логически взаимосвязаны и соответствуют целям и задачам исследования. Размер выборки, план исследования, методы исследования и статистические инструменты подобраны соответствующим образом.

В методах настоящего исследования использовались современные и передовые технологии, такие как секвенирование 16S rRNA и полимеразная цепная реакция в реальном времени. Кроме того, личный вклад докторанта Аргуль Исильбаевой впечатляет не только подбором респондентов, но и проведением всех лабораторных исследований, включая выделение ДНК и т.д.

Ценность этой работы также заключается в разнообразии применяемых в настоящее время статистических методов обработки данных.

Важность и новизна проведенного исследования подтверждаются научным обоснованием перспектив эффективного использования результатов данной работы.

На протяжении всего процесса планирования, в рамках методологии и полученных результатов, докторант Аргуль Исильбаева зарекомендовала себя как состоявшийся, умный, ответственный и целеустремленный исследователь. Во время выполнения научных исследований в рамках своей диссертационной работы докторант Аргуль Исильбаева продемонстрировала отличные аналитические и организационные навыки, а также способность выполнять и реализовывать задачи и цели.

В целом проведенные научные исследования дали положительные результаты. Докторант Аргуль Исильбаева подготовила свою диссертационную работу на должном научном уровне. Полученные результаты научно обоснованы и могут быть применены в науке и практическом здравоохранении. Результаты диссертационной работы полностью и своевременно публикуются в соответствующих источниках. Опубликованные работы докторанта полностью соответствуют тематике диссертации.

С моей точки зрения, докторант Аргуль Исильбаева успешно завершила такое масштабное исследование и заслуживает звания доктора философии (PhD).

Докторант Екатерина Зуева  
MD, PhD, D.Sc  
терапевт, иммунолог  
Ариэльский Университет, Медицинский факультет,  
Ашкелон, Израиль  
Медицинская страховая компания Маккаби (Medical Insurance Company Maccabi)  
*/подпись/*  
[yekaterina.zueva@gmail.com](mailto:yekaterina.zueva@gmail.com)

*Перевод с английского языка на русский язык выполнил Бейсембаев Даулет Казбекович*



Телефон: 1.800.660.660 Адрес: Ариэль, 4070000, Израиль

*Бейсембаев Даулет Казбекович*

Республика Казахстан город Нур-Султан  
Тридцать первое августа две тысячи двадцать второго года

Я, Закарина Гульнар Жумажановна, нотариус города Нур-Султан государственная лицензия №13001651 выдана 11 февраля 2013 года Комитетом регистрационной службы и оказанию правовой помощи Министерства юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика Бейсембаева Даулета Казбековича. Личность, переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены.

Зарегистрировано в реестре за №1615  
Взыскано: 1624 тенге (на основании ст 611 НК РК и ст 30-1  
Закона «О нотариате»)



Нотариус:

Закарина Г.Ж.

Нотариус Закарина Г.Ж.  
ПРОШНУРОВАНО и ПРОНУМЕРОВАНО  
на 5 (пять) листах  
Подпись: Г.Ж. Закарина



ET7406386220831180452S836898

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия