NAZARBAYEV UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Jeannette Kunz, Ph.D.
Associate Professor
Nazarbayev University
School of Medicine
Nursultan, 010000,
Republic of Kazakhstan
Email: jeannette.kunz@nu.edu.kz
Tel.: +7 (702) 411 0463

October 2, 2026

REVIEW OF THE SCIENTIFIC ADVISER
for the dissertation of Doctoral Candidate Aigerim Serikovna Abuova
"Assessment of the Clinical-Immunological Status and Oral Microbiome in Patients with Ankylosing Spondylitis"
submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 8D10102 – "Medicine"

I have supervised Aigerim Serikovna Abuova throughout her doctoral studies as part of the collaboration between Astana Medical University, the Nazarbayev University School of Medicine, and the Laboratory of Microbiome at the National Laboratory Astana, as part of a Nazarbayev University Collaborative Research Program grant. During this period, she completed the curriculum of the theoretical course, research work, and research practice. Her work connects clinical rheumatology and microbiome science, two fields that she expertly brought together in her dissertation. I have followed her growth from a practicing clinician into a translational researcher with great satisfaction. During her doctoral studies, Aigerim Abuova has fully mastered the curriculum of the theoretical course, research work, and research practice.

The clinical relevance of this dissertation is determined by the study of ankylosing spondylitis (AS), a chronic inflammatory rheumatic disease of the axial skeleton that affects young people of working age and leads to progressive structural damage, disability, and reduced quality of life. The etiology of AS remains incompletely understood; genetic predispositions (particularly those associated with HLA-B27) interact with environmental and microbial factors, and the IL-23/IL-17 axis is now recognized as central to its pathogenesis. Despite advances in biological therapy, remission is not achieved in a substantial proportion of patients, and diagnosis is often delayed by several years, particularly in women. This underscores the need for better diagnostic, prognostic, and stratification approaches. In Kazakhstan, data on the clinical course of AS are scarce, and the oral microbiome of these patients has not been studied before.

This dissertation addresses this gap at two levels. First, Aigerim carried out a detailed clinical characterization of a Kazakhstani cohort of 70 patients with AS from Astana City Multidisciplinary Hospital No. 2 using standardized indices (BASDAI, BASFI, BASMI, and ASDAS), as well as laboratory markers of inflammation. This work revealed that diagnostic delay and disease duration are associated with increased disease activity, poor spinal mobility, and poor quality of life. Her

work also identified longer disease duration, and a history of spinal trauma as independent predictors of lumbar spine ankylosis, with a high-accuracy predictive model (AUC of 0.917). Second, and most importantly, she investigated the oral microbiome of patients with radiographic axial spondyloarthritis compared with healthy controls using 16S rRNA gene sequencing, together with a dental assessment of periodontal status and profiling of circulating cytokines.

To our knowledge, the results of this microbiome study are the first of their kind in Kazakhstan and Central Asia. Patients showed a distinct oral microbial profile, with enrichment of Actinomyces, Selenomonas, and periodontal pathogens, including *Porphyromonas gingivalis*. Within the patient group, the abundance of Porphyromonas and Saccharimonadaceae was associated with the severity of sacroiliitis and ankylosis and correlated with proinflammatory cytokines such as IL-17F, IL-8, IL-9, and IL-6, suggesting a possible link between oral dysbiosis and Th17-driven systemic inflammation. Exploratory machine learning models further revealed that adding oral microbial features to serum cytokine data improved the prediction of ankylosis (the area under the curve (AUC) ranged from 0.80 to 0.84). Aigerim presented these findings with appropriate caution, clearly acknowledging the cross-sectional design, modest sample size, and possible confounding effect of periodontal status, which reflects scientific maturity.

The aims, objectives, and results of the dissertation are logically interconnected. The study design, sample size, research methods (including 16S rRNA sequencing, bioinformatic analysis of microbial diversity and differential abundance, and multivariate statistical modeling), and statistical approaches are appropriate. The doctoral candidate made a substantial personal contribution to every stage of the work: she recruited and clinically assessed the patients, collected biological samples, coordinated the study across the clinical and laboratory sites, participated in DNA isolation and microbiome analysis, and interpreted and wrote up the data. Coordinating a project that involved rheumatologists, a dentist, molecular biologists, and bioinformaticians required significant organizational skill, and she handled this role very well.

The resulting findings advance the understanding of AS disease pathogenesis, draw attention to sex-related diagnostic delay and to modifiable risk factors for structural progression, and identify oral microbial taxa as candidate biomarkers that could, after validation in larger cohorts, support patient stratification and personalized monitoring in rheumatology.

The results of the dissertation are well disseminated. Aigerim is the first author of a literature review on the modern epidemiology of AS (Science & Healthcare, 2023), an original article on sex-related features of the course of AS in the Kazakh population (Science & Healthcare, 2024), a case report of AS in female siblings illustrating diagnostic delay in women (Italian Journal of Medicine, 2024), and a study on the determinants of spinal ankylosis (Georgian Medical News, 2026). She is a co-author of a study on quality of life and related factors in patients with AS (Traumatology and Orthopedics of Kazakhstan, 2025). Her central microbiome study was published in Frontiers in Medicine (2026), an international peer-reviewed Q1 journal, where she is the first and corresponding author. Guiding this manuscript through rigorous peer review was an important achievement and demonstrated her ability to work independently at an international level.

Throughout the planning, execution, and analysis of the research, Aigerim Serikovna Abuova has shown herself to be a capable, responsible, motivated, and independent researcher. Coming from a clinical background, she readily used new laboratory and analytical methods, from molecular

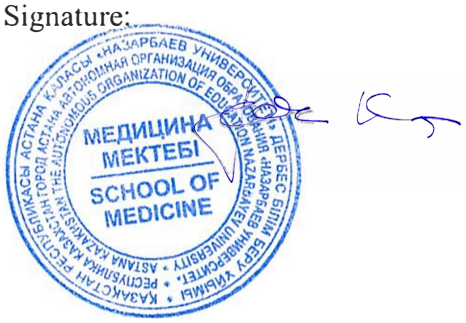
microbiology to computational analysis of sequencing data, and successfully completed the full scope of the planned investigations. She is receptive to critical feedback, persistent in the face of difficulties, and is a reliable collaborator. The results are scientifically substantiated and valuable for both fundamental science and practical healthcare. The dissertation has been prepared at a proper scientific level, and the related publications fully correspond to the topic of the work.

On the basis of the above, I consider that the dissertation of Aigerim Serikovna Abuova fully meets the requirements for dissertations submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 8D10102—"Medicine"—and that she deserves the award of the PhD degree.

Jeannette Kunz, PhD
Associate Professor Department of Biological and Biomedical Sciences, Nazarbayev University School of Medicine

Date: 02.10.2026

Signature:



NAZARBAYEV UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

Жаннет Кунц, PhD
Ассоц.профессор
Назарбаев университет
Медицинский факультет
Нурсултан, 010000,
Республика Казахстан
Email: jeannette.kunz@nu.edu.kz
Тел.: +7 (702) 411 0463
2 октября 2026 г.

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ
на диссертацию докторанта Айгерим Сериковны Абуовой
"Оценка клинико-иммунологического статуса и микробиома полости рта у пациентов с Анкилозирующим спондилитом"
представлено на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – "Медицина"

Я руководил Айгерим Сериковной Абуовой на протяжении всего ее докторантуры в рамках сотрудничество между Астанинским медицинским университетом, Медицинской школой Назарбаев университета, и Лабораторией микробиома Национальной лаборатории Астаны в рамках гранта Назарбаев Университетской программы совместных исследований. За этот период она выполнила учебную программу теоретического курса, исследовательской работы и исследовательской практики. Ее работа объединяет клинические ревматология и наука о микробиоме - две области, которые она умело объединила в своей диссертации. Я следил за ее ростом от практикующего клинициста до трансляционного исследователя с большим удовлетворением. Во время учебы в докторантуре Айгерим Абуова полностью освоила учебную программу теоретического курса, исследовательской работы и исследовательской практики.

Клиническая значимость данной диссертации определяется изучением анкилозирующего спондилита (АС), хроническое воспалительное ревматическое заболевание осевого скелета, поражающее молодых людей трудоспособного возраста и приводящее к прогрессирующему структурному повреждению, инвалидности и снижению качества жизни. Этиология АС остается не до конца изученным; генетические предрасположенности (особенно те, которые связаны с HLA-B27) взаимодействуют с факторами окружающей среды и микробами, и в настоящее время ось IL-23 / IL-17 признана центральной в его патогенезе. Несмотря на достижения в области биологической терапии, ремиссии не удается достичь значительной части пациентов, и постановка диагноза часто откладывается на несколько лет, особенно у женщин. Это подчеркивает необходимость совершенствования подходов к диагностике, прогнозированию и стратификации. В Казахстане данные о клиническом течении АС скудны, а микробиом полости рта эти пациенты ранее не изучались.

Данная диссертация устраняет этот пробел на двух уровнях. Во-первых, Айгерим провела подробное клиническое характеристика казахстанской когорты из 70 пациентов с АС из многопрофильного центра города Астаны Больница № 2 с использованием стандартизированных индексов (BASDAI, BASFI, BASMI и ASDAS), а также лабораторных маркеров воспаления. Эта работа показала, что задержка диагностики и продолжительность

заболевания связаны с повышенной активностью заболевания, плохой подвижностью позвоночника и низким качеством жизни. Ее работа также выявила более длительную продолжительность заболевания и наличие в анамнезе травм позвоночника как независимых предикторы анкилоза поясничного отдела позвоночника с помощью высокоточной прогностической модели (AUC 0,917). Второе, и самое важное, она исследовала микробиом полости рта пациентов с рентгенологическими исследованиями аксиальный спондилоартрит по сравнению со здоровой контрольной группой с использованием совместного секвенирования гена 16S рРНК с помощью стоматологической оценки состояния пародонта и профилирования циркулирующих цитокинов.

Насколько нам известно, результаты этого исследования микробиома являются первыми в своем роде в Казахстане и Центральная Азия. У пациентов был выявлен отчетливый микробный профиль полости рта с повышенным содержанием Actinomyces, Selenomonas и патогенных микроорганизмов пародонта, включая Porphyromonas gingivalis. Внутри группы пациентов обилие Porphyromonas и Saccharimonadaceae было связано с тяжестью сакроилеита и анкилоза и коррелирует с провоспалительными цитокинами, такими как IL-17F, IL-8, IL- 9 и IL-6, предполагая возможную связь между дисбактериозом полости рта и системным воспалением, вызванным Th17. Исследовательские модели машинного обучения также показали, что добавление микробов полости рта изменения в данных о цитокинах сыворотки улучшили прогноз анкилоза (площадь под кривой (AUC) колебалась от 0,80 до 0,84). Айгерим представила эти результаты с надлежащей осторожностью, четко признавая структуру поперечного сечения, скромный размер выборки и возможный искажающий эффект состояние пародонта, отражающее научную зрелость.

Цели, задачи и результаты диссертации логически взаимосвязаны. Дизайн исследования, размер выборки, методы исследования (включая секвенирование 16S рРНК, биоинформационный анализ микробов разнообразие и дифференциальная численность, а также многомерное статистическое моделирование) и статистические подходы соответствующие. Докторант вносила существенный личный вклад на каждом этапе работы: она набирала и клинически оценивала пациентов, собирала биологические образцы, координировал исследование на клинических и лабораторных площадках, участвовал в выделении ДНК и анализе микробиома, интерпретировал и записал данные. Координировал проект, который включал ревматологи, стоматологи, молекулярные биологи и биоинформатики требовали значительных организационных навыков, и она очень хорошо справлялась с этой ролью.

Полученные результаты способствуют пониманию патогенеза заболевания AS, привлекают внимание к связанной с полом
задержке диагностики и поддающимся модификации факторам риска структурного прогрессирования, а также выявляют заболевания полости рта микробные таксоны как биомаркеры-кандидаты, которые после валидации в более крупных когортах могут помочь пациентам стратификация и персонализированный мониторинг в ревматологии.

Результаты диссертации широко распространены. Айгерим является первым автором обзора литературы о современной эпидемиологии АС (Наука и здравоохранение, 2023), оригинальная статья о сексе, связанном с особенности течения AS у населения Казахстана (Наука и здравоохранение, 2024), тематический отчет о КАК и у братьев и сестер женского пола, иллюстрирующих диагностическую задержку у женщин (Итальянский медицинский журнал, 2024), и исследование, посвященное детерминантам спинномозгового анкилоза (Georgian Medical News, 2026). Она является соавтором исследования качества жизни и связанных с ним факторов у пациентов с АС (Травматология и Ортопедия Казахстана,

2025). Ее центральное исследование микробиома было опубликовано в журнале Frontiers in Medicine (2026), международном рецензируемом журнале Q1, где она является первым и автором-корреспондентом. Прохождение этой рукописи через тщательную экспертную оценку было важным достижением и продемонстрировало ее способность работать независимо на международном уровне.

На протяжении всего планирования, выполнения и анализа исследования Айгерим Сериковна Абуова показала себя способным, ответственным, мотивированным и независимым исследователем. Имея клинический опыт, она с готовностью использовала новые лабораторные и аналитические методы, от молекулярной микробиологии до компьютерного анализа данных секвенирования, и успешно завершила полный масштаб запланированных исследований. Она восприимчива к критическим отзывам, настойчива перед лицом трудностей и является надежным сотрудником. Результаты научно обоснованы и ценны для как фундаментальная наука, так и практическое здравоохранение. Диссертация подготовлена на должном научный уровень, а соответствующие публикации полностью соответствуют теме работы.

Исходя из вышеизложенного, я считаю, что диссертация Айгерим Сериковны Абуовой полностью соответствует требования к диссертациям, представляемым на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102-“Медицина” – и что она заслуживает присуждения степени PhD.

Жаннет Кунц, PhD

Ассоц.профессор кафедры биологических и биомедицинских наук
Назарбаев университета Медицинский факультет
Дата: 02.10.2026

подпись

С английского языка на русский
язык перевела Абуова Айгерим Сериковна

«4» ноября 2026 года. Я Сейфуллин Азамат Амантаевич, нотариус Акмолинской область г. Косшы (лицензия № 14010317 выданная Министерством юстиции Республики Казахстан от 22.07.2014 года). Комитетом по организации Министерства Юстиции Республики Казахстан, свидетельствую подлинность подписи переводчика АБУОВОЙ НАРГИЗ ЕЛИБЕКОВНЫ. Личность переводчика установлена, дееспособность и полномочия проверены.

Зарегистрировано в реестре за №308

Взыскано: согласно ст.536 НКРК и ст. 30-1 Закона РК «О нотариате»

Нотариус:

"4" November 2026. I, Seifullin Azamat Amantayevich, notary public in the Akmola region, city of Kosshy (license No. 14010317 issued by the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on 22.07.2014). By the Committee for Organization of the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan, I certify the authenticity of the signature of the translator ABUOVA NARGIZ ELIBEKOVNA. The identity of the translator has been established, and their legal capacity and authority have been verified.

Registered in the register under No. 308 Collected: in accordance with Article 536 of the Tax Code of the Republic of Kazakhstan and Article 30-1 of the Law of the Republic of Kazakhstan "On Notaries"

Notary:

ST99075252611041648 10C76994D

Нотариаттық іс-әрекеттің бірегей нөмірі / Уникальный номер нотариального действия