

ОТЗЫВ

зарубежного научного консультанта на диссертационную работу Сармыковой Махпал Кенжеевны на тему: «Разработка технологии изготовления биопрепарата на основе бактериофага и применение их для лечения мыта лошадей» представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D09101 - Ветеринарная медицина

Представленная диссертационная работа посвящена разработке технологии производства биологического препарата на основе бактериофага и научному обоснованию его применения для лечения мыта лошадей – остро протекающей высококонтагиозной бактериальной инфекции, возбудителем которой является *Streptococcus equi*.

Актуальность исследования определяется широкой распространенностью заболевания в коневодстве, его выраженной эпизоотологической значимостью и существенным экономическим ущербом. Дополнительную значимость теме придают ограничения на применение антимикробных препаратов в ветеринарной практике и необходимость внедрения альтернативных и дополняющих терапевтических подходов, в том числе на основе бактериофагов, обладающих высокой специфичностью к бактериальным возбудителям.

Цель исследования сформулирована четко и заключается в разработке технологии производства биопрепарата на основе бактериофага для терапии мыта лошадей. Поставленные задачи охватывают полный цикл исследования: от выделения литических бактериофагов, специфичных к *Streptococcus equi*, и изучения их свойств до разработки лабораторного образца препарата, оценки его качества, безопасности, терапевтической эффективности *in vivo* и подготовки нормативно-технической документации.

К основным научным и методологическим положениям диссертации относится комплексный подход, объединяющий микробиологические, фагологические, молекулярно-генетические и экспериментальные исследования *in vivo*. Работа основана на последовательной схеме: выделение и отбор перспективного фага, изучение его биологических свойств, разработка технологии получения препарата и оценка его основных характеристик.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые в Республике Казахстан выделены бактериофаги, активные против *Streptococcus equi*, и проведено их комплексное изучение. Установлено, что отобранный фаг относится к группе Siphoviridae, активен в отношении клинических штаммов *Streptococcus equi*, имеет геном размером 40 535 bp, GC-состав 41,2% и филогенетическое сходство 98% со *Streptococcus phage T9*. Показано отсутствие генов вирулентности и антибиотикорезистентности, что подтверждает его биологическую безопасность. Разработаны праймеры к гену hyaluronidase, определена температура отжига 57–59 °C, нуклеотидная последовательность депонирована в GenBank (OQ319049.1).

В работе обоснован выбор производственного фага: из 117 проб выделено 6 активных изолятов, из которых *Streptococcus equi* фаг №1 характеризовался высокой литической активностью. Изучены его биологические свойства, включая термостабильность и параметры взаимодействия в системе «фаг-бактерия». Разработана технологическая схема получения лабораторного образца биопрепарата «*Streptophagum equi*», включающая культивирование производственного штамма, получение и очистку фаголизата, розлив и фасовку препарата. Подтверждены его стерильность, активность, стабильность и соответствие основным показателям качества.

Безопасность препарата подтверждена в опытах *in vivo* на белых мышах: в течение 10 суток признаки токсичности не выявлены. Установлена стабильность препарата при хранении при +2...+8 °С в течение 24 месяцев. На основании результатов исследований *in vivo* определен эффективный терапевтический режим применения фагопрепарата у лошадей. В сравнительных испытаниях с антибиотикотерапией фагопрепарат обеспечивал более раннюю нормализацию температуры, более быстрое снижение местных воспалительных изменений и более раннее прекращение выделения *Streptococcus equi*.

Практическая значимость работы заключается в разработке отечественного фагового биопрепарата «*Streptophagum equi*», подготовке нормативно-технической документации, в том числе стандарта организации 405-1919-04 МК-143-2023, а также в представленных сведениях о государственной регистрации препарата в качестве ветеринарного лекарственного средства (регистрационное удостоверение № РК-ВП-4-5745-25).

Личный вклад докторанта в выполнение исследования является значительным. Автором самостоятельно проведены отбор и обработка биоматериала, выделение и селекция бактериофагов, изучение их биологических свойств, разработка технологии получения препарата, оценка его качества, безопасности, стабильности и терапевтической эффективности *in vivo*. Докторант участвовала в интерпретации результатов, подготовке публикаций и оформлении нормативно-технической документации.

Объем исследования является достаточным для решения поставленных задач. Диссертация изложена на 156 страницах, включает 17 таблиц, 30 рисунков, список литературы из 160 источников и приложения.

Работа отличается структурной и содержательной целостностью: материал изложен логично, разделы взаимосвязаны, выводы и практические рекомендации обоснованы.

В ходе выполнения диссертации докторант освоила современные методы исследования и проявила себя как сформировавшийся исследователь, отличающийся ответственностью, аккуратностью и умением анализировать полученные результаты.

Результаты исследования апробированы на международных научно-практических конференциях и представлены в публикациях, включая работы с указанными DOI. Материалы диссертации отражают системную и последовательную научно-практическую работу автора по разработке и внедрению фаготерапевтического подхода.

Учитывая изложенное, считаю, что диссертационная работа Сармыковой Махпал Кенжеевны «Разработка технологии изготовления биопрепарата на основе бактериофага и применение их для лечения мыта лошадей», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D09101 – «Ветеринарная медицина», соответствует установленным требованиям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Зарубежный научный консультант: Андрей Геннадьевич Шестаков

Должность, организация: доцент кафедры «Микробиологии, вирусологии, эпизоотологии и ветеринарно-санитарной экспертизы»,

ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ.

Страна: Россия

Дата: «26» декабря 2025 г.

Подпись: _____

М.П.

Подпись <u>Шестакова А.Г.</u> заверяю:
Ф.И.О. <u>Шестаков Андрей Геннадьевич</u>
Ученый секретарь Ученого совета <u>М.А. Шестаков</u>
<u>26.12</u> 20 <u>25</u>



ШІКІР

Шетелдік ғылыми консультанттың Сармыкова Махпал Кенжеевна «Бактериофагқа негізделген биологиялық препараттың технологиясын жасау және оны жылқы сақауын емдеуге қолдану» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

8D09101 – «Ветеринария» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған.

Ұсынылып отырған диссертациялық жұмыс бактериофаг негізіндегі биологиялық препаратты өндіру технологиясын әзірлеуге және оны жылқының сақауын емдеуге қолданудың ғылыми негіздемесіне арналған. Сақау – қоздырғышы *Streptococcus equi* болатын, жедел өтетін, өте жұқпалы бактериялық инфекция.

Зерттеудің өзектілігі бұл аурудың жылқы шаруашылығында кең таралуымен, эпизоотологиялық маңыздылығымен және айтарлықтай экономикалық шығын келтіруімен айқындалады. Сонымен қатар ветеринариялық тәжірибеде микробқа қарсы препараттарды қолдануға қойылатын шектеулер және балама, соның ішінде бактериофагтарға негізделген терапиялық тәсілдерді енгізу қажеттілігі бұл тақырыптың маңызын арттыра түседі.

Зерттеудің мақсаты нақты тұжырымдалған: жылқының сақауын емдеуге арналған бактериофаг негізіндегі биопрепаратты өндіру технологиясын әзірлеу. Қойылған міндеттер зерттеудің толық циклін қамтиды: *Streptococcus equi*-ге спецификалық литикалық бактериофагтарды бөліп алудан бастап, олардың қасиеттерін зерттеу, зертханалық үлгіні әзірлеу, сапасын, қауіпсіздігін, *in vivo* жағдайында терапиялық тиімділігін бағалау және нормативтік-техникалық құжаттаманы дайындауға дейін.

Диссертацияның негізгі ғылыми-әдіснамалық тұстары микробиологиялық, фагологиялық, молекулалық-генетикалық және *in vivo* эксперименттік зерттеулерді біріктіретін кешенді тәсілге негізделген. Жұмыс кезең-кезеңімен орындалған: перспективалы фагты бөліп алу және іріктеу, оның биологиялық қасиеттерін зерттеу, препарат алу технологиясын әзірлеу және негізгі сипаттамаларын бағалау.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы мынада: Қазақстан Республикасында алғаш рет *Streptococcus equi*-ге қарсы белсенді бактериофагтар бөлініп алынып, жан-жақты зерттелген. Таңдалған фагтың *Siphoviridae* тобына жататыны, клиникалық штамдарға қарсы белсенді екені анықталған. Оның геном көлемі 40 535 bp (нуклеотидтік жұп), GC-құрамы 41,2%, ал филогенетикалық ұқсастығы (генетикалық туыстық деңгейі) *Streptococcus phage T9*-бен 98% екені көрсетілген. Вируленттік (уыттылығы) және антибиотикке төзімділік гендерінің болмауы оның биологиялық қауіпсіздігін дәлелдейді. *Hyaluronidase* геніне праймерлер әзірленіп, отжиг температурасы 57–59 °C ретінде анықталған, нуклеотидтік тізбек GenBank базасына (OQ319049.1) енгізілген.

Жұмыста өндірістік фагты таңдау ғылыми тұрғыдан негізделген: 117 сынамадан 6 белсенді изолят бөлініп алынып, олардың ішінен №1 Streptococcus equi фагы жоғары литикалық белсенділігімен ерекшеленген. Оның биологиялық қасиеттері, соның ішінде термотұрақтылығы және «фаг-бактерия» жүйесіндегі өзара әрекеттесу параметрлері зерттелген.

«Streptophagum equi» атты биопрепараттың зертханалық үлгісін алу технологиялық сұлбасы әзірленген. Бұл сұлба өндірістік штамды өсіруді, фаголизатты (бактерияларды ыдырату нәтижесінде алынатын сұйықтық) алу және тазалауды, препаратты құю және қаптауды қамтиды. Препараттың стерильдігі, белсенділігі, тұрақтылығы және негізгі сапа көрсеткіштеріне сәйкестігі дәлелденген.

Препараттың қауіпсіздігі ақ тышқандарға жүргізілген in vivo тәжірибелерде расталған: 10 тәулік ішінде қауіпті белгілер анықталмаған. Препараттың +2...+8 °C температурада 24 ай бойы тұрақты сақталатыны белгіленген. Зерттеу нәтижелері негізінде жылқыларға арналған тиімді терапиялық қолдану режимі анықталған. Антибиотиктермен салыстырмалы сынақтарда фагопрепарат дене температурасының ертерек қалыпқа келуін, жергілікті қабыну белгілерінің жылдам басылуын және Streptococcus equi бөлінуінің тезірек тоқтауын қамтамасыз еткені көрсетілген.

Жұмыстың практикалық маңызы – отандық «Streptophagum equi» фагопрепаратының әзірленуі, нормативтік-техникалық құжаттаманың, соның ішінде 405-1919-04 МК-143-2023 ұйым стандартының дайындалуы, сондай-ақ препараттың ветеринариялық дәрілік зат ретінде мемлекеттік тіркелуі (тіркеу куәлігі № РК-ВП-4-5745-25).

Докторанттың жеке үлесі елеулі. Автор биоматериалды іріктеу мен өңдеуді, бактериофагтарды бөліп алу мен селекциялауды, олардың биологиялық қасиеттерін зерттеуді, препарат алу технологиясын әзірлеуді, оның сапасын, қауіпсіздігін, тұрақтылығын және in vivo терапиялық тиімділігін бағалауды дербес жүргізген. Нәтижелерді талдауға, жарияланымдар дайындауға және нормативтік құжаттарды рәсімдеуге қатысқан.

Зерттеу көлемі қойылған міндеттерді шешуге жеткілікті. Диссертация 156 беттен тұрады, 17 кесте, 30 сурет, 160 дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімі және қосымшаларды қамтиды.

Жұмыс құрылымы мен мазмұны жағынан тұтас: материал логикалық жүйемен берілген, бөлімдер өзара байланысты, қорытындылар мен практикалық ұсынымдар негізделген.

Диссертацияны орындау барысында докторант заманауи зерттеу әдістерін меңгеріп, жауапкершілігі жоғары, ұқыпты, алынған нәтижелерді талдай алатын қалыптасқан зерттеуші ретінде көрінді.

Зерттеу нәтижелері халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда апробациядан өтіп, DOI көрсетілген жарияланымдарда көрініс тапқан. Диссертация материалдары автордың фаготерапиялық тәсілді

әзірлеу және енгізу бағытындағы жүйелі ғылыми-практикалық жұмысын көрсетеді.

Жоғарыда баяндалғандарды ескере отырып, Сармыкова Махпал Кенжеевнаның «Бактериофагқа негізделген биологиялық препараттың технологиясын жасау және оны жылқы сақауын емдеуге қолдану» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы 8D09101 – «Ветеринария» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу талаптарына толық сәйкес келеді, ал оның авторы аталған ғылыми дәрежеге лайық деп санаймын.

Шетелдік ғылыми консультант:

Андрей Геннадьевич Шестаков

Лауазымы, ұйымы:

«Микробиология, вирусология, эпизоотология және ветеринариялық-санитариялық сараптама» кафедрасының доценті,

РФ БҒМ «Ульянов мемлекеттік аграрлық университеті» ФМББЖОО

Ел: Ресей

Күні: «26» желтоқсан 2025 ж.

Қолы: _____



М.О.

*Мөртабан: [Қолы:
ғылыми хатшысы]*

Шестаков А.Г. куәландырамын Ғылыми кеңестің

*Мөр: [Ресей Федерациясының ауыл шаруашылығы министрлігі, Жоғары білім беретін
федералдық мемлекеттік бюджеттік білім беру ұйымы, Таулы Алтай мемлекеттік
университеті (ТАМУ) НМТМ 1020400754716]*