

## GENERAL REVIEW

prepared by Prof. Dr. Aynur Gül Karahan Çakmakçı as the official reviewer  
for the dissertation work of Massirbayeva Aigerim Duisengaliyeva on the theme  
«Development of the Technology for a Unique Domestic Drug Against Human Intestinal  
Infection», submitted for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty  
«8D05105 – Biotechnology»

**Relevance of the Study.** This dissertation addresses a pressing issue in public health: the growing incidence of intestinal infections and the increasing global concern over antimicrobial resistance due to the excessive use of antibiotics. The research focuses on the development of a domestically produced probiotic formulation—AS Probionorm—as a safer and more sustainable alternative to conventional antimicrobial therapies.

The topic is particularly relevant in Kazakhstan, where the lack of locally manufactured probiotics leads to reliance on imported products and limits the country's pharmaceutical independence. By exploring the therapeutic potential of selected probiotic strains and optimizing their cultivation and lyophilization, the study aims to provide a scientifically validated, cost-effective, and clinically safe alternative for the prevention and management of intestinal infections.

Furthermore, the work contributes to the broader goals of reducing antibiotic use, improving gut health, and expanding the application of biotechnological innovations in the healthcare sector. The dissertation fully reflects the significance and contemporary relevance of the subject matter, aligning with both global health priorities and local pharmaceutical development needs.

**Scientific Novelty.** The dissertation presents a series of novel contributions within the local context, including the development of a new probiotic formulation (AS-Probionorm), its manufacturing process, and validation through preclinical and early-phase clinical studies. The specific bacterial strains used, cultivation media, and optimized lyophilization protocols offer a unique technological innovation. Though probiotic therapy is well established globally, this is the first such product developed and clinically tested within Kazakhstan.

**Practical Significance.** This study has practical value, providing the groundwork for a scalable and domestically-produced probiotics that could reduce dependence on imports. Preclinical and Phase I clinical results support its safety and tolerability, suggesting that AS-Probionorm may become a viable treatment for intestinal infections pending further clinical validation. The approach also supports national health security and pharmaceutical self-sufficiency.

**Structural Organization of the Work.** The dissertation is structured in a coherent and logical manner, reflecting the stages of scientific investigation and development. It begins with an introduction and includes five main chapters, followed by a conclusion, a list of references, and appendices. The research objectives and tasks are defined and appropriately addressed throughout the chapters.

A comprehensive review of relevant scientific and technical literature has been conducted to support the formulation of the research problem. Modern experimental methods—such as microbiological screening, strain identification, lyophilization techniques, and basic preclinical safety assessments—have been employed to address the stated goals. The structure of the work reflects the stepwise progression from strain selection to preliminary clinical evaluation of a probiotic formulation based on local lactic acid bacteria.

Each chapter contributes meaningfully to the overall objective of the study, and the findings are presented in a systematic and technically sound manner. The logical flow of the content and the consistency between aims, methodology, results, and conclusions support the internal coherence of the work. The dissertation demonstrates a satisfactory level of scientific organization and documentation appropriate to a doctoral study. All sections and structure of the dissertation are interconnected in full coherence and are competently organized in accordance with the logic of scientific research.

According to the results of the study, 12 scientific papers were published. Of these, 4 articles were published in journals indexed in the Scopus and Web of Science databases. In particular, articles in Pharmacy and Technology journals (56th percentile). In addition, 6 articles were published in journals recommended by the Committee for Quality Assurance in Science and Higher Education of Kazakhstan. The results of the study were also widely presented at international scientific and practical conferences. After a comprehensive assessment of the dissertation, I would like to highlight the technology of production of the probiotic drug, the scientific contribution of the drug to the treatment of human intestinal infections, in particular, to the conduct of therapeutic studies using probiotics. The dissertation is well-structured, methodologically sound, provides an idea of the successful treatment of people with dysbacteriosis in clinical stages, and the practical benefits of using the drug.

The author of the dissertation, A.D. Massirbayeva, in the process of mastering theoretical courses and completing dissertation research, showed herself to be an erudite scientist, hardworking and capable experimenter, capable of deeply analyzing and correctly interpreting the results obtained.

Based on additional observations, there is limited evidence in the submitted materials to definitively assess the candidate's individual level of technical skill or autonomy in conducting complex experimental procedures. Therefore, while the dissertation demonstrates that the

candidate participated in a substantial research project, her academic strengths and research competencies should be interpreted within the context of a team-based effort.

#### Observed Limitations and Issues.

- The clinical trial phase is limited to a small cohort (n=20), which restricts definitive conclusions about the therapeutic effect.
- All articles are published in a single moderate-impact journal, which may limit international visibility.
- The candidate is not listed as first author in key publications, making her individual contributions less explicit.
- The novelty of the work is largely technical and local; similar probiotics exist globally.
- Some methodological sections in the dissertation are repetitive and could be streamlined.

**Conclusion.** After thorough evaluation, the dissertation is considered to fulfill the essential criteria for doctoral-level research. The candidate demonstrates sufficient involvement in the research process and readiness for academic work. Therefore, the dissertation is recommended for defense, subject to institutional approval.

#### Scientific Supervisor:

Süleyman Demirel University

Faculty of Engineering and Natural Sciences

Department of Food Engineering



Prof. Dr. Ayhan Gül Karahan Çakmakçı

Рецензент ретінде ресми түрде ұсынылған  
профессор, PhD докторы Айнур Гүл Карахан Чакмакчы тарапынан,  
Масирбаева Айгерим Дуйсенгалиевнаның  
**««Адамның ішек инфекциясына қарсы отандық бірегей дәрілік  
препаратының технологиясын әзірлеу» тақырыбындағы философия  
докторы (PhD) дәрежесін алу үшін дайындалған диссертациялық жұмысына**  
арналған,  
«8D05105 – Биотехнология» білім беру бағдарламасы бойынша

## ПІКІР

**Зерттеу өзектілігі.** Диссертациялық жұмыс қоғамдық денсаулық сақтау саласындағы өзекті мәселелердің біріне арналған: ішек инфекцияларының жиілеуі және антибиотиктерді шамадан тыс қолдануға байланысты антимикробтық төзімділіктің әлемдік деңгейде артуы. Зерттеу отандық өндірісте жасалған пробиотикалық препарат АС-ПРОБИОНОРМ қауіпсіз әрі тұрақты, антимикробтық терапияға балама ретінде әзірленуіне бағытталған. Бұл зерттеулер әсіресе Қазақстанда өзекті, өйткені пробиотиктердің жергілікті өндірісінің болмауы елдің фармацевтикалық тәуелсіздігін шектеп, импорттық өнімдерге тәуелділікке әкеледі. Таңдап алынған пробиотикалық штамдардың емдік әлеуетін зерттеу және олардың өсірілуі мен лиофилизациялау (мұздатылған күйде кептіру) әдістерін оңтайландыру арқылы, бұл жұмыс ғылыми негізделген, тиімді әрі клиникалық тұрғыда қауіпсіз дәрілік препарат әзірлеуге бағытталған- ішек инфекцияларын алдын алу және емдеу үшін қолданылады. Сонымен қатар, бұл жұмыс антибиотиктерді қолдануды азайту, ішек денсаулығын жақсарту және денсаулық сақтау саласындағы биотехнологиялық жаңалықтарды кеңінен қолдану сияқты кең ауқымды мақсаттарға үлес қосады. Диссертациялық жұмыс зерттеу тақырыбының өзектілігі мен маңыздылығын толық ашады және әлемдік денсаулық сақтау басымдықтарымен қатар, отандық фармацевтикалық дамудың қажеттіліктерімен үйлеседі.

**Ғылыми жаңалығы.** Диссертациялық жұмыс жергілікті бірқатар ғылыми жаңалықтарды ұсынады, соның ішінде жаңа пробиотикалық препарат (АС-ПРОБИОНОРМ), оны өндіру процесі және оны клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер арқылы расталды. Қолданылған бактерия штаммдары, қоректік орта және лиофилизациялау бойынша оңтайландырылған протоколдар ерекше технологиялық жаңалық болып табылады. Пробиотикалық терапия әлемде кеңінен танылғанымен, бұл Қазақстанда әзірленіп, клиникалық тұрғыда зерттелген алғашқы пробиотикалық дәрілік препарат.

**Практикалық маңыздылығы.** Бұл зерттеулер айтарлықтай практикалық мәнге ие: ол импорттық тәуелділікті азайта алатын, кеңінен өндірілуі мүмкін және отандық пробиотиктерді әзірлеуге негізін қалайды. Клиникаға дейінгі және 1-2 кезеңдері клиникалық зерттеулері «АС-

ПРОБИОНОРМ» препаратының қауіпсіздігі мен төзімділігін көрсетеді, бұл оны ішек инфекцияларына қарсы болашақта тиімді ем ретінде қолдануға мүмкіндік береді (қосымша клиникалық растаулар жүргізілгеннен кейін). Бұл тәсіл сондай-ақ денсаулық қауіпсіздігін және фармацевтикалық өзін-өзі қамтамасыз етуді қолдайды.

**Жұмысты құрылымдық ұйымдастыру.** Диссертация ғылыми ізденіспен даму кезеңдерін көрсететін үйлесімді және логикалық түрде құрылымдалған. Ол кіріспеден басталып, бес негізгі тараудан, одан кейін қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Зерттеудің мақсаттары мен міндеттері барлық тарауларда анықталған және тиісті түрде шешілген.

Зерттеу мәселесін тұжырымдауды қолдау үшін тиісті ғылыми-техникалық әдебиеттерге жан-жақты шолу жасалды. Қойылған мақсаттарды шешу үшін микробиологиялық скрининг, штаммдарды анықтау, лиофилизация әдістері және клиникаға дейінгі негізгі қауіпсіздікті бағалау сияқты заманауи тәжірибелік әдістер қолданылды. Жұмыстың құрылымы штамм таңдаудан жергілікті сүт қышқылы бактерияларына негізделген пробиотикалық рецептураны алдын ала клиникалық бағалауға дейінгі кезеңді ілгерілеуді көрсетеді.

Әрбір тарау зерттеудің жалпы мақсатына мәнді үлес қосады және нәтижелер жүйелі және техникалық негізделген түрде ұсынылған. Мазмұнның логикалық ағымы және мақсаттар, әдістеме, нәтижелер мен қорытындылар арасындағы сәйкестік жұмыстың ішкі үйлесімділігін қолдайды. Диссертация ғылыми ұйымдастырудың және докторантураға сәйкес құжаттаманың қанағаттанарлық деңгейін көрсетеді. Диссертацияның барлық бөлімдері мен құрылымы бір-бірімен толық үйлесімді байланыста және ғылыми зерттеу логикасына сәйкес сауатты ұйымдастырылған.

Зерттеу нәтижелері бойынша 12 ғылыми жұмыс жарияланды. Оның ішінде 4 мақала Scopus және Web of Science деректер қорында индекстелген журналдарда жарияланды. Атап айтқанда, Фармация және технология журналдарындағы мақалалар (56 пайыздық). Сонымен қатар, Қазақстанның ғылым және жоғары білім сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда 6 мақала жарияланды. Зерттеу нәтижелері халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда да кеңінен айтылды. Диссертацияға жан-жақты баға бергеннен кейін пробиотикалық препаратты өндіру технологиясын, препараттың адамның ішек инфекцияларын емдеудегі ғылыми үлесін, атап айтқанда пробиотиктерді қолдану арқылы терапевтік зерттеулер жүргізуді атап өткім келеді. Диссертация жақсы құрылымдалған, әдістемелік тұрғыдан негізделген, дисбактериозбен ауыратын адамдарды клиникалық кезеңдерде сәтті емдеу және препаратты қолданудың практикалық артықшылықтары туралы түсінік береді.

Диссертация авторы А.Д.Масирбаева теориялық курстарды меңгеру және диссертациялық зерттеуді аяқтау барысында өзін терең талдап, алынған нәтижелерді дұрыс түсіндіре алатын эрудитті ғалым, еңбекқор және қабілетті экспериментатор ретінде көрсетті.

Қосымша бақылауларға сүйене отырып, ұсынылған материалдарда үміткердің күрделі эксперименттік процедураларды жүргізудегі техникалық шеберлігінің жеке деңгейін немесе дербестігін түпкілікті бағалау үшін шектеулі дәлелдер бар. Демек, диссертация көрсеткендей, бұл докторант маңызды ғылыми жобаға қатысты, оның академиялық күштері мен зерттеулері командалық күш-жігер аясында түсіндірілуі керек. Бақыланатын шектеулер мен мәселелер.

Клиникалық сынақ кезеңі емдік әсер туралы түпкілікті қорытындыларды шектейтін шағын ( $n=20$ ) шектеледі.

Жұмыстың жаңалығы негізінен техникалық және жергілікті; ұқсас пробиотиктер дүние жүзінде бар.

Диссертациядағы кейбір әдістемелік бөлімдер қайталанады және оларды ретке келтіруге болады.

**Қорытынды.** Тиянақты бағалаудан кейін диссертация докторлық деңгейдегі зерттеулердің маңызды критерийлеріне сәйкес келеді деп санаймын. Докторанттың зерттеу процесіне жеткілікті түрде қатысуын және оқу жұмысына дайындығын көрсетеді. Сондықтан диссертация қорғауға ұсынылады.

Ғылыми жетекші

Сүлеймен Демирел Университеті

инженерлік жаратылыстану факультеті, тамақ инженерия кафедрасы

/қолы бар/ /мөрі бар/

профессор Айнур Гул Карахан Чакмакчы