

**«8D05110 – Вирусология» білім беру бағдарламасы PhD докторанты Абай Жандостын  
«Ірі қара малдың туберкулезіне қарсы векторлық вакцина жасау технологиясын  
әзірлеу» тақырыбы бойынша диссертациялық жұмысына ғылыми жетекшісінің**

**ШКІРІ**

Ірі қара туберкулезі (ІҚМ) бүкіл әлемде, әсіресе мал шаруашылығы кең таралған аймақтарда *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) қоздыратын жаһандық қоғамдық денсаулық сақтау саласы мен ауыл шаруашылығына негізгі және басты зооноздық қауіп болып қала береді. Аталмыш індеттің әлеуметтік-экономикалық салдары мал өнімділігіне, сауда және экономика саласына сонымен қатар денсаулық сақтау жүйесіне әсерін тигізеді.

ІҚМ туберкулезімен күресу үшін «One Health» сияқты бастамалар арқылы жануарлар мен адам денсаулығы аспектілерін қарастырып, қамтитын бірлескен, көп секторлы тәсілдер қажет.

Қазіргі таңда, *M. bovis* вакцинациясының тиімділігіне қатысты елеулі айырмашылықтарға қарамастан, ІҚМ және адамдар арасында туберкулез індетінің алдын алу мақсатта қолданылатын БЦЖ вакцинасы әлі күнге дейін аталмыш індеттің таралуы мен алдын алудағы профилактикалық маңыздылыққа ие жалғыз коммерциялық қол жетімді вакцина үміткері болып табылады. Дегенімен, соңғы жылдары БЦЖ вакцинасын қолдануға қатысты көптеген шағымдардың барын жасыруда мүмкін емес, оларға төмен иммуногенділік, көптеген аллергиялық зерттеулер нәтижесінде иммунизацияланған жануарларда аллергиялық реакциялардың пайда болуы, сонымен қатар ауру немесе ауырып жазылған және вакцина егілген малдардың дифференциациясының қиындығы жатады.

ІҚМ туберкулезіне қарсы қауіпсіз және тиімді вакцина технологиясын жасау әлі күнге дейін бұл індетпен күрестің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Вакцина қара мал арасында аурудың алдын алуға ықпалын тигізіп, аталмыш індеттің адамдарға және басқа жануарлар арасында таралуын азайтады.

Заманауи ғылымның перспективті жаңа бағыттарының бірі туберкулездің алдын алуға арналған туберкулез қоздырушысының қорғаныш антигендерін тасымалдайтын тиімді және қауіпсіз векторлық вакцина жасау яғни, бұл бағыттағы тиімді жолдардың бірі аттенуирленген вирустардың гендерін микобактериялық антигендерді жануарлар организміне экспрессиялау үшін вектор ретінде пайдалану болып табылады.

Қазіргі таңда құрамында РНҚ бар вирустармен генетикалық манипуляцияларды жүргізуге мүмкіндік беретін кері генетикалық әдістерді пайдаланудың дамуына байланысты модификацияланған тұмау вирусын бөгде амин қышқылдарының тізбектерін жеткізу үшін вектор ретінде пайдаланудың бірегей мүмкіндігі пайда болды.



Тұмау вирусының қоздырушысынан вектор құрастыру кезінде генетикалық манипуляцияның ең перспективті ақуызының бірі тұмау вирусының құрылымдық емес NS1 ақуызы болып табылады. Себебі, бұл ақуыздың кез келген модификациясы ақуыз деңгейінде вириондар құрылымының бұзылуына әкелмейді, реципиент жасушаларда мол синтезделеді және табиғи тұмау инфекциясы кезінде Т-жасушалар мен антиденелердің реакциясын тудырады және NS1 генінің жойылуы немесе қысқаруы әлсіреген вирус фенотипінің қалыптасуына әкеледі.

Осы бағытта жүргізілген көптеген ғылыми еңбектерді атап өтуге болады, оларға Sereinig S., т.б. еңбектерінде рекомбинантты тұмау вирусының NS гені *M. tuberculosis*-тен алынған 6 қДа ерте секреторлық антиген мақсатты ақуызы (ESAT-6) экспрессиялау үшін құрастырылды. М.А. Стукова және т.б., *M. tuberculosis* ESAT-6 ақуыздарын экспрессиялайтын бірнеше тұмаудың А типінен әлсіретілген рекомбинантты векторларын жасады. М.А. Сергееваның және т.б., зерттеулерінде TB10.4 және HspX антигендері бар шырышты қабықтың тұмауының векторлық вакцинасы тышқандар мен теңіз шошқаларындағы зерттеу нәтижелері туберкулездің алдын алуға болатындығын көрсетті. Н.В. Заболотных және т.б. зерттеулерінен, ESAT-6 антигенін экспрессиялайтын тұмау векторларын кешенді терапияда қолдану оның нәтижелерінің айтарлықтай жақсаруына әкеледі, бұл өкпе тінінің микобактериялардан жоғарырақ тазартылуынан көрінеді. Яғни, *M. tuberculosis* гендерінің кірістірулері бар тұмау вирустарының рекомбинантты штаммдарын жасау кеңінен қолданылатын әдіс болып табылады.

Осы орайда докторант Ж.С. Абайдың ғылыми жұмысы қазіргі таңда вирусология бағытында жүргізілген теориялық және практикалық маңызы бар тұмау вирусының NS векторы негізінде ІҚМ туберкулезіне қарсы векторлық вакцина технологиясын жасауға негізделген. Алынған нәтижелер ветеринария, микробиология және вирусология саласындағы ғылым дамуының әлемдік тенденцияларына сәйкес келеді, сонымен қатар, үлкен теориялық және практикалық мәнге ие және зерттеу тұрғысынан келешегі зор ІҚМ туберкулезімен күресу құралдарын құрудың теориялық негіздері бар ғылыми жұмыс болып табылады.

Кешенді жүргізілген зерттеулер нәтижесінде кері генетика әдісін пайдалана отырып, *M. bovis* протективті ақуыздарын экспрессиялайтын рекомбинантты тұмау векторлары құрастырылды. Штаммдардың құрамы тұмаудың A/PR/8/34(H1N1) штаммы (PB2, PB1, PA, NP және химерикалық NS1 гендері) және A/Астана/6/05 штаммы (беткі антигендер HA, NA және M гендері) гендерінен тұрады.

Перспективті вакцинаға үміткерлерді таңдау мақсатында зертханалық жануарларда құрастырылған тұмау векторларының қауіпсіздігін, иммуногендігін және протективтілігін



анықтау мақсатта зерттеулер жүргізілді, нәтижесінде ірі қара малға арналған туберкулезге қарсы вакцина үміткерлерінің үлгілері таңдалды: ESAT-6 және TB10.4 иммунодоминантты ақуыздарын кодтайтын тұмау векторы + Montanide Gel адьювантымен (көлемі - 1,0 мл, енгізу әдісі - тері астына); ESAT-6 және TB10.4 иммунодоминантты ақуыздарын кодтайтын тұмау векторы (көлемі – 1,0 мл, енгізу жолы – тері астына). Вакцинаға үміткерлердің таңдалған үлгілері вакцинаны әзірлеу бойынша одан әрі зерттеулер үшін пайдаланылды.

Тұмау векторы негізінде туберкулезге қарсы векторлық вакцинаны өндіру технологиясы әзірленді. Тауық эмбриондарында рекомбинантты штаммдарды өсіру шарттары оңтайландырылды: вирустық инфекция дозасы – 1000-10000 EID<sub>50</sub>; тауық эмбриондарының жасы – 10 күндік; инкубациялық температура – 37°C; инкубация ұзақтығы – 48 сағат. Рекомбинантты штаммдардың биомассасының инфекциялық белсенділігі 8,87+0,22 lgEID<sub>50</sub>/мл құрады. Вакцинаны тұрақтандыратын орта таңдалды және олардың сапасын бақылау нәтижелеріне сәйкес стерильді және зертханалық жануарлар үшін қауіпсіз ІҚМ туберкулезіне қарсы векторлық вакцинаның тәжірибелік сериясы дайындалды.

Алынған векторлық вакцинаның ІҚМ егудің оңтайлы әдісі таңдалынды. Нәтижесінде ІҚМ тері ішіне енгізу арқылы 2 мл/ lg 6,25 EID<sub>50</sub>/мл көлемінде 21 күн аралықпен екі реттік вакцинация таңдалды. Бұл иммундау режимі егілген бұзауларда 12 ай бойы (бақылау кезеңі) қарқынды иммунитетті қамтамасыз етті.

Вакцина өндірісі бойынша нормативтік-техникалық құжаттама әзірленді, оған мыналар кіреді: Ірі қара мал туберкулезіне қарсы векторлық вакцинаны өндіру және бақылау жөніндегі нұсқаулық; ҰС 405-1919-04 ГП-146-2023 «Ірі қара мал туберкулезіне қарсы векторлық вакцина»; «Ірі қара мал туберкулезіне қарсы векторлық вакцина» препаратын қолдану жөніндегі нұсқаулық.

ҚР ДСМ БҚПҒЗИ бас директорының № 468-Ө (08.12.2022 ж.) бұйрығына сәйкес ІҚМ туберкулезіне қарсы векторлық вакцинаның қауіпсіздігіне, иммуногенділігіне және физикалық-биологиялық көрсеткіштеріне мекемеішілік комиссиялық сынақтар жүргізілді. Сынақтар нәтижесі векторлық вакцина ҰС 405-1919-04 ГП-146–2023 көрсетілген барлық талаптарға сәйкес келетінін және зиянсыз және иммуногенді екенін көрсетті.

Диссертациялық материалдар негізінде он ғылыми жұмыс жарияланды, диссертациялық жұмыстың негізгі нәтижелері Қазақстан Республикасы Білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған «Eurasian Journal of Applied Biotechnology» журналында жарияланды (Астана, 2023 ж.); «Беларусь Ұлттық ғылым академиясының Жаршысы» (Беларусь, 2023), «Қырғыз Университеттерінің Жаршысы» (Қырғызстан, 2022) рецензияланған журналдарында; Web of Science (Q1) және SCOPUS дерекқорына (82%) енгізілген «Vaccines» журналында (Швейцария, 2023 ж.), рецензияланатын «Journal of



Genetic Engineering and Biotechnology» (Египет, 2023) журналында Web of Science дерекқоры (Q3) және SCOPUS (44%). Алынған диссертациялық жұмыстың кейбір нәтижелері пайдалы модельге 2 патентпен қорғалған.

Қорғауға ұсынылған жұмыстың ғылыми деңгейі осы бағытта жүргізілетін халықаралық зерттеу стандарттарына сай келеді. Нақты және дұрыс таңдалған вирусологиялық және молекулярлық биологиялық әдістер арқылы векторлық вакцина алу технологиясы әзірленіп, тәжірибелік вакцина сериясының биологиялық және физика-химиялық көрсеткіштеріне баға берілді.

Жалпы ғылыми жұмыстың мақсаты мен міндеттері дұрыс айқындалған. Таңдалған зерттеу әдістері толыққанды және алынған нәтижелер өзара зерттеу нысанымен және мақсатымен қисынды байланысқан. Диссертациялық жұмыс теориялық және практикалық маңызы бар аяқталған толыққанды зерттеу жұмысы болып табылады. Барлық тәжірибелер тиісті әдістерді қолдану арқылы дұрыс ұйымдастырылған. Жұмыс мазмұны жеткілікті мөлшерде ғылыми мақалаларда жарияланған.

Жалпы айтқанда, докторант Ж.С. Абайдың «Ірі қара малдың туберкулезіне қарсы вакцина жасау технологиясын әзірлеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысын қорғауға ұсынуға болады деп ойлаймын.

**Ғылыми кеңесші,  
биология ғылымының  
докторы, профессор**



**Закарья К.**

