

“Утверждаю”  
ВРИО ректора ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
аграрный университет»  
доктор биологических наук, профессор  
О.Г. Лоретц  
ноября 2017 г.



## ОТЗЫВ

ведущего учреждения ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет» на диссертацию Кочетовой Оксаны Валерьевны на тему «*Морфология гисто-гематических барьеров при экспериментальном и спонтанном хламидиозе животных в системе «мать-плод»*» представленную к публичной защите в диссертационный совет Д 220.034.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных

### **Актуальность темы диссертации.**

Актуальность темы представленной к защите работы определяется тем, что изучаемое автором заболевание – хламидиоз относится к числу широко распространенных антропоозоонозных инфекций. Хламидии имеют широкий спектр естественных хозяев – основные из них: птицы, млекопитающие и человек. Возбудитель вызывает у людей и животных практически одинаковую патологию, поражая различные органы и системы организма. Более того, существует перекрестное заражение между многими видами животных и человека. Инфекции у животных, вызванные хламидиями, могут протекать остро, подостро, а также иметь хроническое течение или проявляться в виде спорадических случаев. Из множества факторов, способных предотвратить хламидиоз, на первое место непременно нужно поставить сопротивляемость макроорганизма, которая во многом зависит от устойчивости его гисто-гематических барьеров, то есть от состояния их селективной проницаемости. Благодаря наличию проницаемости гисто-гематические барьеры, с одной стороны, защищают непосредственно внутреннюю среду от проникновения в нее ненужных и вредных для жизнедеятельности клетки веществ, а с другой стороны, регулируют приток веществ, необходимых для жизнедеятельности тканей и способствуют освобождению их от шлаков. Следует особо подчеркнуть, что на сегодняшний день слабо изучены вопросы, касающиеся проникновения различных антигенов через гисто-гематические барьеры. Однако морфофункциональное состояние этих механизмов иммунитета при хламидиозе крупного рогатого скота исследовано недостаточно, а между тем расширение наших знаний в этом вопросе позволило бы объяснить некоторые неясные стороны патогенеза инфекционного процесса, потому что меры борьбы с тем или иным заболеванием должны базироваться на

патогенетической основе, то необходимо четко представлять все детали механизма взаимосвязи макро- и микроорганизма на всех этапах: от момента проникновения возбудителя до его элиминации. Полная расшифровка патогенеза заболевания возможна только на базе углубленного изучения морфофункционального состояния системы «мать-плацента-плод». В свете сказанного, исследования автора, посвященные изучению морфологии плацентарного, гемато-энцефалического, гемато-тестикулярного, аэро-гематического и ряда других барьеров у животных при хламидиозе, являются актуальными. Особое внимание заслуживают сведения, полученные автором, о нарушении плацентарного барьера и проникновении хламидий через этот барьер с последующим развитием инфекционного процесса, как в материнском организме, так и в организме плода.

Исследования проведены в рамках программы «Разработка комплекса мероприятий по диагностике, профилактике и лечению инфекционных, инвазионных и незаразных болезней животных», № государственной регистрации 01960013289; на кафедре зоотехнии ФКОУ ВО Пермский институт ФСИН России и на базе хозяйств Пермского края и Тюменской области.

#### **Научная новизна исследований.**

Научная новизна диссертационной работы Кочетовой О.В. заключается в том, что диссертантом установлены основные закономерности развития изменений гисто-гематических барьеров у коров, телят, а также лабораторных животных при спонтанном и экспериментальном хламидиозе.

Соискателем впервые осуществлено изучение морфологических и ультраструктурных изменений органов животных при экспериментальном и спонтанном хламидиозе в системе «мать - плацента - плод» в условиях Пермского края, Тюменской области с подтверждением диагноза иммуногистохимическими и микробиологическими исследованиями. Выявлены специфические изменения органов на разных стадиях развития инфекции с учетом возрастного контингента животных, а также при спонтанном и экспериментальном заражении. Определены на основе оценки морфологических и ультраструктурных изменений органов и тканей критерии дифференциальной диагностики хламидиоза животных и установлены закономерности изменений структурно функциональных барьеров при экспериментальном и спонтанном заболевании животных. Доказано, что морфологические изменения в органах по степени выраженности коррелируют с выявлением возбудителя на уровне сосудистой стенки и в паренхиматозных элементах, позволяющие установить степень выраженности сосудистого, тканевого и клеточного ответа барьеров организма на наличие возбудителя.

Работа ценна тем, что соискателем впервые изучен патологический процесс при спонтанной и экспериментальной хламидийной инфекции на разных стадиях своего развития.

Новизна научных исследований подтверждена патентом РФ на изобретения ( №2490634, опубликовано 20.08.2013, бюллетень №23 – 7с.).

### **Научная и практическая значимость.**

Выполненные исследования и полученные результаты, объективно характеризуют проницаемость тканей гистогематических барьеров организма животных для возбудителя хламидиоза. Оригинальные научные данные о структурных изменениях в тканях и органах, контактирующих и не соприкасающихся с внешней средой значительно дополняют современную концепцию о системном подходе к интерпретации основных путей заражения и критериев диагностики болезни. Научная идея о первичности поражения стенки сосудов при любом пути заражения расширяет границы интерпретации механизмов персистенции возбудителя в организме. Практическая ценность работы определяется разработкой рекомендаций для ветеринарных специалистов и руководителей сельскохозяйственных предприятий «Профилактика хламидийной инфекции у крупного рогатого скота», утвержденных Управлением ветеринарии Тюменской области 25 июня 2016 г. Основные положения диссертации используются в учебной работе ряда профильных ВУЗов и в практической деятельности ветеринарной службы учреждений ФСИН России, в хозяйствах Тюменской области. Создана коллекция гистологических и макроскопических препаратов по хламидиозу коров и крыс для обучения студентов по специальности зооинженер-кинолог и ФПК ветеринарных специалистов системы ФСИН России.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и заключений, сформулированных в диссертации.**

Исследование проведено методически правильно, на большом поголовье лабораторных и сельскохозяйственных животных (коровы и их плоды, телята, разнополые крысы, их плоды и детеныши). Использованы серологические, математические, клинические, патологоанатомические, гистологические, морфометрические методы исследования, а также электронно-микроскопические, иммуногистохимические анализы, выполненные на высокотехнологичном оборудовании. Научные положения, выводы и практические предложения логически вытекают из результатов проведенных исследований и обоснованы. Достоверность приведенных в диссертации данных не вызывает сомнений, так как они получены в экспериментальных условиях. Цифровой материал обработан статистически.

Выводы полностью вытекают из результатов исследования, убедительны и в полной мере отражают материалы исследований.

### **Теоретическая значимость работы и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.**

Результаты и выводы диссертации рекомендуется использовать в практической работе ветеринарных врачей в животноводческих хозяйствах по диагностике хламидиоза.

Рекомендуется в учебной работе профильных ВУЗов применять основные положения диссертационной работы при чтении лекций, проведении занятий по инфекционным болезням и патологической анатомии. Пермскому институту ФСИН России продолжить соответствующие исследования по углублению изучения некоторых вопросов патогенеза животных и уточнению механизма проницаемости гисто-гематических барьеров при хламидиозе животных.

**Апробация, внедрение и публикация основных положений результатов исследований.** Основные материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на международных и всероссийских научно-практических конференциях. Соискателем опубликовано 38 научных работ, в том числе 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также получен 1 патент РФ на изобретение. По результатам диссертации изданы монография и учебное пособие.

*Личный вклад автора* не вызывает сомнений, состоит в выборе научного направления; постановке цели и задач исследований; определении объектов и методов изучения; проведении экспериментов; получении цифровых данных и их статистической обработке; интерпретации результатов исследований; формулировке выводов и практических рекомендаций, а также их апробации на научных конференциях.

### **Соответствие диссертации и автореферата к критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Автореферат объемом 2,5 условный печатный лист содержит основные разделы диссертации и раскрывает ее научные положения. Выводы и практические предложения, изложенные в автореферате и диссертации, идентичны. Диссертация и автореферат соответствуют критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Диссертационная работа отвечает требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности.**

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, а именно по пунктам:

5. Особенности кинических и патоморфологических проявлений, патогенез и семиотика инфекционных и инвазионных болезней животных, их значение для диагностики, дифференциальной диагностики и лечения.

9. Структура и функции клеток, тканей и органов животных, взаимосвязь функциональных структурных и гистохимических изменений в норме и патологии.

10. Морфологические критерии оценки, обеспечивающие производство высококачественных продуктов животного происхождения для питания людей и предупреждения заболеваний зооантропонозами.

### **Оценка объема, структуры и содержания работы.**

Диссертационная работа Кочетовой О.В. построена по традиционному плану и содержит все необходимые разделы. Диссертация изложена на 368 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения и выводы, список литературы и приложения. Список цитированной литературы включает 405 источников, из которых 123 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 283 фотографиями и 5 таблицами.

Во введении автором четко обозначена актуальность темы диссертации, в соответствии с которой сформулирована цель исследования и определены задачи, требующие своего решения для достижения поставленной цели. В этом же разделе показаны степень разработанности темы; научная новизна; теоретическая и практическая значимость работы; основные положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация результатов; объем и структура диссертации. В приложении представлены копии титульных листов документов, подтверждающих результаты отдельных этапов работы, их достоверность, научную новизну и практическую значимость.

В разделе «Обзор литературы» Кочетова О.В. подробно освещает биологические особенности хламидий и их основные виды. Детальное внимание диссертант уделяет клинико-эпизоотологическому проявлению хламидийной инфекции у животных и человека. Представлены данные этиологической структуры возбудителей хламидиоза животных, описаны патоморфологические особенности и диагностика заболевания. В заключение этого раздела приведено краткое резюме по обзору литературы. В нем автор справедливо указывает на то, что многие патологические процессы сопровождаются нарушением проницаемости различных барьеров, в этой связи ветеринарной науке и практике возникла настоятельная необходимость уточнения структурно-функциональных особенностей гистогематических

барьеров при хламидиозе животных, имеющих особенное значение в системе «мать-плод» и выяснении основных вопросов патогенеза болезни.

Детальный анализ излагаемого материала с обоснованием необходимости проведения настоящих исследований позволяют охарактеризовать диссертанта как квалифицированного специалиста в данной области изучения.

В главе «Собственные исследования» подробно описаны использованные оборудование и материалы, современные методы исследований. Представлены полученные результаты, которые свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне проведенных диссертантом исследований на сельскохозяйственных и лабораторных животных.

Результаты собственных исследований включают в себя подробное описание всех этапов научно-исследовательской работы и ее обсуждение. При выполнении диссертационной работы проведен анализ морфологических изменений в тканях последа при внутриутробной спонтанной хламидийной инфекции коров. Этот раздел работы иллюстрирован оригинальными рисунками хорошего качества. При анализе представленного материала автором доказан гематогенный путь распространения возбудителя в органах и тканях плода при несовершенном функционировании иммунного ответа на уровне плаценты и незрелого плода с внутриклеточной персистенцией хламидий.

В следующем разделе описаны изменения в органах абортированных и мертворожденных плодов при внутриутробной хламидийной инфекции. В подразделе 4.2. не представлено рисунков, так как исследование выполнялось на макропрепаратах. Здесь автор отмечает нарушение морфометрических показателей у плода, а именно: весо – ростового коэффициента. Указывается, что при спонтанной хламидийной инфекции вес плода, снижен. Этот факт позволил диссертанту сделать предположение о наличии внутриутробной гипотрофии, которая может быть обусловлена как прямым токсическим воздействием возбудителя, так и прогрессирующей хронической фетоплацентарной недостаточностью при повреждении фетоплацентарного барьера. Далее Кочетова О.В. подробно анализирует патоморфологическую структуру некоторых органов и тканей при внутриутробном хламидиозе. Автор приходит к выводу, что хламидиоз, как внутриутробная инфекция с хроническим характером течения и наличием нескольких путей передачи плоду, оказывает выраженное повреждающее действие на формирующиеся ткани с первичным вовлечением сосудистого русла органов и последующей гематогенной генерализацией процесса.

Раздел 4.3 является логическим продолжением и в нем описана патоморфологическая картина хламидийной инфекции у новорожденных телят, заразившихся внутриутробно. Патологический процесс в этой группе обследованных животных характеризовался развитием воспаления

продуктивного характера с полиморфно-клеточными инфильтратами в строме органов.

Разделы 4.4 и 4.5 посвящены изложению материалов исследований гистологической картины внутренних органов при экспериментальном хламидиозе у крыс и их потомства. Автор при анализе этого раздела работы делает акцент на то, что патологические процессы в органах плодов крыс обусловлены дистрофическим изменением паренхиматозных клеток и характерны для развития воспаления в стадии альтерации и начала экссудации.

Раздел 4.6 называется «Ультраструктурные изменения в организме самцов и самок крыс при экспериментальном заражении хламидиями». В этом разделе диссертант установленные гистологическим методом изменения в органах животных, детализировала на ультраструктурном уровне. Это позволило ей тонко проследить изменения органоидов специализированных клеток, интерстиция органов и стенок сосудов, обеспечивающих целостность гистиона, входящего в состав гистогематического барьера.

Раздел 4.7 освещает иммуногистохимическую характеристику некоторых органов крыс при экспериментальной хламидийной инфекции. Использование иммуногистохимического метода исследования диссертанту удалось проследить точки фиксации возбудителя в организме взрослой особи, плодовых тканях крыс и доказать, что при генерализованной хламидийной инфекции повреждаются самые защищенные органы вследствие недостаточности местных барьерных структур.

В разделе 4.8 описаны морфометрические показатели стенки артериальных сосудов различных органов у экспериментальных животных. Автор установила утолщение сосудистых стенок при хламидийной инфекции животных. Важным моментом патогенеза заболевания является то, что в первую очередь поражается эндотелиальный барьер интимы, затем медиа стенки сосуда.

В заключении диссертант проводит анализ полученных результатов и формулирует 7 выводов.

Автореферат диссертации отражает содержание самой диссертации и дает о ней достаточно полное представление.

В процессе рецензирования диссертации возникли замечания и вопросы, на которые хотелось бы получить от автора разъяснения в ходе публичной защиты:

1. Имеются ли отличия в механизме проницаемости гисто-гематических барьеров для хламидий при экспериментальном и спонтанном заражении животных?

2. Уточните какие специфические изменения в головном мозге спонтанно инфицированных животных обнаружены?

3. Назовите причины внутриутробной гибели плода?

4. Объясните механизм гибели митохондрий ?

### **Оценка объема, структуры и содержания работы.**

Диссертационная работа Кочетовой О.В. построена по традиционному плану и содержит все необходимые разделы. Диссертация изложена на 368 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения и выводы, список литературы и приложения. Список цитированной литературы включает 405 источников, из которых 123 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 283 фотографиями и 5 таблицами.

Во введении автором четко обозначена актуальность темы диссертации, в соответствии с которой сформулирована цель исследования и определены задачи, требующие своего решения для достижения поставленной цели. В этом же разделе показаны степень разработанности темы; научная новизна; теоретическая и практическая значимость работы; основные положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация результатов; объем и структура диссертации. В приложении представлены копии титульных листов документов, подтверждающих результаты отдельных этапов работы, их достоверность, научную новизну и практическую значимость.

В разделе «Обзор литературы» Кочетова О.В. подробно освещает биологические особенности хламидий и их основные виды. Детальное внимание диссертант уделяет клинико-эпизоотологическому проявлению хламидийной инфекции у животных и человека. Представлены данные этиологической структуры возбудителей хламидиоза животных, описаны патоморфологические особенности и диагностика заболевания. В заключение этого раздела приведено краткое резюме по обзору литературы. В нем автор справедливо указывает на то, что многие патологические процессы сопровождаются нарушением проницаемости различных барьеров, в этой связи ветеринарной науке и практике возникла настоятельная необходимость уточнения структурно-функциональных особенностей гистогематических барьеров при хламидиозе животных, имеющих особенное значение в системе «мать-плод» и выяснении основных вопросов патогенеза болезни.

Детальный анализ излагаемого материала с обоснованием необходимости проведения настоящих исследований позволяют охарактеризовать диссертанта как квалифицированного специалиста в данной области изучения.

В главе «Собственные исследования» подробно описаны использованные оборудование и материалы, современные методы исследований. Представлены полученные результаты, которые свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне проведенных диссертантом исследований на сельскохозяйственных и лабораторных животных.

Результаты собственных исследований включают в себя подробное описание всех этапов научно-исследовательской работы и ее обсуждение. При



выполнении диссертационной работы проведен анализ морфологических изменений в тканях последа при внутриутробной спонтанной хламидийной инфекции коров. Этот раздел работы иллюстрирован оригинальными рисунками хорошего качества. При анализе представленного материала автором доказан гематогенный путь распространения возбудителя в органах и тканях плода при несовершенном функционировании иммунного ответа на уровне плаценты и незрелого плода с внутриклеточной персистенцией хламидий.

В следующем разделе описаны изменения в органах абортированных и мертворожденных плодов при внутриутробной хламидийной инфекции. В подразделе 4.2. не представлено рисунков, так как исследование выполнялось на макропрепаратах. Здесь автор отмечает нарушение морфометрических показателей у плода, а именно: вес – ростового коэффициента. Указывается, что при спонтанной хламидийной инфекции вес плода, снижен. Этот факт позволил диссертанту сделать предположение о наличии внутриутробной гипотрофии, которая может быть обусловлена как прямым токсическим воздействием возбудителя, так и прогрессирующей хронической фетоплацентарной недостаточностью при повреждении фетоплацентарного барьера. Далее Кочетова О.В. подробно анализирует патоморфологическую структуру некоторых органов и тканей при внутриутробном хламидиозе. Автор приходит к выводу, что хламидиоз, как внутриутробная инфекция с хроническим характером течения и наличием нескольких путей передачи плоду, оказывает выраженное повреждающее действие на формирующиеся ткани с первичным вовлечением сосудистого русла органов и последующей гематогенной генерализацией процесса.

Раздел 4.3 является логическим продолжением и в нем описана патоморфологическая картина хламидийной инфекции у новорожденных телят, заразившихся внутриутробно. Патологический процесс в этой группе обследованных животных характеризовался развитием воспаления продуктивного характера с полиморфно-клеточными инфильтратами в строме органов.

Разделы 4.4 и 4.5 посвящены изложению материалов исследований гистологической картины внутренних органов при экспериментальном хламидиозе у крыс и их потомства. Автор при анализе этого раздела работы делает акцент на то, что патологические процессы в органах плодов крыс обусловлены дистрофическим изменениям паренхиматозных клеток и характерны для развития воспаления в стадии альтерации и начала экссудации.

Раздел 4.6 называется «Ультраструктурные изменения в организме самцов и самок крыс при экспериментальном заражении хламидиями». В этом разделе диссертант установленные гистологическим методом изменения в органах животных, детализировала на ультраструктурном уровне. Это позволило ей тонко проследить изменения органоидов специализированных

клеток, интерстиция органов и стенок сосудов, обеспечивающих целостность гистиона, входящего в состав гистогематического барьера.

Раздел 4.7 освещает иммуногистохимическую характеристику некоторых органов крыс при экспериментальной хламидийной инфекции. Использованием иммуногистохимического метода исследования диссертанту удалось проследить точки фиксации возбудителя в организме взрослой особи, плодовых тканях крыс и доказать, что при генерализованной хламидийной инфекции повреждаются самые защищенные органы вследствие недостаточности местных барьерных структур.

В разделе 4.8 описаны морфометрические показатели стенки артериальных сосудов различных органов у экспериментальных животных. Автор установила утолщение сосудистых стенок при хламидийной инфекции животных. Важным моментом патогенеза заболевания является то, что в первую очередь поражается эндотелиальный барьер интимы, затем медиа стенки сосуда.

В заключении диссертант проводит анализ полученных результатов и формулирует 7 выводов.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Цель и задачи исследований реализованы в полном объеме. Автореферат отражает содержание диссертации. Материалы и методики исследований, использованные в работе, соответствуют основным современным требованиям НИР. Выводы полностью отражают полученные результаты.

В работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности, не снижающие ценности результатов диссертации.

При рецензировании данной работы возникли некоторые вопросы:

1. Имеются ли отличия в механизме проницаемости гисто-гематических барьеров для хламидий при экспериментальном и спонтанном заражении животных?

2. Уточните какие специфические изменения в головном мозге спонтанно инфицированных животных обнаружены?

3. Назовите причины внутриутробной гибели плода?

4. Объясните механизм гибели митохондрий?

5. В чем заключается разработанная научно-обоснованная система мероприятий по борьбе с хламидийной инфекцией?

В целом работа продумана, выявленные технические недостатки легко поправимы и не снижают достоинств рецензируемой диссертационной работы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая актуальность исследуемой проблемы, большой объем проведенных научных исследований, их научную новизну, теоретическую и практическую ценность полученных результатов, значение для ветеринарной практики, а также высокий уровень их использования в учебной, научно-исследовательской деятельности, считаем, что диссертационная работа

Кочетовой Оксаны Валерьевны «Морфология гисто-гематических барьеров при экспериментальном и спонтанном хламидиозе животных в системе «мать-плод» является самостоятельно выполненной и законченной научно-исследовательской работой.

Все вышесказанное дает основание считать, что по объему выполненных исследований, глубине их анализа, новизне, научной и практической ценности выводов и предложений, диссертация отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым ВАК Российской Федерации к докторским диссертациям, а ее автор Кочетова Оксана Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Отзыв заслушан, рассмотрен и одобрен на расширенном заседании кафедры инфекционной и незаразной патологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет» (протокол № 55 от 24 ноября 2017г).

Доктор ветеринарных наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный  
аграрный университет»  
профессор кафедры инфекционной и незаразной патологии

« 29 ноября 2017 года»



Ольга Григорьевна Петрова

620075, Россия, Свердловская область,  
Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 42  
Тел. (343) 371-33-63, факс: (343) 221-40-26,  
e-mail: [rector@urgau.ru](mailto:rector@urgau.ru)

Подпись О.Г. Петровой заверяю:  
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО  
«Уральский государственный аграрный университет»,  
кандидат ветеринарных наук, доцент

«29 ноября 2017 года»



Наталья Николаевна Семенова