

О Т З Ы В

официального оппонента о диссертационной работе **Мингалеева Данила Наильевича** «Новые средства и методы профилактики туберкулёза молодняка крупного рогатого скота», представленной на соискание учёной степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология в диссертационный совет Д 220.034.01 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ)

Актуальность темы диссертационного исследования

Туберкулёз по-прежнему остаётся серьёзной мировой проблемой, являясь опасной болезнью как для животных, так и для человека. Ещё в 1982 году Всемирная организация здравоохранения и Международный союз борьбы с туберкулёзом и болезнями лёгких признали туберкулёз «Проблемой всемирной опасности» и «Экономическим бедствием XXI века».

В настоящее время туберкулёз является основной причиной смертности населения РФ среди инфекционных и паразитарных болезней. Вместе с тем туберкулёз крупного рогатого скота (далее – КРС) и других животных представляет очевидную опасность для инфицирования человека и наносит ощутимый экономический ущерб народному хозяйству.

Недостаточность эффективности системы ветеринарных противотуберкулёзных мероприятий, несмотря на её постоянное совершенствование, обусловлена многими причинами, в частности, отсутствием специфических профилактических средств защиты животных.

В связи с этим одним из путей сохранения молодняка крупного рогатого скота (КРС) в неблагополучных по туберкулёзу хозяйствах может послужить использование химиопрофилактических средств. По современным требованиям химиотерапевтические препараты должны быть способны предотвратить развитие множественной лекарственной устойчивости у туберкулёзных микобактерий и не должны обладать побочными действиями.

Поэтому исследования, предпринятые автором диссертации – изыскание новых средств и методов профилактики туберкулёза молодняка КРС в неблагополучных по данному заболеванию хозяйствах являются актуальными.

В частности, большое значение в этом аспекте имеет также выполненный автором ретроспективный анализ эпизоотической ситуации по туберкулёзу КРС в Республике Татарстан (далее – РТ) с 1960 по 2016 годы, представляющий собой одну из поставленных задач.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа выполнена в 2003-2017 гг. на кафедре эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Производственные эксперименты проведены в неблагополучных по туберкулёзу КРС животноводческих предприятиях РТ.

В диссертации представлены результаты эпизоотологических, аллергических, клинических, патоморфологических, гематологических, бактериологических, биохимических, фармакологических и токсикологических исследований с применением материалов и методов, соответствующих современному уровню развития науки. Диссертантом использовано не менее 20 методик, на которые представлено 19 ссылок на авторов и документы, утверждённые в установленном порядке.

По теме диссертации изучены 455 источников литературы (с 1950 по 2017 гг.), из которых 118 - зарубежных авторов. За 50 лет XX века представлено 335 ссылок (73,6%), за 17 лет XXI века – 120 ссылок (26,4%), что подтверждает представление автором современного состояния изучаемого вопроса.

Диссертационная работа, изложенная на 334 страницах (в том числе 32 страницы приложения), содержит следующие разделы: введение, обзор

литературы, основное содержание работы, включающее материалы и методы исследований и результаты собственных исследований, заключение, предложения производству, список сокращений, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 30 рисунками.

В Приложениях представлены:

- титульные листы и листы с фамилиями авторов 4 патентов РФ на изобретение: № 2281939 от 2006г., № 2424235 от 2011г., № 2431633 от 2011г. и № 2591256 от 2016г.;

- Временное наставление по применению нового противотуберкулёзного средства «Линарол» в ветеринарии (в порядке производственной апробации) утверждённое начальником ГУВ Кабинета Министров РТ в 2010г.;

- Временные ветеринарные правила по применению нового противотуберкулёзного средства «Линарол Ф-1» в ветеринарии (в порядке производственной апробации) утверждённые начальником ГУВ Кабинета Министров РТ в 2015г.;

- 4 акта по проведению производственных испытаний новых антибактериальных препаратов для профилактики туберкулёза новорожденных телят (Тубофена (2004г.), Линарола, Линарола Ф-1), утверждённых различными Госветобъединениями РТ в 2008, 2010, 2016гг.;

- акт по проведению исследования влияния нового противотуберкулёзного средства Линарол-Ф1 на гематологические и биохимические показатели белых крыс при длительном его применении, утверждённый ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулёзный диспансер» в 2012г.;

- титульные листы и листы с выходными данными монографий: «Современные методы диагностики и меры борьбы с туберкулёзом крупного рогатого скота», 2010г. и «Туберкулёз у собак и кошек и меры борьбы с ним», 2012 г.;

- карты обратной связи (или справка) о внедрении результатов научных исследований Мингалеева Д.Н. в учебном процессе на соответствующих

кафедрах пяти ФГБОУ ВО: «Санкт-Петербургская ГАВМ», «Омский ГАУ имени П.А. Столыпина», «Саратовский ГАУ имени Н.И. Вавилова», «Уральский ГАУ», «Южно-Уральский ГАУ», а также ФГБОУ ДПО «Татарский институт переподготовки кадров агробизнеса», утверждённые в 2017 г.

Во введении к диссертации обоснована актуальность темы, показана степень её разработанности, сформулированы цель работы и задачи для её выполнения, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту. Представлены степень достоверности, сведения об апробации работы и публикациях автора, а также объёме и структуре диссертации.

Обзор литературы (41 стр.) состоит из четырёх разделов, представляющих собой:

- описание туберкулёза КРС и анализ его социально-экономического значения;
- информацию о характеристике противотуберкулёзных препаратов;
- сведения о побочных действиях противотуберкулёзных препаратов;
- обоснование теоретических и экспериментальных предпосылок практического применения химиопрофилактики в зоне массового распространения туберкулёза КРС.

В «Основном содержании работы», разделе «Материалы и методы исследований» приведена информация о количестве использованных для экспериментов животных: 210 белых мышей, 383 белых крысы, 16 кроликов, 143 морские свинки и 129 телят, а также о проведении большого количества диагностических исследований: аллергических (на лабораторных животных и КРС) - 6288, патологоанатомических – 537, бактериологических – 1557.

Для изучения минимальной ингибирующей концентрации препаратов, определения лекарственной устойчивости микобактерий к испытуемым соединениям, для заражения туберкулёзом экспериментальных животных, а

также при определении противомикробной и фунгистатической активности изучаемых соединений использовали 12 музейных штаммов туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий, штаммов бактерий других видов и грибов. Кроме того, были использованы изоляты микобактерий, полученные автором от реагирующего на туберкулин КРС из неблагополучных по туберкулёзу хозяйств РТ.

Далее представлены результаты исследований автора, содержащие:

- анализ эпизоотической ситуации по туберкулёзу КРС в РТ за более чем полувековой период;
- определение туберкулостатической активности четырёх групп новых химических соединений;
- определение лекарственной устойчивости туберкулёзных микобактерий к «лидерам» синтезированных препаратов;
- определение противомикробной и фунгистатической активности отобранных «лидеров»;
- изучение фармако-токсикологических свойств Тубофена, Линарола, Аликона и Линарола Ф-1 и противотуберкулёзной активности на лабораторных животных;
- изучение профилактической противотуберкулёзной активности названных препаратов на молодняке КРС в производственных условиях.

В конце каждого раздела автором представлен обобщающий вывод, который способствует лучшему пониманию материала.

Экспериментальные данные подвергались статистической обработке с применением программы «Microsoft Excel XP» по показателям средних значений полученных данных с установлением достоверности по методу Стьюдента-Фишера. Результаты исследований достоверны.

Материалы диссертации отражены в 28 научных работах автора, из которых 15 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ («Ветеринария, Зоотехния и Биотехнология», «Ветеринарный врач», «Известия Академии наук», «Туберкулёз легких»,

«Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»), одна статья опубликована в издании, входящем в базу данных Scopus, 6 статей опубликованы в других изданиях, в том числе зарубежных. Получено четыре патента РФ, изданы две монографии.

Тема диссертации, направления исследований и их результаты доложены и обсуждены в 2003-2017 гг. на заседаниях Учёного совета, на ежегодных итоговых научно-производственных конференциях ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, а также в 2004-2017 гг. на 8 научно-практических форумах, проходивших в Иванове, Казани, Мадриде и Москве.

Анализ результатов, представленных автором диссертации, позволяет сделать вывод, что они содержат *научную новизну*. В результате ретроспективного анализа эпизоотической ситуации по туберкулёзу КРС с 1960 по 2016 гг. в РТ впервые установлены: однонаправленная тенденция изменения эпизоотического процесса при этой болезни, а также коэффициент заболеваемости и цикличность возникновения новых очагов инфекции; составлена картограмма и определён нозоареал туберкулёза.

Изучены показатели качества новых препаратов: Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1, необходимые для признания возможности их применения в качестве химиопрофилактических средств в отношении туберкулёза у телят молочного периода. Установлено, что эти препараты обладают низкой токсичностью, повышают устойчивость животных к туберкулёзным микобактериям и предупреждают развитие инфекционного процесса у заражённых животных.

Научная новизна подтверждена получением четырёх патентов РФ. Материалы двух разработок отмечены тремя дипломами: «50 лучших инновационных идей для Республики Татарстан», «100 лучших изобретений России» и республиканского конкурса «Лучшее изобретение 2011 года».

Значимость для науки и производства полученных автором результатов

Выполненные исследования имеют теоретическое и практическое значение для ветеринарии.

Автором диссертации разработаны новые препараты Тубофен, Линарол и Линарол Ф-1 для профилактики туберкулёза у телят молочного периода в неблагополучных по этой болезни хозяйствах, применение которых в течение двух месяцев обеспечивает достаточный профилактический эффект, что подтверждено 4 актами производственных испытаний.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Автором разработаны Временное наставление по применению нового противотуберкулёзного средства «Линарол» в ветеринарии и Временные ветеринарные правила по применению нового противотуберкулёзного средства «Линарол Ф-1» в ветеринарии (в порядке производственной апробации), утверждённые ГУВ Кабинета Министров РТ в 2010 и 2015 гг.

Результаты исследований автора используются в учебном процессе соответствующих кафедр семи профильных ВУЗов страны: «Казанская ГАВМ имени Н.Э. Баумана», «Санкт-Петербургская ГАВМ», «Омский ГАУ имени П.А. Столыпина», «Саратовский ГАУ имени Н.И. Вавилова», «Уральский ГАУ», «Южно-Уральский ГАУ», а также «Татарский институт переподготовки кадров агробизнеса».

Степень завершённости диссертационной работы и качество ее оформления

Диссертационная работа Мингалеева Данила Наильевича является актуальной завершённой научно-квалификационной работой, посвящённой ретроспективному анализу эпизоотической ситуации по туберкулёзу КРС в Республике Татарстан за более чем полувековой период и доказательству химиофилактической активности новых препаратов: Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1 в отношении туберкулёзных микобактерий у молодняка КРС.

Работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, написана профессиональным языком, оформлена грамотно в соответствии с необходимыми требованиями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует основным положениям диссертационной работы. Представленные выводы и практические предложения являются логичным завершением проведенных исследований, соответствуют поставленным задачам и являются доказательством достижения поставленной цели.

Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней (п.9)

В связи с возникшими вопросами, считаю необходимым сделать следующие замечания и пожелания:

1. На стр. 69 диссертации упомянуты музейные штаммы туберкулёзных и нетуберкулёзных микобактерий, а также других микроорганизмов, используемые в работе. Желательно было бы указать, из какой коллекции эти штаммы получены. Кроме того, не указаны номера или наименования штаммов у видов микобактерий *avium*, *fortuitum* и *terrae*.

2. На стр. 201 диссертации описано применение с 2002 г. в хозяйстве Агрофирма «Теньковская» филиала «Большие Салтыки» Камско-Устьинского р-на РТ вакцины БЦЖ в связи с наличием латентной формы туберкулёза.

Вакцина БЦЖ применялась в РФ для иммунизации только молодняка КРС в соответствии с Наставлением, утверждённым 26.02.1990г. ГУВ с Госветинспекцией при Госкомиссии Совмина СССР по продовольствию и закупкам. Вакцину для ветеринарных нужд изготавливали НПО «Аллерген», г. Ставрополь и НПО «Вакцина», г. Ташкент.

Санитарными правилами СП 3.1.093-96 и Ветеринарными правилами ВП 13.3.1325-96 применение вакцины БЦЖ в системе мер профилактики и борьбы с туберкулёзом КРС не предусмотрено. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010г. № 61-ФЗ в стране разрешено применение лекарственных средств для животных, зарегистрированных в установленном порядке.

Какой препарат применяется для вакцинации, кто его производит и на каком основании осуществляется его использование?

3. Согласно Наставлению по диагностике туберкулёза животных, утверждённому Департаментом ветеринарии Минсельхоза РФ в 2002 г., КРС подвергают туберкулинизации с 2-мес. возраста. Правомерно ли было проводить аллергические исследования телят с 1-мес. возраста? Естественно, что в этом возрасте телята как опытных, так и контрольной группы, не реагировали на введение аллергена.

4. В отношении реализации раздела «Практические предложения»: поскольку новые химиотерапевтические средства при практическом применении имеют непосредственный контакт с животными, на каждый препарат (или группу препаратов) должны быть разработаны инструкция по применению, документ контроля качества – СТО, ТУ или ГОСТ и технологический регламент изготовления. Производство должно быть лицензировано, а лекарственные препараты должны получить государственную регистрацию Россельхознадзора.

5. В отношении раздела «Публикации»: нормативные документы, инструкции, наставления, правила, методические рекомендации и т.п. не являются научными работами, поэтому у автора таких работ не 30, а 28.

Высказанные замечания и пожелания носят рекомендательный характер и не отражаются на общей положительной оценке работы, поэтому анализ диссертации «Новые средства и методы профилактики туберкулёза молодняка крупного рогатого скота» даёт основание считать ее соответствующей требованиям «Положения о присуждении учёных

степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Мингалеев Данил Наильевич, заслуживает присуждения ему учёной степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология.

Официальный оппонент:

Учёный секретарь ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»), доктор биологических наук, профессор

18.10.2018 г.

123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5
+7 (495) 982-50-84; kanc@vgnki.ru; bukova@vgnki.ru

Букова Наталия
Константиновна