

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Омский аграрный научный центр» (ФГБНУ «Омский АНЦ»), доктор сельскохозяйственных наук, профессор _____ В.С. Бойко
«20» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Мингалеева Данила Наильевича «Новые средства и методы профилактики туберкулеза молодняка крупного рогатого скота», представленную в диссертационный совет Д 220.034.01 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология

Ознакомившись с содержанием диссертации Мингалеева Д.Н., авторефератом и работами соискателя, опубликованными в печати по теме диссертации, ведущая организация ФГБНУ «Омский аграрный научный центр» информирует диссертационный совет о следующем:

1. Актуальность темы. Туберкулез крупного рогатого скота по-прежнему остается серьезной проблемой для здоровья человека и животных во всем мире и для борьбы с этим заболеванием необходимы новые средства, которые позволили бы обеспечить его надежную профилактику.

В настоящее время существует широкий арсенал противотуберкулезных средств для профилактики туберкулеза и лечения, больных данным заболеванием людей и животных, однако они не отвечают современным требованиям из-за высокой токсичности, длительного курса применения, образовавшейся лекарственной устойчивости к ним у микобактерий и дороговизны.

В этой связи, цель работы, заключающаяся в изыскании новых средств, обладающих высокой антибактериальной активностью, в том числе к мультирезистентным штаммам микобактерий, высокой видоспецифичностью и низкой токсичностью, а также в разработке методов профилактики молодняка крупного рогатого скота с использованием этих средств, весьма актуальна.

Цель достигнута решением следующих задач: изучением эпизоотической ситуации по туберкулезу крупного рогатого скота в Республике Татарстан; определением минимальной ингибирующей концентрации синтезированных препаратов в отношении микобактерий туберкулеза; определением лекарственной устойчивости возбудителя к синтезированным препаратам; изучением противомикробной, фунгистатической активности и фармако-токсикологической оценки изучаемых соединений; определением дозы и изучением профилактической эффективности исследуемых препаратов на экспериментальной модели туберкулеза; производственным испытанием профилактической эффективности исследуемых препаратов на телятах при туберкулезе крупного рогатого скота, а также разработкой научно-обоснованной системы профилактических противоэпизоотических мероприятий.

2. Научная новизна. Автором впервые: проведен анализ эпизоотических особенностей туберкулеза крупного рогатого скота в Республике Татарстан; определены туберкулостатические свойства и минимальные ингибирующие концентрации препарата Тубофен и еще 3-х групп 82-х химических соединений, из каждой группы которых выделены «соединения – лидеры», определены их острая и субхроническая токсичность, аллергизирующие, кумулятивные, эмбриотоксические и тератогенные свойства, противомикробная и фунгистатическая активность, влияние на лекарственную чувствительность различных штаммов микобактерий туберкулеза; изучена специфическая химиофилактическая и химиотерапевтическая активность Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1 на экспериментальной модели туберкулеза у белых мышей и морских свинок, установлены дозы и схема их применения; доказана их химиофилактическая активность в отношении микобактерий туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота молочного периода онтогенеза; установлено, что новые препараты, наряду с низкой токсичностью, способствуют повышению устойчивости животных к микобактериям туберкулёза и предупреждают развитие туберкулёзного процесса у инфицированных животных. Научная новизна подтверждена 4 патентами РФ на изобретения.

3. Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Выполненные исследования имеют теоретическое и практическое значение для ветеринарии.

Автором диссертации разработаны и внедрены в ветеринарную практику новые антибактериальные препараты (Тубофен, Линарол и Линарол Ф-1),

предназначенные для профилактики туберкулёза у телят молочного периода в неблагополучных по данному заболеванию хозяйствах.

По результатам исследования подготовлены: Инструкция по применению нового противотуберкулезного средства «Линарол» в ветеринарии и Временные ветеринарные правила по применению нового противотуберкулезного средства «Линарол Ф-1» в ветеринарии, утвержденные в установленном порядке.

Основные теоретические положения и экспериментальные данные, изложенные в диссертационной работе и монографиях, используются в программах обучения и в научно-практической деятельности на факультетах ветеринарной медицины ряда профильных ВУЗов.

4. Оценка достоверности исследований. Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», производственные испытания проведены в 5 неблагополучных по туберкулезу животноводческих хозяйствах Республики Татарстан.

Достоверность результатов исследований подтверждается значительным объемом фактического материала, использованием современных методов исследований, а также открытостью представленных материалов, подготовленных в период работы над диссертацией. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены в 2003-2017 гг. на заседаниях методического, научно-технического и Ученого совета ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ, на ежегодных научно-производственных конференциях в Казани, а также 9-и научно-практических конференциях, проходивших в Казани, Москве, Иваново и в Испании (Мадрид). Материалы диссертации отражены в 30 научных работах, из которых 15 опубликованы в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ («Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», «Ветеринарный врач», «Туберкулез и болезни легких», «Известия Академии наук» и «Ветеринария, зоотехния и биотехнология»), 1 – в изданиях, входящих в базу данных Scopus («European Journal of Medicinal Chemistry»), четырех патентах РФ и двух монографиях.

Экспериментальные данные подвергались статистической обработке цифрового материала. Выводы и практические предложения логически вытекают из содержания диссертации.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Научные разработки, выводы и положения работы по

разработке новых средств и методов профилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота использованы в практических условиях в неблагополучных по туберкулезу хозяйствах Республики Татарстан. Автором в качестве средств химиопрофилактики туберкулеза у телят рекомендовано применение туберкулостатических препаратов (Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1).

Применение препаратов будет способствовать повышению устойчивости животных к микобактериям туберкулеза и предупреждению развития туберкулезного процесса у инфицированных животных

Учитывая теоретическую значимость работы, результаты также могут быть использованы в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий в профильных ВУЗах, при написании соответствующих разделов учебных и справочных руководств и пособий по инфекционной патологии животных.

6. Оценка содержания диссертации в целом и замечания по оформлению. Диссертация выполнена по общепринятому плану, изложена на 334 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 58 таблицами и 30 рисунками. Оглавление (содержание) составляет 4 страницы. Во введении приведены обоснование актуальности и степени разработанности темы диссертации, цель и задачи исследований, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, сформулированы положения, которые выносятся на защиту, апробация и внедрение результатов работы, а также указано количество публикаций, объем и структура диссертационной работы.

Обзор литературы (51 стр.) содержит четыре раздела, в которых представлена информация о распространении туберкулеза крупного рогатого скота и его социально-экономическом значении, о применяемых противотуберкулезных препаратах, их характеристике и побочном действии, а также показаны теоретические и экспериментальные предпосылки практического применения химиопрофилактики в зоне массового распространения туберкулеза крупного рогатого скота.

В «Основном содержании работы», разделе «Материалы и методы» приведена информация о количестве использованных для экспериментов животных: 210 белых мышей, 383 белых крыс, 16 кроликов, 143 морские свинки и 129 телят. Также на лабораторных животных и крупном рогатом скоте выполнено 6288 аллергических, 737 патологоанатомических и 1557 бактериологических исследований.

Для экспериментального заражения использованы штаммы культур патогенных и атипичных микобактерий: *M. bovis* (штамм 14), *M. tuberculosis* (штамм H37Rv), культура клинического штамма микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ); культуры *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. terrae*, а также штаммы микобактерий, изолированные от реагирующего на туберкулин крупного рогатого скота, в неблагополучных по туберкулезу хозяйствах.

Далее представлены результаты собственных исследований автора (145 стр.), содержащие:

- ретроспективный анализ динамики эпизоотической ситуации в Республике Татарстан за 56 лет с составлением эпизоотической карты и определением территориальной приуроченности зон неблагополучия к определенной местности;
- определение туберкулостатической активности Тубофена, изоциануратов, триазинов и α, ω – бис(амидо- и гидразидометилсульфинил- и сульфонил)алканов;
- изучение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к Тубофену, Линаролу, Аликону и Линаролу Ф-1;
- определение противомикробной и фунгистатической активности Тубофена, Аликона, Линарола и Линарола Ф-1;
- изучение фармако-токсикологических свойств Тубофена, Аликона, Линарола и Линарола Ф-1;
- изучение противотуберкулезной активности Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1 *in vivo*;
- испытание Тубофена, Линарола и Линарола Ф-1 для специфической профилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота.

В разделе «Заключение» автор в краткой форме проводит анализ полученных научных данных и пути внедрения в ветеринарную практику разработанного комплексного метода профилактики и оздоровления хозяйств от туберкулеза крупного рогатого скота с использованием разработанных противотуберкулезных препаратов. Раздел завершают выводы, соответствующие экспериментальному материалу и предложения производству.

Список литературы включает 455 источников, в том числе 118 – зарубежных авторов.

В Приложениях представлены:

- титульные листы четырех патентов РФ на изобретения;

- временное наставление по применению нового противотуберкулезного средства «Линарол Ф» в ветеринарии;
- временные ветеринарные правила по применению нового противотуберкулезного средства «Линарол Ф-1» в ветеринарии;
- пять актов производственных испытаний новых противотуберкулезных средств в разных районах Республики Татарстан, а также в «Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере»;
- титульные листы и страницы с фамилиями авторов двух монографий;
- шесть карт обратной связи (справок о внедрении в учебный процесс материалов диссертации).

Автореферат соответствует основным положениям диссертационной работы.

Положительно оценивая диссертационную работу Д.Н. Мингалеева, следует обратить внимание автора на недостатки, допущенные при оформлении диссертации, а также на некоторые возникшие вопросы:

1. В разделе «Обзор литературы» не отражена информация о изоциануратах, триазилах и других химических структурах. Были ли описаны ранее в научной литературе изучаемые вами химические соединения или они являются новыми не только в ветеринарии?

2. При анализе эпизоотической информации по туберкулезу в Республике Татарстан в период с 2000 по 2016 годы автор не приводит сведений о заболеваемости крупного рогатого скота туберкулезом. Как изменился процент зараженных животных к числу исследованных после 2000 года?

3. В разделе «Материалы и методы исследования» нет ссылки на методику проведения реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ).

4. Почему определение туберкулостатической активности изоциануратов, триазинов и α , ω – бис(амидо- и гидразидометилсульфинил- и сульфонил) алканов проводили только в отношении микобактерий туберкулеза штамма H37Rv?

5. В отдельных фрагментах диссертации имеются несоответствия между данными, представленными в таблицах, и пояснениям к ним:

на стр. 127 автор отмечает, что показатели пред- и постимплантационной гибели у опытных и контрольных животных практически не отличались, хотя из таблицы 19 следует, что эти показатели в опытной группе были увеличены со статистически достоверной разницей;

на стр. 137 «Содержание АЛТ также незначительно снижалось...», когда как в таблице 28 (стр. 139) эта разница достоверна ($P < 0,05$);

на стр. 164 в пояснениях к таблице 43 указано, что у животных четвертой опытной группы на 30 сутки химиопрофилактики наблюдали незначительный лейкоцитоз, хотя из таблицы видно, что число лейкоцитов существенно увеличивается ($P < 0,01$);

на стр. 146 (таб. 33) вместо достоверного увеличения числа лейкоцитов автор указывает на увеличение количества лимфоцитов.

б. Автор отмечает достоверное увеличение числа лейкоцитов (стр. 215), а также увеличение количества общего белка в сыворотке крови (стр. 217) у животных контрольной группы на 60 сутки исследований. Интерпретацию изменений принято проводить в опытной группе относительно контрольной, а не наоборот.

Отмеченные замечания не отражаются на общей положительной оценке работы, они связаны с интересом к данной проблеме и носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мингалеева Д.Н. на тему: «Новые средства и методы профилактики туберкулеза молодняка крупного рогатого скота» является научно-квалификационной работой, в которой представлены научно-обоснованные разработки, посвященные созданию новых туберкулостатических препаратов и методов химиопрофилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота, наносящего большой экономический ущерб животноводству. Отдельные результаты исследований автора используются в ветеринарной практике и способствуют повышению эффективности защиты молодняка крупного рогатого скота от туберкулеза и оздоровлению длительно неблагополучных хозяйств.

Работа выполнена автором самостоятельно и имеет важное народнохозяйственное значение. По актуальности темы, большому объему исследований, новизне, научному и практическому значению результатов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель Мингалеев Данил Наильевич заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология.

Материалы диссертации и отзыв обсуждены и одобрены на ученом совете
ФГБНУ «Омский АНЦ» (протокол № 11 от 20 ноября 2018 г.).

Доктор биологических наук, доцент,
главный научный сотрудник лаборатории
эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом
отдела ветеринарии ФГБНУ «Омского
аграрного научного центра»

Власенко Василий
Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Омский аграрный научный центр»
644012, г. Омск, проспект Академика Королева, 26.
Тел. 8-3812-77-62-19, электронный адрес: sibniish@bk.ru
Отдел ветеринарии: 644001, г. Омск, ул. Лермонтова, 93
Тел. 8-3812-56-32-60, электронный адрес: vniibtg18@rambler.ru

Подпись В.С. Власенко заверяю:
Заведующая отделом кадров ФГБНУ «Омского АНЦ»:
Андреева Татьяна Ивановна



20.11.2018 г.