

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора ветеринарных наук, доцента Протодряконовой Галины Петровны на диссертационную работу Мингалеева Данила Наильевича по теме «Новые средства и методы профилактики туберкулеза молодняка крупного рогатого скота», представленную на соискание ученой 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»

**Актуальность темы.** Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе с туберкулезом сельскохозяйственных животных, эта инфекция остается одной из ведущих, наиболее сложных и экономически значимых в инфекционной патологии, причиняя огромный ущерб народному хозяйству и представляя серьезную опасность населению. Разработка, постоянное совершенствование и внедрение в нашей стране системы ветеринарных противотуберкулезных мероприятий позволили локализовать и ликвидировать эту болезнь во многих регионах, а где-то значительно улучшить эпизоотическую обстановку. Однако способность микобактерий туберкулеза длительное время сохраняться в объектах внешней среды, высокая устойчивость их к воздействиям различных неблагоприятных факторов, а также восприимчивость к возбудителю практически всех позвоночных животных, птиц и человека делают эту инфекцию трудноискоренимой. Кроме того, сложность борьбы с этим заболеванием состоит в отсутствии специфических лечебных и надежных профилактических средств защиты молодняка, неполноценности проводимых ветеринарно-санитарных мероприятий и недостаточной эффективности существующих мер борьбы.

В контексте изложенного выше считаю, что диссертационная работа Д.Н. Мингалеева, посвященная изучению новых средств и методов борьбы с туберкулезом молодняка крупного рогатого скота является актуальной для современной ветеринарной науки и практики.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Основные научные положения диссертации, представленные к защите в диссертационный совет Д 220.034.01, изложены ее автором на основании проведенных научных экспериментов на кафедре эпизоотологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Производственные опыты

проведены в 5 неблагополучных по туберкулезу крупного рогатого скота животноводческих предприятиях Республики Татарстан.

В опытах было использовано 210 белых мышей, 383 белые крысы, 16 кроликов, 143 морских свинок и 129 телят. Лабораторные исследования проведены с применением принятых в ветеринарной медицине современных эпизоотологических, бактериологических, фармакологических, гематологических, биохимических, патоморфологических, гистологических и математических методов. Выводы и рекомендации производству аргументировано отражают основные научные положения работы, логично вытекают из сущности полученных результатов и, следовательно, являются в достаточной степени обоснованными.

**Научная новизна работы и достоверность полученных результатов.** Научной новизной диссертационной работы является то, что Д.Н. Мингалеевым впервые проведен ретроспективный анализ эпизоотической ситуации по туберкулезу крупного рогатого скота в Республике Татарстан в период с 1960 по 2016 годы. Впервые установлены однонаправленная тенденция изменения эпизоотического процесса при туберкулезу крупного рогатого скота, коэффициент заболеваемости и цикличность возникновения новых очагов туберкулезной инфекции, составлена картограмма и определен нозоареал болезни в республике. 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, алергизирующие, кумулятивные, эмбриотоксические и тератогенные свойства. Выяснено влияние новых препаратов на лекарственную чувствительность различных штаммов микобактерий туберкулеза, изучена их противомикробная и фунгистатическая активность.

Впервые 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. В производственных условиях 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. Приоритет и научная новизна исследований подтверждена 4 патентами РФ на изобретения.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается методически правильно проведенными исследованиями и достаточным экспериментальным материалом. Экспериментальные данные подвергнуты математической обработке общепринятым методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Научные разработки, выводы и положения диссертации по разработке новых средств и методов профилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота использованы 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.

**Оценка объема, структуры и содержания работы.** Диссертационная работа Д.Н. Мингалеева изложена на 334 страницах компьютерного исполнения и состоит из следующих разделов: введения (10 стр.), обзора литературы (51), материалов и методов исследований (9), результатов собственных исследований (145), заключения (32), предложений производству (1), списка сокращений (1), списка литературы (47) и приложений (32 стр.). Работа иллюстрирована 58 таблицами и 30 рисунками. Библиографический список включает 455 наименований, в том числе 118 зарубежных авторов. Соискатель четко обозначил актуальность темы исследования, в соответствии с которой сформулировал цель и задачи диссертационной работы. Обзор литературы достаточно полный и отражает изученность и перспективы избранной темы исследований, как в нашей стране, так и за рубежом. При написании этого раздела Д.Н. Мингалеев проявил способность к анализу с учетом современного состояния проблемы.

Автор на основе литературных источников отечественных и зарубежных исследователей подробно осветил проблему туберкулеза крупного рогатого скота и ее социально-экономическое значение, дал подробный анализ противотуберкулезным препаратам, а также теоретические и экспериментальные предпосылки их применения как химиопрофилактических средств в зонах массового распространения туберкулеза. Приведенный информационно-аналитический обзор свидетельствует о высокой профессиональной подготовке диссертанта.

Раздел «Материалы и методы исследований» свидетельствует о достаточно высоком научно-методическом уровне проведенных экспериментальных исследований по четко разработанной схеме на достаточном поголовье животных. При изучении минимальной ингибирующей концентрации препаратов, определении лекарственной устойчивости микобактерий к исследуемым химическим соединениям, а также в опытах с воспроизведением экспериментального туберкулёза у лабораторных животных автором были использованы музейные, официально зарегистрированные 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* и *M. terrae*, а также бактериальные штаммы и штаммы грибов: *Staphylococcus aureus* 209p, *Escherichia coli* F-50, *Bacillus cereus* 8035, *Candida albicans* 855-653, *Trichophyton mentagrophytes* - 1773, *Aspergillus niger* ВКМФ-1119.

Особого внимания заслуживает раздел «Результаты собственных исследований», содержащий ретроспективный анализ динамики эпизоотической ситуации в Республике Татарстан за 56 лет с составлением картограммы и определением территориальной приуроченности зон неблагополучия к определенной местности.

Д.Н. Мингалеевым установлено, что туберкулез крупного рогатого скота в Республике Татарстан носит стационарный характер, линия многолетнего тренда имеет тенденцию к нарастанию. За 40 лет (1960-2000 годы) было оздоровлено 726 неблагополучных по туберкулезу крупного рогатого скота пунктов, а в период с 2000 по 2016 годы выявлено 45 новых эпизоотических очагов в 16 из 43 районов республики.

В результате трудоемких комплексных испытаний туберкулостатической активности исследуемых синтетических препаратов выбраны наиболее эффективные в отношении микобактерий туберкулеза - Тубофен, Линарол, Аликон и Линарол Ф-1, у которых определены:

туберкулостатическая, противомикробная и фунгистатической активность, активность их по отношению к микобактериям туберкулеза, дана их фармако-токсикологическая оценка, оттитрована доза, изучена профилактическая противотуберкулезная активность препаратов на экспериментальной модели туберкулеза, при этом изучены гематологические, биохимические показатели крови подопытных животных, на высоком уровне проведены патоморфологические исследования, проведено испытание в производственных условиях, как средств химиопрофилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота.

Наиболее перспективным из тестируемых химических соединений оказался Линарол Ф-1, который наряду с низкой токсичностью, обладает выраженными туберкулостатическими свойствами, в том числе и по отношению к микобактериям туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, защитными свойствами для телят молочного периода развития, что позволяет профилактировать туберкулез и в более поздние сроки, а также переход скрытой инфекции в тяжелые формы заболевания. Таким образом, разработанный комплексный метод химиопрофилактики туберкулеза у телят молочного периода с использованием синтезированных препаратов, позволяет обеспечить их защиту от туберкулеза и способствует оздоровлению длительно неблагополучных хозяйств.

Раздел «Результаты собственных исследований» написан лаконично и доходчиво, что позволяет читателю легко составить представление об огромном объеме проведенной работы и использованных методах исследований для решения поставленных задач. В нем достаточно полно и убедительно отражены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Заключение» диссертант приводит интерпретацию полученных результатов исследований в сопоставлении с научными данными отечественных и зарубежных авторов по проблеме химиопрофилактики туберкулеза, а также пути внедрения в ветеринарную практику разработанного комплексного метода профилактики и оздоровления хозяйств от туберкулеза крупного рогатого скота с использованием новых противотуберкулезных препаратов.

Заключение и предложения производству диссертационной работы аргументированы, вытекают из анализа результатов собственных исследований автора, и являются логичными ответами на поставленные для решения задачи.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** В автореферате диссертации лаконично представлены:

актуальность темы, степень ее разработанности; цель и задачи исследований; научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы; методология и методы исследований; основные положения, выносимые на защиту; степень достоверности и апробация диссертации; публикации; объем и структура работы. Соискателем опубликовано 30 научных работ, в том числе 15 статей в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ, и одна статья, входящая в базу данных Scopus. Получено 4 Патента РФ (№ 2281939, № 2424235, № 2431633, № 2591256), разработаны и утверждены на Республиканском уровне 2 инструкции по применению Линарола и Линарола Ф-1, подготовлены и изданы 2 монографии, в которых отражены основные положения и выводы диссертации, которые в полной мере отражают содержание, как диссертационной работы, так и ее автореферата.

**Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней (п.9).** Признавая высокое качество содержания диссертации Мингалеева Д.Н., считаю нужным получить ответы на отдельные вопросы, возникшие у меня в ходе ее изучения:

1. Чем, по Вашему мнению, обусловлено длительное неблагополучие отдельных районов Республики Татарстан по туберкулёзу крупного рогатого скота?

2. Изучаемые Вами «соединения-лидеры» (Тубофен, Линарол и Линарол Ф-1) обладают выраженными туберкулостатическим действием в отношении референтных и лекарственно-устойчивого штаммов микобактерий. Каков предполагаемый механизм действия этих препаратов? С чем связано избирательное антибактериальное действие их, только в отношении микобактерий туберкулеза?

3. Пероральное назначение Тубефена, Линарола и Линарола Ф-1 телятам, полученным от коров неблагополучных стад, в течение 60 суток, обеспечивает защиту от развития у них инфекционного процесса. Чем мотивировано 60-ти суточное введение этих препаратов?

4. Предлагаемые Вами препараты предназначены для химиопрофилактики туберкулеза у молодняка крупного рогатого скота, однако в опытах на лабораторных животных вы проводили изучение их терапевтического эффекта, с какой целью были проведены эти опыты?

5. В своих исследованиях Вы не ставили задачу изучения возможности появления L-форм возбудителя туберкулеза после применения химиопрепаратов. Почему?

Приведенные вопросы и пожелания не снижают научную и, особенно, практическую ценность диссертационной работы, которая написана литературно-профессиональным языком, аккуратно оформлена и удачно завершена по замыслу и результатам.

Диссертация Мингалеева Данила Наильевича «Новые средства и методы профилактики туберкулеза молодняка крупного рогатого скота», является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, в которой содержится решение важной народнохозяйственной задачи - оздоровлению неблагополучных по туберкулезу крупного рогатого скота пунктов, за счет проведения химиопрофилактики у молодняка крупного рогатого скота с использованием новых, более эффективных препаратов.

Диссертационная работа по содержанию, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор - Мингалеев Данил Наильевич достоин присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология.

**Официальный оппонент:**

Декан факультета ветеринарной медицины,  
заведующий кафедрой «Паразитологии и  
эпизоотологии животных» ФГБОУ ВО  
Якутская ГСХА, доктор ветеринарных наук, доцент

Галина Петровна  
Протодьяконова

12 ноября 2018 г.

Подпись Г.П. Протодьяконовой заверяю:

Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО Якутская ГСХА



Мотрена Николаевна  
Халдеева

*Контактные данные:*

ФГБОУ ВО Якутская ГСХА, почтовый адрес: 677007, г. Якутск, ш. Сергеляхское  
3 км, д. 3. Тел.: +7(4112) 507-971/факс +7(4112) 358-162. E-mail: [gpet@list.ru](mailto:gpet@list.ru)