

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора ветеринарных наук, профессора Галиуллина А.К. на диссертационную работу Макавичик Светланы Анатольевны на тему: «Бактериальные болезни крупного рогатого скота, вызванные полирезистентными микроорганизмами (диагностика, лечение и профилактика)», представленную в диссертационный совет Д 220.059.03 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальностям 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология и 06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией

Актуальность выполненной работы обусловлена, необходимостью изучения вопроса формирования лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней, интенсивным применением антибактериальных препаратов в ветеринарной практике. В нашей стране она приобрела особую актуальность в связи с утверждением в 2017 году Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р), направлена на снижение антимикробной резистентности (АМР) микроорганизмов.

Увеличение количества полирезистентных микроорганизмов этиологически значимых при инфекционной патологии, особенную озабоченность вызывает возрастающая устойчивость к антимикробным препаратам класса хинолонов и цефалоспоринов, так как эти две группы препаратов входят в составленный ВОЗ список антибиотиков, критически важных для медицины.

Для предотвращения возникновения и распространения, резистентных изолятов необходим комплексный подход, включающий в себя лабораторный мониторинг резистентности микроорганизмов, циркулирующих у животных, изучение механизмов резистентности и разработка на основании полученных данных системы мероприятий по снижению резистентности как в масштабах отдельного хозяйства, так и на региональном уровне.

Поэтому обоснование алгоритма диагностики, лечения и профилактики бактериальных инфекций крупного рогатого скота, вызванных полиантибиотикорезистентными микроорганизмами остается актуальной задачей ветеринарии.

Цель и задачи исследований: оптимизировать видовую идентификацию микроорганизмов, выявить механизмы антибиотикорезистентных микроорганизмов, внедрить в практику ветеринарных лабораторий принципы микробиологического мониторинга за этиологически значимыми микроорганизмами и их лекарственной устойчивости, оценить эффективность комбинированного препарата на основе доксициклина, азитромицина и эмиданола для лечения телят с респираторной патологией микоплазменной этиологией.

Новизна и достоверность результатов диссертационной работы, научных положений, выводов и заключений.

По результатам лабораторного мониторинга получены новые данные о распространении возбудителей с атипичными биологическими свойствами и с

множественной лекарственной резистентностью (гипервирулентных *K. pneumoniae*, *E. coli*, продуцирующие БЛРС и др.).

Впервые на региональном уровне выделен патогенный и полирезистентный эмерджентный микроорганизм *Stenotrophomonas maltophilia* у крупного рогатого скота с респираторной патологией.

Установлен феномен появления свойств полирезистентности к антибактериальным препаратам, гипермукоидности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*.

Данный штамм *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* депонирован в коллекции микроорганизмов ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»), регистрационный номер ВКШМ-Б-288М.

Получены новые сведения о циркулирующих урогенитальных микоплазмах *Mycoplasma bovis*, как этиологически важных атипичных возбудителей в респираторной патологии телят (атипичных бронхопневмоний, ринитов, кератоконъюнктивитов) и контагиозных маститных инфекциях животных в хозяйствах Северо-Западного ФО РФ.

Выделенный штамм *Campylobacter fetus subsp. fetus* использован для разработки способа инактивации возбудителя кампилобактериоза крупного рогатого скота и способа получения гидроокись алюминевой масляной тео-вакцины против кампилобактериоза.

Новизна подтверждена разработанными и запатентованными способами:

- патент на способ инактивации возбудителя кампилобактериоза крупного рогатого скота № 2642249, зарегистрированный в Государственном реестре РФ 24 января 2018г.;

- патент на способ получения гидроокись алюминевой масляной тео-вакцины против кампилобактериоза № 2644654, зарегистрированный в Государственном реестре РФ 13 февраля 2018г.;

- патент на штамм *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*, обладающий способностью к биопленкообразованию № 2733144, зарегистрированный в Государственном реестре РФ 29.09.2020 г.

Оптимизированы алгоритмы диагностики, лечения и профилактики оппортунистических инфекций крупного рогатого скота. Впервые апробированы методологические подходы к созданию диагностических панелей для молекулярно-генетического выявления УПМ в скрининговых исследованиях.

Обоснована целесообразность использования MALDI-TOF-MS анализа и молекулярно-генетических технологий (ПЦР, секвенирование) в системе микробиологического мониторинга у животных с инфекционной патологией бактериальной этиологии.

Ценность работы для науки и практики. Результаты проведенных исследований апробированы и оформлены в виде методических рекомендаций:

- «Методические рекомендации по профилактике и ликвидации микоплазмозов сельскохозяйственных животных, в том числе птиц» (одобрены и рекомендованы к изданию научно-техническом Советом при Комитете по агропромышленному и рыбохозяйственному комплексу Ленинградской области, протокол № 2 от 10.02.2017 г).

- «Методические рекомендации по диагностике и профилактике кампилобактериоза крупного рогатого скота» (одобрены ученым советом ФГБОУ ВО СПбГАВМ и утверждены Заместителем Председателя Правительства, председателем

комитета по агропромышленному и рыбохозяйственному комплексу Ленинградской области от 30.05.2017г).

- «Лабораторные методы диагностики инфекций, вызываемых *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma bovis*, *Ureaplasma diversum*» (методические рекомендации одобрены и рекомендованы к изданию Комитетом по ветеринарии Псковской области от 30.04.2020 г).

Апробирована ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией, основанной на использовании наборов микрочипов с лиофилизированными тест-системами, что позволяет ветеринарным специалистам в короткие сроки определить спектр выделяемой микрофлоры. Результаты работы были использованы ГК «Люмэкс» (г. Санкт-Петербург) в дальнейшей работе по усовершенствованию преаналитического и аналитического этапа.

Выделенные возбудители *Campylobacter fetus subsp. fetus* и *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* рекомендованы к использованию в качестве производственных штаммов при изготовлении биологических препаратов, а также в качестве референтных при изучении механизмов устойчивости к антимикробным препаратам.

Своевременное выявление бета-лактамаз имеет важное практическое и теоретическое значение для корректировки рекомендаций по фармакотерапии бактериальных инфекций.

Теоретические и практические разработки диссертационной работы и используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»; ФГАОУ ВО «Санкт-петербургский государственный политехнический университет Петра Великого»; ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья»; ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»; ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Материалы изучения Азициклина использованы ООО НВЦ «Агроветзащита» для дальнейших разработок, создания новых форм и модификаций препарата.

Апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 35 научных работ, 24 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России Перечнем российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертации, статья в журнале из международной баз данных Web of Science Core Collection, а также 3 патента.

В работах, опубликованных по теме диссертации, выполненных лично и в соавторстве, весомая часть исследовательской деятельности принадлежит Макавчик Светлане Анатольевне. Проведение исследований, изложение и практическая реализация результатов осуществлены при личном участии соискателя. Диссертационная работа выполнена под консультационным сопровождением доктора биологических наук Сухинина А.А. и академика РАН, доктора ветеринарных наук, Енгашева С.В.

Оценка содержания и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертационной работе. Диссертационная работа изложена на 370 страницах компьютерного текста. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 63 рисунками. Список литературы включает 396 источников, в том числе 191 иностранных авторов.

В приложении включены копии патентов, нормативно-технической документации, а также актов испытаний и внедрения в производство.

В главе «Собственные исследования» раздел «Материалы и методы» содержат сведения о регионе, областях, в которых выполнена работа, а также данные по объектам и объемам исследований.

Разделы собственных исследований посвящены изучению полирезистентных возбудителей бактериальных болезней крупного рогатого скота, включая идентификацию видов с помощью бактериологического, протеомного и молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени и электрофоретической детекцией, с применением микрочипов с лиофилизированными реактивами).

Особенности распространения приоритетных микроорганизмов, их биологических свойств и антибиотикорезистентности.

Результаты фармако-токсикологических и клинических испытаний комбинированного препарата «Азициклин».

В главе «Заключение» представлены краткое резюме по отдельным разделам диссертации и выводы, основанные на результатах исследований.

Выводы (11) аргументированы, обоснованы результатами исследований автора. Степень достоверности их высокая.

На основании изучения содержания диссертационной работы, включая такие разделы, как «Материалы и методы исследований», «Результаты исследований» с конкретным информативным иллюстрированным материалом, «Заключение», «Предложения для практики» можно утверждать, что научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, достоверны и являются новыми. Достоверность результатов научных исследований подтверждается использованием современных эффективных эпизоотологических, лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических, протеомных методов, компьютерных программ обработки и анализа, большим объемом фактического материала, применением биостатистики и публикаций полученных данных в рецензируемых журналах.

Замечания, вопросы и пожелания. По существу научных положений, выводов диссертации, методологических подходов и по методике выполнения работы замечаний нет.

В диссертационной работе имеются немногочисленные стилистические погрешности, которые не снижают ценности выполненного научного труда.

В целом диссертационную работу Макавчик С.А. оценивая положительно, хотелось бы получить ответы на возникшие вопросы:

1. Как вы себе представляете комплекс мероприятий по предотвращению и распространению резистентных изолятов в животноводческом хозяйстве?

2. Иммуномодулирующий эффект антибиотика «Азициклин» на чем основано?

3. Охарактеризуйте основные механизмы антибиотикорезистентности оппортунистических инфекций.

4. Внедрение разработанного диагностического алгоритма достаточно ли для недопущения распространения атипичных форм возбудителей инфекционных болезней животных на территории РФ?

Заключение. Диссертационная работа Макавчик Светланы Анатольевны на тему: «Бактериальные болезни крупного рогатого скота, вызванные полирезистентными микроорганизмами (диагностика, лечение и профилактика)» является завершённой, выполненной на высоком методическом уровне научно-квалификационная работа, имеющее теоретическое и практическое значение в ветеринарии. В ней представлено

решение задач, имеющее существенное значение в области знания диагностики и идентификации антибиотикорезистентных микроорганизмов с последующим внедрением в практику ветеринарных лабораторий принципы микробиологического мониторинга за этиологически значимыми микроорганизмам. Впервые апробированы методологические подходы к созданию диагностических панелей для молекулярно-генетического выявления УПМ в скрининговых исследованиях.

Основные положения и выводы аргументированы и являются логическим завершением представленной диссертационной работы. По актуальности темы, новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований работа Макавчик Светланы Анатольевны соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9, «Положение о порядке присуждения ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора ветеринарных наук по специальностям 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология и 06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией.

Официальный оппонент:

доктор ветеринарных наук (научная специальность 06.02.02– ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология), профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ)

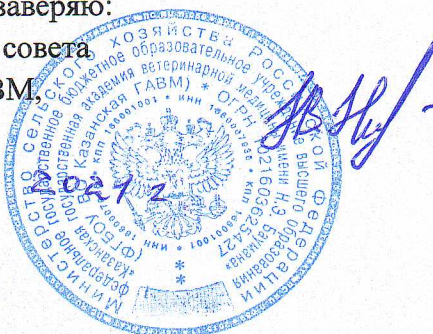
Галиуллин Альберт Камирович
01 сентября 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», 420029, г.Казань, Сибирский тракт,35.
Тел. 8(843)273-96-17, E-mail: albert-954@mail.ru

Подпись Галиуллина А.К. заверяю:

ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ,
кандидат вет. наук

01 сентября 2021 г.



Н.В.Николаев