



РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ
ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)

123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, 5
тел.: (495) 982-50-84, факс (499) 253-14-91
ИНН 7703056867, КПП 770301001
E.mail: vgnki@fsvps.gov.ru
http://vgnki.ru

20 ФЕВ 2024 № 467/1.3

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
ФГБУ «Всероссийский государственный
Центр качества и стандартизации
лекарственных средств для животных и
кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»)



А.В. Третьяков

20 24 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Мясоедова Юрия Михайловича: «Микобактериальные аллергены - совершенствование методов контроля качества и способов применения при аллергической диагностике туберкулёза и паратуберкулёза крупного рогатого скота», представленную к защите в диссертационный совет 24.1.249.01 при ФГБНУ «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.3 «Инфекционные болезни и иммунология животных»

Актуальность темы

Туберкулёз и паратуберкулёз крупного рогатого скота, являются актуальными хроническим инфекционными болезнями, наносящими значительный экономический ущерб животноводству.

По состоянию на сегодняшний день в Российской Федерации и за рубежом не разработаны эффективные иммунобиологические и терапевтические лекарственные средства для профилактики и лечения этих болезней. Поэтому, диагностическое исследование животных на туберкулёз

и паратуберкулез с последующей выбраковкой и убоем больных особей имеет важное значение при проведении профилактических и оздоровительных мероприятий. Причем, в сравнении с бактериологическими, молекулярно-генетическими, патологоанатомическими, серологическими диагностическими исследованиями особенное место в борьбе туберкулезом и паратуберкулезом животных занимает аллергическая диагностика болезней, по причине достаточно высокой чувствительности, специфичности и возможности проведения массовых (поголовных) прижизненных исследований животных, как профилактических, так и оздоровительных.

При этом в силу разных причин аллергическое исследование крупного рогатого скота на туберкулез и паратуберкулез, в частности эпизоотического статуса стад или групп животных, а также качественных характеристик диагностикумов (аллергенов), характеризуется на сегодняшний день разной диагностической активностью и значимостью. Также не были определены эквивалентность дозировок суспензий и оптимальные дозы микобактериальных аллергенов, не разработаны подходы нивелирования погрешностей при оценке иммунобиологических характеристик туберкулинов. Не подобраны оптимальные лабораторных модели животных для контроля качества диагностикумов, не решены вопросы моделирования паратуберкулёзной инфекции на лабораторных животных. Исследования, посвященные решению вышеозначенных вопросов, безусловно следует считать актуальными.

Целью диссертационного исследования Мясоедова Ю.М. являлось: совершенствование аллергенов, методических подходов и параметров контроля качества и способов применения микобактериальных аллергенов, для диагностики туберкулеза и паратуберкулёза крупного рогатого скота.

Новизна исследований

Автором диссертации подобраны оптимальные варианты сенсibilизации морских свинок микобактериями разных видов; установлены дозировки микобактериальных аллергенов, использование

которых позволяет получать достоверные результаты оценки их активности; установлено, что точность оценки иммунобиологических параметров микобактериальных аллергенов, на сенсibilизированных микобактериями морских свинок выше, в сравнении с инфицированным *M. bovis* крупным рогатым скотом; определена оптимальная диагностическая доза ППД туберкулина для млекопитающих, в современных международных единицах PPD-bovine, при постановке биологической пробы на лабораторных животных; разработана биологическая модель воспроизведения ГЗТ на различные микобактерии на сенсibilизированных морских свинок, путем усиления сенсibilизирующих свойств; впервые разработаны инструментальный способ оценки иммунобиологических показателей микобактериальных аллергенов и программа их статистического обсчета; разработаны комплексные аллергены КАМ-2 и КАМ-3 для применения при диагностике туберкулеза крупного рогатого скота, для дифференциации неспецифических реакций; разработан комплексный аллерген «Параавиум» для аллергической диагностики паратуберкулёза крупного рогатого скота.

Приоритетность научно-технических решений подтверждена патентами РФ: №110994, 05.05. 2011, «Шприц для введения животным суспензий лекарственных препаратов и антигенных субстанций»; №116472, 10. 01. 2012, «Пробка для укупорки стеклянных контейнеров, используемых в микробиологии»; №2517218, 25.10.2012, «Способ моделирования гиперчувствительности замедленного типа у морских свинок на микобактерии *M. bovis*»; Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2014611927, 26.12.2013, Specificity 1.0; Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013617658, 20.05.2013, Bioactive 1.0; №140669, 09. 01.2014, «Устройство определения морфологических количественных параметров воспалительного процесса, протекающего в коже лабораторных животных»; №2657837, 29. 09. 2017, «Способ выявления анергичного, больного туберкулезом крупного рогатого скота»; №2691398, 07 08 2018, «Способ оценки сенсibilизирующих свойств

микобактерий и микобактериальных антигенов»; № 2715220, 13.11.2019, «Способ оценки сенсibiliзирующих свойств атипичных микобактерий»; №2771778, 20. 07. 2021, «Комплексный аллерген для диагностики паратуберкулёза».; № 2800320, 20. 06. 2022, «Способ дифференциации *M. avium* subsp. *paratuberculosis* от других видов микобактерий на сенсibiliзированных этими видами микобактерий морских свинках».

Практическая и теоретическая значимость работы

Результаты выполненных научных исследований, безусловно, представляют высокий научный и практический интерес и были использованы при разработке следующих методических документов:

- Профилактические, диагностические, ограничительные и иные мероприятия, установление и отмена карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов туберкулёза животных. - ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва.-2019.-29 с.

- Профилактические, диагностические, лечебные, ограничительные и иные мероприятия, установление и отмена карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию паратуберкулёза животных.- ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва.-2019.-26 с.

- Применение симультанной пробы с ППД-туберкулином для млекопитающих и КАМ для индивидуального учета аллергических реакций, отбора реагирующих животных для диагностического убоя. - ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва.-2020.-29 с.

- Туберкулины очищенные (ППД) для животных. Межгосударственный стандарт. ГОСТ 32306-2013. Москва Стандартинформ 2013. 32 с.

Результаты исследований отражены в следующих монографиях:

- Аллергены и аллергическая диагностика микобактериальных инфекций животных/ А.Х. Найманов, Ю.М. Мясоедов. Курск, 2020.- 238 с.- ISBN: 978-5-907/67-74-2;

- Хронические инфекции животных Туберкулёз/ А.Х. Найманов, Е.П. Вангели, Ю.М. Мясоедов [и др.]. -Москва: Спутник+, 2022. - 320с. -ISBN 978-5-9973-6280-5;

- Хронические инфекции животных. Паратуберкулез/ А.Х. Найманов, Е.П. Вангели, Ю.М. Мясоедов [и др.]. -Москва: Спутник+, 2022. - 126 с.- ISBN 978-5-9973-6279-9.

Все это в целом свидетельствует о завершенности и оригинальности диссертационной работы Мясоедова Ю.М., а также практической значимости выполненных исследований.

Оценка содержания работы

Представленная соискателем диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, изложена на 277 страницах машинописного текста, содержит 45 таблиц, 10 иллюстраций и включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов исследований, заключение, выводы, практическое использование результатов исследований, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список использованной литературы, приложения. Библиографический указатель включает 411 источников, изданных до 2022 года включительно, из них 239 отечественных и 172-зарубежных авторов.

Диссертация дополнена приложением, в котором представлены документы, подтверждающие научную и практическую значимость полученных результатов

Во введении диссертантом определены и обоснованы цели и задачи исследования, его актуальность, представлены сведения об апробации диссертации.

В разделе «Обзор литературы», состоящем из шести глав, автор анализирует отечественные и зарубежные источники, посвященные историческим аспектам открытия, а также разработки и совершенствования

технологических этапов изготовления микобактериальных аллергенов и развития методик контроля и инструкций по применению.

Рассмотрены принципы иммунных механизмов, лежащих в основе аллергической диагностики туберкулеза и паратуберкулеза крупного рогатого скота. Представлены актуальные литературные данные по проблемам указанного способа диагностики данных болезней и её совершенствованию.

В разделе «Собственные исследования» приведены данные о материалах, оборудовании и методах, использованные при выполнении диссертационной работы. Используемые современные материалы, оборудование, методы исследований, объем проведенных экспериментов обеспечивают выполнение поставленных перед соискателем задач и научное обоснование выводов.

В разделе «Собственные исследования» приведены данные о материалах, оборудовании и методах, использованных при выполнении диссертационной работы, которые наряду с объемом исследований обеспечили выполнение поставленных задач и достижения цели работы.

Исследования выполнены с использованием современных клинических, бактериологических, биотехнологических, иммунологических, математических методов исследований и статистической обработки данных.

В разделе «Результаты исследований» последовательно изложены все этапы запланированной работы.

Первым этапом работы стал оптимизация методики сенсibilизации морских свинок, микобактериями разных видов. В итоге было установлено, что использование живых микобактерий предпочтительнее инактивированных и определены оптимальные сенсibilизирующие дозы микобактерий.

Затем были подобраны оптимальные эквивалентные дозировки микобактериальных аллергенов что обеспечило получение воспроизводимых и сходимых результатов исследований.

В последующем были выполнены:

сравнительные исследования биологической активности ППД туберкулина для млекопитающих на разных биологических моделях: морских свинок, сенсibilизированных микобактериями бычьего вида и крупном рогатом скоте, инфицированном микобактериями туберкулёза. При этом установлено, что биологическая активность образцов ППД для млекопитающих на морских свинок и крупном рогатом скоте, характеризуются существенными различиями. В итоге определение биологической активности ППД для млекопитающих на сенсibilизированных морских свинок, оказалось предпочтительнее, в сравнении с инфицированным крупным рогатым скотом;

- разработка порядка формирования групп морских свинок для оценки туберкулинов и определение оптимальных показателей качества туберкулиновой реакции и кратности использования сенсibilизированных морских свинок.

- определение диагностической дозы препаратов в современных Международных единицах для оценки гиперчувствительности замедленного типа.

- разработка инструментального контроля оценки интенсивности туберкулиновой реакции с программным обеспечением.

- усовершенствование методики оценки активности и специфичности аллергена очищенного комплексного из атипичных микобактерий в соответствии современными Международными требованиями.

По аналогии были разработаны методики контроля разных вариантов КАМ и Комплексного аллергена «Парааавиум».

Проведена оценка стабильности иммунобиологических свойств микобактериальных аллергенов, хранившиеся длительный период времени.

Особого внимания заслуживает проведенная автором работа по разработке новых комплексных аллергенов для дифференциальной

диагностики туберкулёза и паратуберкулёза, а также подбор модели воспроизведения паратуберкулёзной инфекции.

В разделе «Обсуждение полученных результатов исследования» представлено подробное и исчерпывающее обсуждение полученных результатов.

Исследования выполнены автором самостоятельно на высоком методическом уровне, выводы логично вытекают из результатов исследований. Результаты экспериментов были статистически обработаны, полученные данные достоверны.

Диссертационная работа оформлена грамотно, написана литературным языком. Материал диссертации изложен последовательно и логично. Заключение по разделам диссертации, выводы и практические предложения научно обоснованы и соответствуют полученным результатам.

Автореферат соответствует тексту диссертации, изложен лаконично, с применением современной терминологии. Основные положения диссертационной работы отражены в 60 печатных работ, из них 30-в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ. По материалам диссертационного исследования представлено 9 докладов на Международных научно-практических конференциях.

Представленные выводы являются логичным завершением проведенных исследований, соответствуют поставленным задачам и являются доказательством достижения поставленной цели.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и дает о ней наглядное представление.

Положительно оценивая представленную к защите диссертационную работу Мясоедова Юрия Михайловича, отмечая её завершенность и практический вклад, все же необходимо отметить некоторые недочёты, неудачные выражения, неточности и задать ряд вопросов:

1. «Среди инфекций крупного рогатого скота туберкулез и паратуберкулез являются наиболее распространенными» (в диссертации и автореферате), указано по последнему, стр. 3.

Это утверждение некорректно, и с учетом ссылки на данные статьи 2014 года, устаревшей по отношению к 2024 году и по данным оценки эпизоотической ситуации по болезням крупного рогатого скота, начиная с бруцеллеза и продолжая другими, острыми по проявлению болезнями, как молодняка, так и взрослых животных.

2. Вывод 12. Не информативен. Декларируемые в нем характеристики разработанного препарата не подтверждены конкретными названиями, используемых для сравнения аллергенов, как промышленных, так лабораторных и цифровыми показателями их активности, специфичности и стабильности.

3. Вывод 14. Вероятно, следует подобрать биологическую модель, а потом в процессе исследований установить, что именно она максимально подходит для тестирования качества разрабатываемого препарата или препаратов, в том числе для оценки их иммунобиологических показателей, или активности лучше, чем другие.

4. Вывод 16. По сути, вывод оценочный, и в данном случае не является прерогативой диссертанта. Это задача оппонентов, ведущей организация и пр.

5. Следует отметить, как недочет, использование автором результатов собственных научных исследований и разработок, преимущественно для разработки методических документов, не обязательных к исполнению, или при написании статей и монографий, но не документов регламентирующих проведение противоэпизоотических или диагностических мероприятий, то есть «Правил», «ГОСТов», «СТО» и «Инструкций по применению», за исключением препаратов, включенных в ГОСТ 32306-2013.Туберкулины очищенные (ППД) для животных. Межгосударственный стандарт, одним из разработчиков которого, является диссертант.

6. Следует отметить наличие в диссертации и автореферате отдельных неверных согласований слов в предложениях, ошибок или опечаток.

Считаю, что вышеуказанные замечания, неточности и недочеты не снижают общей положительной оценки работы, но должны быть учтены в дальнейшей научно-исследовательской и практической работе автора.

Анализ материалов диссертации и автореферата позволяет сделать вывод, что работа выполнена на современном научно-методическом уровне, а содержание автореферата отражает материалы, изложенные в диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мясоедова Юрия Михайловича является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научную разработку в области фундаментальных исследований туберкулёза и паратуберкулёза крупного рогатого скота, Диссертация написана автором самостоятельно, изложение материала подчинено внутренней логике исследования и содержит новые научные положения и результаты, представляемые для публичной защиты, свидетельствующие о научном вкладе в науку и практическую иммунологию.

Работа по своей актуальности, объёму экспериментальных исследований, методическому решению поставленных задач, теоретической и практической значимости полученных результатов отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, а её автор Мясоедов Юрий Михайлович заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности: 4.2.3. – инфекционные болезни и иммунология животных.

Отзыв, на диссертационную работу Мясоедова Юрия Михайловича заслушан, рассмотрен и одобрен на заседании сотрудников отделения иммунобиологических лекарственных средств ФГБУ «ВГНКИ» (протокол № 4 от 02.02.2024 г.).

Главный научный сотрудник
научно-технологической лаборатории
ФГБУ «ВГНКИ»,
доктор ветеринарных наук

Скляров Олег Дмитриевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»)
123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, д.5.
e-mail: kanc@vgnki.ru, тел. +7 (495) 982-50-84

Подпись Склярова Олега Дмитриевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «ВГНКИ»,
доктор ветеринарных наук



Кочиш О.И.