

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ГАУ  
Северного Зауралья

кандидат биологических наук,  
доцент

Е.Г. Бойко

«06» сентября 2021 г.



ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Государственный аграрный университет Северного Зауралья» (ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья) на диссертацию Макавчик Светланы Анатольевны «Бактериальные болезни крупного рогатого скота, вызванные полирезистентными микроорганизмами (диагностика, лечение и профилактика)», представленную на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук в диссертационный совет Д 220.059.03 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», по специальностям 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология и 06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией.

**Актуальность темы диссертационной работы.** Проблема полирезистентности болезнетворных бактерий является одной из актуальных в инфекционной патологии животных. Микроорганизмы с множественной лекарственной резистентностью быстро распространяются и необходимо пополнять арсенал антимикробных средств для эффективной борьбы с ними. Используемые в ветеринарии антибиотики в основном идентичны с медицинскими, поэтому повышается риск возникновения и распространения резистентных микроорганизмов, в том числе общих для человека и животных. В связи с этим антибиотики делятся на несколько групп, по классификации ВОЗ.

В диссертационной работе Макавчик Светланы Анатольевны проведен анализ нормативных документов для определения резистентности

микроорганизмов в ветеринарных лабораториях. Выбор интерпретационных критериев зависел от целей, как для определения чувствительности с терапевтической целью, так и при проведении эпизоотологического мониторинга за антимикробной резистентностью. Для рациональной фармакотерапии животных использовали критерии интерпретации ECOFF с учетом биологической активности микроорганизмов, «Экспертные правила определения к антибиотикам EUCAST». Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов проводили согласно стандартам Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), клиническим рекомендациям Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST).

Диссертант в своей работе провел сравнительный анализ чувствительности к антимикробным препаратам условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от крупного рогатого скота. Определил механизмы резистентности фенотипическими методами, изучил возможность использования платформы AMRcloud для эпизоотологического анализа распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Автором проведен микробиологический мониторинг с целью изучения биологических свойств возбудителей инфекционных болезней животных, выделенных на территории Российской Федерации - прогнозирование эпизоотологической ситуации. Тема работы входит в область перспективных направлений и на это указывает то, что возбудители способны покидать природные биотопы, преодолевать межвидовые барьеры, распространение антимикробной резистентности и т.д., что является биологической угрозой. (Указ Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 "Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу").

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** По содержанию и изложению докторская диссертационная работа С.А. Макавчик соответствует избранному направлению.



Высокий уровень методических и методологических подходов с использованием комплекса современных методов исследований позволили диссертанту реализовать сформулированные цель и задачи, сделать достоверные выводы и дать практические предложения, которые логически вытекают из содержания диссертационной работы. Не вызывают сомнения достаточность объемов исследований, их качество.

Материалы диссертационной работы С.А. Макавчик доложены и обсуждены на ежегодных отчетных научных и учебно-методических конференциях профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины. Основные результаты диссертационной работы доложены на научных конференциях и специализированных конгрессах (всего 14 мероприятий).

**Рекомендации по использованию результатов исследований.** Диссертационное исследование расширяет теоретическое представление о патогенном влиянии микроорганизмов о видовом разнообразии микроорганизмов с учетом атипичных, сложно культивируемых форм и их этиологической значимости в эпизоотической ситуации бактериальных инфекций крупного рогатого скота в хозяйствах Северо-Западного ФО РФ позволяет расширить представление.

Результаты бактериологических, молекулярно-генетических, протеометрических исследований этиологически значимых бактерий с атипичными свойствами являются основой для усовершенствования мероприятий по лечению и профилактике бактериальных инфекций.

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» (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 диссертации 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.

**Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации.**  
При оформлении диссертации автором полностью соблюдены существующие



требования, предъявляемые к архитектонике подобных работ. Разделы диссертации отражают последовательную и логическую связь. Диссертационная работа изложена на 370 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы исследования и результаты исследований, и их анализ, обсуждения полученных результатов, заключения, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, перечня условных обозначений, списка литературы и приложения.

Работа иллюстрирована 44 таблицами и 63 рисунками. Список литературы включает 396 источников, в том числе 191 иностранных авторов.

В разделе «Введение» (с. 7-19) автором сформулирована актуальность, обозначена цель исследований с вытекающими задачами, отражена научная новизна, теоретическая и практическая ценность работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации по результатам исследований.

Глава 1 «Обзор литературы» (с. 20-122) содержит 8 подразделов, в которых приводятся сведения, содержащиеся в научной литературе о распространении и особенностях эпизоотологии при бактериальных инфекциях животных, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Изложены данные литературы, характеризующие устойчивых к антимикробным препаратам изолятов микроорганизмов, выделяемых от животных и циркулирующих в животноводческих комплексах, освещены опубликованные данные о их распространении и актуальности их изучения для прогнозирования течения болезни и выбора адекватных схем лечения

Глава 2 «Собственные исследования» состоит из двух разделов: «Материалы и методы исследования», «Результаты исследований».

В разделе 2.1 «Материал и методы исследований» (с. 123-143) указаны материалы и методы бактериологических исследований; примененные клинические, биохимические методы; молекулярно-генетические методы; протеомные методы; фармако-токсикологические, методики изучения эффективности комплексного противомикробного препарата при бактериальных инфекциях телят, методы статистической обработки цифровых показателей.

Разделе 2.2. «Результаты собственных исследований» (с. 144-274) изложены результаты выявления и идентификации бактериологическим методом условно-патогенных микроорганизмов с атипичными свойствами, изолированных от крупного рогатого скота. Приведены результаты применения MALDI-TOF-MS анализа для видовой идентификации и дифференциации микроорганизмов с атипичными биологическими свойствами, изолированных от животных. Отражены полученные результаты применения молекулярно-генетических методов (ПЦР, секвенирование) в лабораторной диагностике бактериальных инфекций животных. Выполненный объем исследований позволил диссертанту разработать алгоритм лабораторной диагностики инфекционных болезней с учетом атипичных, труднокультивируемых микроорганизмов с применением полифазного лабораторного метода. Отмечено, что в результате мониторинга возбудителей бактериальных болезней крупного рогатого скота в хозяйствах Северо-Западного ФО РФ с применением полифазного лабораторного анализа установлено распространение этиологически значимых полирезистентных *E. coli*, гипервирулентных *Klebsiella pneumoniae* (*hvKp* – *hypervirulent K. pneumoniae*) и эмерджентных грамотрицательных неферментирующих *Stenotrophomonas maltophilia*, изолированных от животных. Установлено, что для успешной фармакотерапии животных важным является видовая идентификация возбудителей, анализ антибиотикограмм и интерпретация результатов, лабораторный мониторинг за механизмами антибиотикорезистентности микроорганизмов. Это необходимо ветеринарным врачам для осуществления рационального подбора АМП, их ротации и прогнозирования клинической эффективности. В животноводческих хозяйствах антимикробная терапия чаще, чем другие виды лечения требует пересмотра лечебной эффективности. Выполненный объем исследований позволил диссертанту разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с бактериальными инфекциями крупного рогатого скота в хозяйствах Северо-Западного региона РФ.

Приведены результаты доклинических исследований лекарственного препарата - Азициклин. В частности, определены общетоксические свойства препаратов, приведены результаты изучения острой токсичности, субхронической токсичности, раздражающего, аллергического действия.



Результаты определения терапевтической эффективности применения препарата Азициклина при остром бронхите телят бактериальной этиологии, при хронической бронхопневмонии и серозно-катаральной пневмонии телят. Рассчитана экономическая эффективность от применения оптимальных схем лечения при бактериальных инфекциях крупного рогатого скота.

В главе «Обсуждение полученных результатов» (с. 275-298) диссертант проанализировал полученные результаты и сопоставил их с данными изученных литературных источников.

Завершается диссертация заключением, рекомендациями и анализом перспективы дальнейшей разработки темы. Выводы в целом отражают исследования диссертанта, сформулированы на основании полученных результатов, достаточно аргументированы и объективны.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность подтверждается использованием репрезентативной выборки объектов исследования, которая соответствует целям и задачам данной научно-квалификационной работы.

Цифровой материал сведен в таблицы, а также иллюстрирован оригинальными рисунками, результаты работы проанализированы и обобщены.

Материалы диссертационной работы легли в основу 35 научных работ, 24 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России в перечень российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертации, статья в журнале из международных баз данных Web of Science Core Collection. Научная новизна подтверждена 3 патентами РФ.

Проведены клинические и доклинические исследования Азициклина. Теоретически и экспериментально обосновано применение антибактериального препарата Азициклина на основе Доксициклина, Азитромицина и Эмиданола. Впервые на основе результатов экспериментальных исследований дана фармако-токсикологическая характеристика, доказывающая возможность безопасного использования лекарственного средства в терапевтических дозах и проведена оценка эффективности лечения бактериальных инфекций с учетом атипичных, персистирующих, труднокультивируемых и некультивируемых форм бактерий.

Материалы исследований Азициклина используются ООО НВЦ «Агроветзащита» для разработки научно-технической документации.

**Степень завершенности и качество оформления диссертации.** Проведенные С.А. Макавчик анализ и интерпретация результатов исследований, свидетельствует о том, что сформулированная в работе цель достигнута, а поставленные задачи решены. Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, представляют собой законченное научное исследование. К достоинствам работы можно отнести качество изложения материала, который подан последовательно, логично и аргументировано. Работа аккуратно оформлена, проиллюстрирована информативными таблицами и рисунками. Автореферат соответствует тексту диссертации и дает возможность вынести заключение о характере научных результатов и их достоверности.

Оценивая в целом положительно данную работу, хотелось бы получить ответы на ряд вопросов.

#### **Замечания, вопросы и пожелания**

1. С какими факторами Вы связываете появление микроорганизмов с атипичными биологическими свойствами?
2. Как устанавливали роль условно-патогенных микроорганизмов как этиологического фактора при ко-инфекциях?
3. Какие профилактические мероприятия, проводимые Вами, позволили снизить возникновение и распространение полирезистентных микроорганизмов?
4. Чем обусловлен выбор исследуемого Вами комбинированного препарата Азициклин? Как значение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибиотика позволяет прогнозировать вероятность успеха и неудачи выбранной терапии животных?

В диссертационной работе имеются отдельные опечатки, некорректные выражения, которые не снижают научную и практическую значимость работы, а потому не могут отразиться на ее положительной оценке в целом.

**Заключение.** Работа Макавчик Светланы Анатольевны «Бактериальные болезни крупного рогатого скота, вызванные полирезистентными микроорганизмами (диагностика, лечение и профилактика)» является значительным вкладом в решении проблемы, обусловленной риском возникновения и распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов,



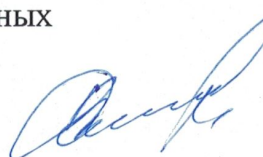
появление атипичных биологических свойств, приводящих к необходимости постоянного мониторинга за их биологическими свойствами и устойчивостью к антимикробным препаратам.

Диссертационная работа Макавчик Светланы Анатольевны по актуальности темы, новизне и практической значимости полученных данных соответствует п.9 «Положению о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям ВАК при Минобрнауки РФ, является законченной научно-квалификационной работой, 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.

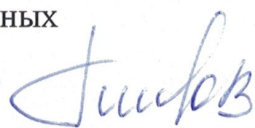
Материалы диссертационной работы, автореферат и отзыв рассмотрен и одобрен на заседании сотрудников кафедры инфекционных и инвазивных болезней животных (протокол № 1 от 6 сентября 2021).

Отзыв ведущей организации составили:

Заведующий кафедрой инфекционных и инвазивных болезней ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, доктор биологических наук, профессор

  
Домацкий  
Владимир  
Николаевич

Профессор кафедры инфекционных и инвазивных болезней ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, доктор ветеринарных наук, доцент

  
Глазунов  
Юрий  
Валерьевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Государственный аграрный университет Северного Зауралья» (ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья)

Фактический адрес: 625003, Тюменская обл., г.Тюмень, ул. Республики, 7

Телефон: 8(3452) 46-16-43; 290-181

Факс: 8(3452) 29-01-10, адрес электронной почты: acadagro@mail.ru