

## **Отзыв**

**официального оппонента доктора биологических наук, профессора Аксеновой Веры Михайловны на диссертацию Черницкого Антона Евгеньевича на тему «Патофизиологическое обоснование методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период», представленную в диссертационный совет Д 220.062.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных**

Актуальность избранной темы диссертации не вызывает сомнения из-за широкой распространенности бронхолегочных заболеваний животных как в нашей стране, так и за рубежом. Выявление основ патогенеза бронхита и бронхопневмонии у телят, разработка их направленной фармакокоррекции, постановка дифференциального диагноза – актуальная научно-практическая проблема ветеринарии, не решенная в достаточном объеме. До настоящего времени нет патогенетически обоснованных методов профилактики и ранней диагностики бронхолегочных заболеваний у телят, что несомненно могло бы способствовать улучшению результатов лечения. Проблема взаимоотношения мать-плацента-плод находится в центре внимания биологов и врачей давно. Некоторые причины возникновения бронхолегочных болезней у телят кроются в содержании, кормлении и эксплуатации коров-матерей, что отмечено многими исследователями. Доказано, что ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных занимает гипоксия плода и новорожденных. Поэтому поиск более новых подходов в лабораторной диагностике ранних маркеров заболевания органов дыхания, прогнозирование развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период актуален. Ведущие позиции в современном диагностическом процессе занимает клиническая лабораторная диагностика. Показатели, получаемые при исследовании образцов крови, что традиционно используется в клинической практике, не всегда своевременно отражают течение патологических процессов. Очевидно, что это приводит к запоздалой терапевтической коррекции осложнений. Решение этой проблемы возможно за счет результативности лабораторной диагностики путем включения в спектр объектов исследования КВВ и трахеальных смывов.

В свете сказанного становится понятно, что цель работы – выявить основные патофизиологические механизмы формирования



предрасположенности новорожденных телят к развитию респираторных заболеваний и провести теоретико-экспериментальное обоснование новых методов их неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода следует полностью одобрить.

Цель работы была достигнута: - изучением взаимосвязи функциональных нарушений в системе «мать-плацента-плод» при преэклампсии и синдроме внутриутробной задержки развития плода у коров-матерей с предрасположенностью новорожденных телят к развитию респираторных заболеваний;

- изучением особенностей функционального становления дыхательной системы в неонатальный период у телят с разным уровнем физиологической зрелости при рождении;

- определением роли биохимического статуса и индивидуальной реактивности гранулоцитарной системы новорожденных телят в формировании предрасположенности к развитию респираторных заболеваний;

- разработкой методов прогнозирования развития респираторных заболеваний по биохимическому и гематологическому профилю новорожденных телят и их матерей;

- выявлением динамики показателей кислотно-основного состояния, оксидативного стресса, эндогенной интоксикации и воспаления, определяемых в КВВ и крови, у телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе;

- обоснованием выбора клинических и лабораторных критериев для неинвазивного контроля респираторных заболеваний у телят;

- патофизиологическим обоснованием применения микроэлементов, участвующих в регуляции системы АОЗ, для профилактики и терапии респираторных заболеваний у телят.

Четкая формулировка задач, рациональное использование методических и методологических подходов при их решении дают представление об объеме исследований.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнения, поскольку определяется комплексным подходом к решению поставленных задач.**

При выполнении работы использованы общепринятые методы исследования: физической и аналитической химии, клинические, гематологические, биохимические, бактериологические, молекулярно-



генетические, серологические и статистические, что свидетельствует о высокой квалификации диссертанта.

Биохимические анализы проб крови, мочи, волос кисти хвоста, КВВ, трахеальных смывов проводились часто с использованием коммерческих наборов реактивов и современных измерительных приборов (спектрофотометров, спектрофлуорофотометра, атомно-адсорбционного спектрометра, биохемилуминометра, анализаторов отечественного, но чаще иностранного производства (США, Франция, Дания, Япония)). Анализ равновесной газовой фазы над КВВ телят проводили на анализаторе газов «МАГ-8» с методологией «Электронный нос».

Основные положения диссертации подтверждены вариационно-статистическим анализом, который выполнен с применением современных пакетов прикладных программ Statistica 8.0 и IBM SPSS Statistica 20 (США) и методов компьютерного прогноза в специализированных программах для ЭВМ.

Данные в таблицах представлены в виде Max и Min значений, средних значений, стандартного отклонения и медианы. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты проведенных исследований, представленные в диссертационной работе, выполнены на большом количестве (900 коров и телят красно-пёстрой и черно-пёстрой пород), принадлежащих трем разным хозяйствам ООО Воронежской области.

Таблицы (42) и рисунки (40) достаточно демонстративны. Полученные результаты проведенных исследований соответствуют сформулированной цели и поставленным для решения этой цели задачам.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» в лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных. Часть её является фрагментом многопланового кооперативного исследования с сотрудниками ФГБОУ ВО «ВГУ», ФГБОУ ВО «ВГУИТ» ГЕОХИ РАН и ООО «Доступная робототехника».

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Диссертационная работа отличается новизной. Автором впервые дано патофизиологическое обоснование не только методов неинвазивной диагностики, но и прогнозирование развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период. Обоснован новый методологический подход к прогнозированию развития респираторных заболеваний телят на основании клинико-лабораторных показателей беременных коров. Впервые показано, что прогнозировать развитие и исход респираторных заболеваний у телят в неонатальный период



возможно (и нужно) с помощью неинвазивной диагностики, включающей исследования в сыворотке крови коров-матерей, содержания стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола, соотношения прогестерон/эстрадиол) за 30 дней до предполагаемого отёла.

Впервые выявлено, что через 24 часа после рождения у телят, предрасположенных к развитию респираторных заболеваний, изменяется активность реакций ПОЛ, обусловленная снижением активности ферментативного и неферментативного звеньев АОЗ (накоплением МДА в крови и КВВ, активности каталазы в крови), содержания антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола, витаминов А и  $\alpha$ -аскорбиновой кислоты), содержания микроэлементов (цинка, меди, марганца, селена и кобальта), участвующих в регуляции АОЗ в волосе кисти хвоста; содержания кальция и магния в сыворотке крови и КВВ на фоне гормональных нарушений (уменьшением содержания дегидроэпио-андростерон-сульфата и альдостерона).

Впервые показана положительная эффективность витаминно-минерального препарата «Антимиопатик» для профилактики и терапии респираторных заболеваний у новорожденных телят.

Впервые показано, что применение препарата «Антимиопатик» коровам-матерям за 20-40 и 60 дней до предполагаемого отёла способствовало уменьшению заболеваемости новорожденных телят.

Впервые изучено влияние функционального состояния органов дыхания, метаболического и оксидантно-антиоксидантного статуса новорожденных телят с разным уровнем физиологической зрелости на формирование предрасположенности к респираторным заболеваниям. Установлено, что длительность транзиторной гипервентиляции, сроки компенсации послеродовой гипоксии и ацидоза и интенсивность респираторного влаговыведения у телят зависят от уровня их физиологической зрелости при рождении.

Представляется весьма перспективным предложенное диссертантом устройство для сбора КВВ у животных.

Впервые предложен флуорометрический метод определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе.

Впервые показаны изменения в составе равновесной газовой фазы над пробами КВВ у телят в неонатальный период в условиях нормы и при развитии респираторных заболеваний.

Сформулированные автором положения базируются на достоверном экспериментальном материале, апробированном в производственных условиях (в трех хозяйствах Воронежской области) и могут быть



использованы практическими специалистами и в работе образовательных учреждений.

Достоверность полученных результатов объясняется применением разных методов исследования, репрезентативностью полученного материала и статистической обработкой сравниваемых показателей. Выводы по результатам диссертационной работы соответствуют её содержанию, достоверность и новизна полученных данных объективны и обоснованы.

Таким образом, основные результаты и теоретические положения имеют приоритетный характер, а результаты изучения состава равновесной газовой фазы над пробами КВВ и биохимического состава КВВ являются уникальными в масштабе отечественной и мировой ветеринарной науки. Объем проведенных исследований, высокий научный и методический уровень, адекватность методов поставленным целям и задачам исследования, статистическая обработка результатов свидетельствуют о достоверности полученных результатов и выводов.

**Соответствие диссертации и автора критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней».** Диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Она написана соискателем самостоятельно, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты. Диссертация имеет существенный как теоретический, так и практический характер. Автореферат содержит основные разделы диссертации и раскрывает её научные положения, выносимые на защиту. Все разделы в диссертации и автореферате идентичны. Основные положения диссертации вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБНУ «ВНИВИПФиТ», обсуждены на 5-ти Всероссийских и 11-ти Международных конференциях, 4-х съездах и 3-х симпозиумах. Автор разработал три программы для ЭВМ для оценки взаимосвязи клинического состояния и биохимического профиля новорожденных телят, для оценки риска развития и исхода болезней органов пищеварения и дыхания у телят по гематологическим и биохимическим показателям их матерей в сухостойный период, для оценки риска развития и исхода желудочно-кишечных и респираторных болезней у телят в неонатальный период.

**Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность эмпирического материала.** Степень личного участия автора заключается в постановке проблемы, организации и проведении исследований. Автором лично получена основная часть исходных данных научных экспериментов, проведена обработка и интерпретация результатов эксперимента, а также научный анализ данных. Репрезентативность



полученных результатов не вызывает сомнений. Цифровой материал сведен в таблицы и рисунки.

**Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, списка литературы, приложения; изложена на 348 страницах компьютерного набора.

Во введении (с. 4-15) изложены актуальность темы, цель и задачи исследования, оценивается научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, отражается методология и методы исследования, приводятся научные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов и о личном участии в работе, конкурсной поддержке и публикациях. Все пункты введения изложены логично, последовательно и убедительно.

Обзор литературы изложен на 60 страницах (с. 16-76), содержит 4 раздела. Раздел 1.1. (с. 16-19) Распространение респираторных заболеваний у молочных телят, жаль, что не упомянуты результаты наших исследований по распространению бронхопневмонии в хозяйствах Пермского края.

Раздел 1.2 (с. 19-39) Этиология, патогенез и факторы, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у молочных телят, в котором продемонстрированы стресс-факторы, способствующие развитию вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей, показаны основные аспекты патогенеза респираторных заболеваний у телят; отмечены внутриутробные нарушения, предрасполагающие к развитию респираторных заболеваний у телят; роль фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержки развития эмбриона и плода на адаптацию новорожденного; четко показана взаимосвязь развития бронхопневмонии с микробной обсемененностью бронхов и легких и развитием вторичных иммунодефицитных состояний.

В разделе 1.3 (с. 39-62) Диагностика респираторных заболеваний у телят, отмечена связь респираторных, желудочно-кишечных заболеваний и омфалита, подчеркнута важность общепринятых методов клинического, патологоанатомического и лабораторного анализа, а также обращено внимание на исследование параметров бронхо-альвеолярного лаважа и КВВ.

Раздел 1.4 (с. 62-68) Прогнозирование развития и исхода респираторных заболеваний у телят. В данном разделе рассматриваются рекомендации многих исследователей разных оценок новорожденных телят по клинико-этологическим показателям (через 1,5-2 часа) по 10 признакам шкалы Vigor, шкалы Апгар, использованию индекса Хильдебранда, а также по морфо-функциональным и метаболическим показателям.



Таким образом, обзор литературы показывает многогранный подход к изучаемой проблеме, читается с интересом. Изложение материала обзора убеждает в необходимости разработки критериев дифференциальной диагностики разных бронхолегочных заболеваний у телят, определяющих дальнейшую тактику терапии.

Глава «Собственные исследования» изложена на 187 страницах (с.69-256) и включает несколько разделов. В разделе 2.1 (с. 69-76) Материалы и методы исследования приведены сроки выполнения исследования (2010 - 2019 г.г.). Экспериментальными животными служили коровы и телята, принадлежащие ООО «Воронежпищепродукт», ООО «Большевик» и ГК «Агротех-Гарант» Воронежской области РФ. В зависимости от поставленных задач использовались разные методические приемы и методы.

Диагностика респираторных заболеваний у телят и коров проводилась с использованием общих и специальных методов клинического исследования (пальпации, перкуссии, аускультации, ультразвуковой эхографии).

Материалом исследования служили кровь, кал, волосы хвоста, КВВ, равновесная газовая фаза над КВВ, трахеальные смывы.

Лабораторные методы исследования включали:

- биохимические методы (исследование углеводного, белкового, липидного, минерального, витаминного и гормонального обменов);
- гематологические исследования проведены на анализаторе Micros-60;
- иммунологические исследования включали определение фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного числа, лизоцимной и комплементарной активности сыворотки крови, концентрации катионных белков в нейтрофилах;
- серологическое исследование сыворотки крови на наличие специфических антител к вирусам инфекционного ринотрахеита и парагриппа;
- бактериологические и молекулярно-генетические исследования трахеальных смывов методом ПЦР на ИРТ, ПГ-3, вирусную диарею - болезнь слизистых КРС, аденовироз, ротавирусную и респираторно-синцитиальную инфекцию, хламидиоз, микоплазмоз;
- изучение состава равновесной газовой фазы (РГФ) над КВВ на анализаторе газов «МАГ-8»;

Разработаны компьютерные программы для оценки риска развития и исхода респираторных заболеваний у телят и статистические методы исследования.



Глава материалов и методов дает перечень использованных в работе исследовательских приемов, измерительного оборудования, что позволяет заинтересованному читателю воспользоваться ими при внедрении в собственную клиническую практику или научно-исследовательскую работу.

Все проведенные лабораторные исследования выполнены на высоком научном и методическом уровне, адекватно поставленным задачам исследования. Статистическая обработка результатов свидетельствует о достоверности полученных результатов и выводов.

Глава «Результаты исследований и их анализ» (с. 77-256) написана нетрадиционно, в которой рассматриваются «Нарушения во внутриутробном периоде, предрасполагающих к развитию респираторных заболеваний у телят» (с. 77-107), «Индивидуальная реактивность гранулоцитарной системы новорожденных телят и ее роль в патогенезе респираторных заболеваний» (с.108-115), «Роль биохимического статуса новорожденных телят в формировании колострального иммунитета» (с.116-128), «Функциональное становление дыхательной системы у новорожденных телят с разным уровнем жизнеспособности» (с.129-144), «Характеристика кислотно-основного состояния и газового состава венозной крови у телят в норме и при дыхательной недостаточности» (с. 145-154), «Разработка методов ранней диагностики респираторных заболеваний у телят» (с. 154-195), «Изменение биохимического профиля новорожденных телят при развитии респираторных заболеваний и в саногенезе» (с.195-222), «Прогнозирование развития респираторных заболеваний по биохимическому и гематологическому профилю новорожденных телят и их матерей» (с.222-240), «Прогнозирование течения и исхода респираторных заболеваний у телят» (с.240-245), «Применение препарата «Антимиопатик» коровам-матерям для профилактики респираторных заболеваний у их потомства» (с. 246-256).

В конце каждого раздела представлено обсуждение полученных результатов и список авторских публикаций по данной теме.

Большинство полученных результатов являются новыми, особенно касающиеся оценки функционального состояния дыхательной системы и диагностики респираторных заболеваний у телят по составу равновесной газовой фазы над пробами КВВ и состава самого КВВ (рН, пероксида водорода, общего белка). Эти результаты являются новыми не только в теоретическом плане, но и имеют важное практическое значение в диагностике и терапии бронхолегочных заболеваний.

Научно-практическая ценность диссертации заключается в использовании результатов диссертационной работы в учебном процессе ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ, ФГБОУ ВО Костромская ГСХА, ФГБОУ ВО



«Астраханский государственный университет», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.М Вернадского» и внедрены в практику животноводства 3-х хозяйств Воронежской области.

Алгоритмы лабораторного обследования матерей и телят, основывающиеся на клинических и биохимических исследованиях, повышают оперативность диагностики респираторных заболеваний у телят и позволяют осуществлять их своевременную коррекцию.

Совокупность результатов клинико-экспериментального исследования позволило автору показать новые подходы к лабораторной диагностике респираторных заболеваний у телят с патофизиологическим обоснованием методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода этих заболеваний у телят в неонатальный период.

Заключение (с. 257) изложено на одной странице, где автор обобщает новые сведения, полученные в работе, которые далее расшифрованы в выводах.

Выводы (с.258-262) включают 13 пунктов, практические рекомендации – 9 пунктов (с. 262-265), которые конкретны и объективны и полностью вытекают из содержания диссертации.

В завершающей части диссертации изложены перспективы дальнейшей разработки темы (с.266). В порядке пожеланий дальнейших исследований – изучить особенности состояния сурфактантной системы легких у новорожденных телят при респираторных заболеваниях, поскольку на сегодняшний день отсутствуют четкие представления об особенностях таковой.

Список использованных сокращений (с. 267-268), который лучше представить по алфавиту в начале диссертации.

Указатель литературы (с.269-332), изложенный на 64 страницах включает 505 литературных источников, из них 219 отечественных и 286 зарубежных.

Имеется приложение, в котором представлены копии всех 8-и патентов РФ «Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха», «Способ определения концентрации пероксида водорода в выдыхаемом воздухе у животных», «Способ ранней диагностики бронхита у телят», «Способ неинвазивной экспресс-диагностики воспалительного процесса в органах дыхания у телят», «Способ прогнозирования развития болезней у новорожденных телят», «Способ прогнозирования течения бронхита у телят», «Способ определения жизнеспособности новорожденных телят», «Способ лечения бронхопневмонии у телят», трех свидетельств и государственной регистрации программ для ЭВМ.



**Ценность научных работ соискателя.** Основные научные положения, результаты, выводы, рекомендации диссертации хорошо представлены в 70 отечественных и зарубежных публикациях, из них 15 изданы в ведущих изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 9 статьях и 3 тезисах, индексируемых в Scopus/Web of Science, 8 авторских патентах РФ, 3-х свидетельствах программы для ЭВМ, 1-й монографии и 1-м методическом пособии.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций несомненна, что нашло отражение в 8-и авторских свидетельствах на изобретения и разработке программ для ЭВМ.

Оценивая в целом положительно докторскую диссертацию А.Е. Черницкого на тему: «Патофизиологическое обоснование методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период», хотелось бы высказать ряд замечаний.

Автор диссертации, как в самой диссертации, так и в автореферате констатирует «детальное» изучение литературы по теме диссертации. Однако жаль, что не цитируются кандидатская диссертация А.В. Старковой по теме: «Диагностика эндогенной интоксикации у новорожденных детей, перенесших гипоксию» (Пермь, 1998), значительное место в этой работе отведено изучению эндогенной интоксикации у новорожденных детей на 3-5 сутки жизни, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, у детей рожденных от матерей с гестозом, у детей с острой гипоксией; кандидатской диссертации Н.Б. Никулиной (Пермь, 2005) по теме «Клинико-биохимические особенности бронхопневмонии домашних животных и лечебно-профилактические мероприятия»; кандидатской диссертации С.В. Гуровой (2008) по теме «Лимфотропная терапия бронхопневмонии у телят», в которых показаны активация реакции ПОЛ и повышение эндогенной интоксикации у телят, больных бронхопневмонией.

Следовало бы упомянуть и работы по изучению особенностей эритроцитов, нейтрофилов и тромбоцитов крови у телят при неспецифической бронхопневмонии (Аксенова В.М., Никулина Н.Б., Гурова С.В., 2007, 2013, 2014), а также эффект применения перекиси водорода при острой форме бронхопневмонии (Никулина Н.Б., Аксенова В.М., 2011).

В порядке замечаний - не стоит подсчет процента количества животных давать до сотых (с.77). В диссертации имеются опечатки (с. 35, 68, 87, 99, 114, 163, 185). В разных главах работы при обсуждении работы встречается повтор табличных данных (с. 77, 93, 98, 102, 118, 125, 126, 127,



150, 163, 185), поэтому за счет этого количество страниц диссертации увеличено.

В работе хорошо показано патофизиологическое обоснование препарата «Антимиопатика» коровам-матерям для профилактики респираторных заболеваний у их потомства. Каков механизм наблюдаемого эффекта на молекулярном уровне?

Приведенные замечания не снижают научной и практической ценности работы. Диссертация А.Е. Черницкого является вполне законченным исследованием, содержащим большой и тщательно обработанный материал.



## Заключение

Диссертация Антона Евгеньевича Черницкого «Патофизиологическое обоснование методов неинвазивной диагностики, прогнозирования развития и исхода респираторных заболеваний у телят в неонатальный период» является завершённой самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, в которой содержится новое решение актуальных задач в неинвазивной лабораторной диагностике респираторных заболеваний у телят и терапии.

Представленная диссертация отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного 24.09.2013 №842), предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а её автор А.Е. Черницкий заслуживает присуждения искомой степени по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры биологии  
и гигиены животных  
ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ,  
доктор биологических наук,  
профессор

Аксёнова В.М.

Подпись профессора Аксёновой В.М.  
заверяю, зав. отделом кадров  
ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ  
25.05.2020

Пастунов О.Ю.

Адрес: 614000, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.23 ФГБОУ  
ВО Пермский государственный аграрно-технологический университет им.  
ак. Д.Н. Прянишникова

Телефон: +7 (342) 217-96-17

Факс: +7 (342) 217-91-71

Электронная почта: [gd@parmail.ru](mailto:gd@parmail.ru)



И.о. профессора  
  
И.П. Сазонов