

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ АГРАРНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН)**

Белинского ул., д.112-а, Екатеринбург, 620142, а/я 269
Тел.: (343) 257-20-44; 257-78-71; 257-79-71 Факс: (343) 257-82-63

E-mail: info@urnivi.ru

ОКПО 05075161, ОГРН 1036603988442, ИНН/КПП 6661002456/667101001

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Уральский
федеральный аграрный научно-
исследовательский центр Уральского
отделения Российской академии наук»,
доктор сельскохозяйственных наук,
Зезин Никита Николаевич



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Агаркова Александра Викторовича на тему: «Иммунологический статус функциональной системы «мать-плацента-потомство» и жизнеспособность приплода», представленную к публичной защите в диссертационный совет Д 220.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет » на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Актуальность темы исследования. Концентрация и специализация свиноводства, перевод его на промышленную основу позволяют широко использовать достижения науки и передового опыта и при наименьших материальных затратах получать значительно больше продукции. Вместе с тем при интенсивном ведении отрасли качественно новые методы содержания и эксплуатации, характеризующиеся постоянным пребыванием животных в закрытых помещениях, высокой концентрацией их на ограниченных производственных площадях, воздействие на организм многочисленных стресс-факторов, отрицательно сказываются на физиологическом состоянии свиней, снижают уровень их естественной

резистентности, что приводит к возникновению ряда болезней. Одной из главных причин неблагополучия свиноводческих хозяйств по заразным болезням является разведение и выращивание естественно контаминированных патогенами свиней, которые под влиянием различных стресс-факторов вызывают патологии органов пищеварения, дыхания и воспроизводства. На состояние новорожденных животных большое влияние оказывают иммунологические взаимоотношения организма матери и плода во время беременности. Иммунобиологический статус новорожденных животных в большей степени зависит от материнского организма. До настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы влияния особенностей иммунобиологических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плацента-потомство» на жизнеспособность новорожденного животного. Изучение закономерностей развития иммунных процессов, которые зависят от степени антигенного сходства и различия между организмом матери, и плода, может способствовать разрешению многих проблемных теоретических и практических аспектов иммунологии беременности и составить научную основу для разработки практических мероприятий по получению здорового и повышения сохранности поголовья. В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование А.В. Агаркова, несомненно представляет научный и практический интерес.

Научная новизна и достоверность полученных результатов.

Соискателем разработаны и апробированы новые методы оценки иммунологических взаимоотношений в функциональной системе «мать-плацента-потомство», методы иммунологического мониторинга животных, оценки адаптивного потенциала новорожденных, эффективные способы определения жизнеспособности новорожденных животных, повышения иммунобиологического статуса новорожденных поросят, повышения репродуктивной способности беременных свиноматок, программы ЭВМ, позволяющие проводить мониторинг и прогнозировать жизнеспособность потомства. Научная новизна полученных автором результатов подтверждена 11 патентами на изобретение и 2 свидетельствами о государственной регистрации программы ЭВМ.

Достоверность полученных результатов достигнута схожестью теоретических и экспериментальных данных и подтверждается исследованиями, проведенными на большом фактическом материале в условиях сельскохозяйственных предприятий Ставропольского края, проведением биометрической обработки экспериментальных данных методами вариационной статистики.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследований и рекомендации по их использованию.

Автором выявлены патогенетические механизмы развития иммунологической толерантности, позволяющие прогнозировать характер и интенсивность иммунного ответа организма животного на антигенное воздействие, что позволило раскрыть фундаментальные механизмы формирования иммунологической толерантности при беременности, осложненной изоиммунизацией. Доказана взаимосвязь эффекта изоиммунизации материнского организма во время беременности и патоморфологическими изменениями у полученного потомства в период пренатального и раннего постнатального развития. На основании экспериментальных данных подтверждена ведущая роль гистогематического звена плацентарного барьера в развитии изоиммунизации в функциональной системе «мать-плацента-потомство». Установлено влияние кратности опоросов на развитие патологии в период беременности, нарушения постнатального развития иммунобиологического статуса, низкую жизнеспособность, развитие гипотрофии у поросят, а также определен тип иммунной реактивности потомства, полученного от матерей при изоиммунизационном эффекте в период многоплодной беременности.

А.В. Агарковым разработан алгоритм прогностических критериев осложненного течения беременности и неонатального периода новорожденности для повышения жизнеспособности новорожденных поросят. Полученные автором результаты используются для успешной профилактики болезней молодняка в животноводческих хозяйствах и являются новым направлением иммунологического мониторинга для функциональной системы «мать-плацента-потомство».

Результаты диссертационного исследования А.В. Агаркова могут быть использованы в предприятиях АПК, специализирующихся на содержании свиней, а также качестве информационного материала при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами по специальности «Ветеринария», со слушателями курсов дополнительного профессионального образования и переподготовки кадров агропромышленного комплекса.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению работы. По структуре, объёму, содержанию и оформлению диссертационная работа А.В. Агаркова соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация изложена на 333 страницах компьютерного исполнения. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических предложений, списка

литературы, включающего 475 источников, в том числе 274 иностранных. Работа иллюстрирована 59 таблицами, 33 рисунками, 11 формулами. К диссертации представлено 16 приложений, подтверждающих полученные автором результаты.

Во введении диссертантом обосновывается актуальность исследования, представлены область, объект, предмет исследования, обоснована проблема и концепция исследования, ставятся цель и задачи исследований, отмечается их научная новизна, теоретическая и практическая значимость, приведена методология исследований, степень достоверности и апробация результатов, вынесены положения для защиты, изложена структура и объём диссертации.

В обзоре литературы, изложенном на 55 страницах, автор приводит данные об иммунопатогенетических аспектах формирования толерантности в системе «мать-плацента-потомство», индукции и динамике развития толерантности для иммуноадаптивного периода при возрастной иммунологической незрелости, адаптивном потенциале новорожденных животных и его влиянии на жизнеспособность в ранний постнатальный период развития. А.В. Агарковым проведен глубокий анализ современной научной литературы по проблеме исследования. Литературный обзор написан грамотно, хорошим языком, легко читается.

Раздел «Материалы и методы исследования» представлен на 16 страницах. Автор подробно описывает использованные методики исследования, представляет их техническое исполнение и формулы расчетов изучаемых показателей.

Глава «Собственные исследования», включает 120 страниц. Здесь автор подробно описывает ход выполнения диссертационной работы. Приведены результаты исследований по проблеме изоиммунизации в функциональной системе «мать-плацента-плод».

Для выявления иммунного ответа на повышенную антигенную нагрузку животным вводили двукратно вирус вакцины Ауэски (штамм «ГНКИ») с интервалом 12-21 день в дозе 10^4 ЛКД₅₀ – 10^{12} ЛКД₅₀/см³ на 1 кг массы тела. Установлено, что при отсутствии титров комплементсвязывающих изоантител во время беременности у потомства происходит полноценное развитие фетоплацентарного комплекса. Низкие титры и длительно персистирующие изоантитела свидетельствуют о нарушении плацентации и проявлении эффекта изоиммунизации у плода. Изменение иммунологических взаимоотношений функциональной системы «мать-плод» в процессе изоиммунизации является критерием состояния специфической иммунологической ареактивности у новорожденных поросят.

При изомунизации у новорожденных выявляются антитела к антигенам материнского организма. Состояние изоиммунизации свиноматок сопровождается повышенной альтерацией лимфоцитов, эритроцитов в присутствии белков сыворотки крови потомства и может диагностироваться с помощью показателей лимфоцитолита более 10% и эритрогемолиза более 20%. Данные изменения в функциональной системе «мать-плацента-потомство» возникают при нарушении фетоплацентарного барьера. Морфофункциональные изменения в плаценте свиней при беременности, осложненной изоиммунизацией, характеризовались уменьшением клеточных элементов с разрыхлением стромальной основы, наличием поствоспалительных лимфоидно-лимфоцитарных инфильтратов, отложением фибриноида в подэпителиальной основе плаценты свиноматок опытных групп. При изоиммунизации у потомства проявляются отчетливо выраженные иммуноморфологические изменения в селезенке, мезентериальных лимфатических узлах, легких, печени, почках. Эти изменения характеризуются лимфоцитарными, макрофагальными, плазмноклеточными реакциями, которые приводят к значительному повреждению структуры внутренних органов, как по степени, так и по времени.

Доказано, что достоверным признаком нарушения плацентарной взаимосвязи служит наличие определенного титра антител в материнском организме. Уровень антител влияет на внутриутробное развитие, а его увеличение или нестабильность приводит к пренатальным потерям в ранние периоды онтогенеза. На фоне значительного изменения титра изоиммунных антител могут возникать реакции антиген-антитело, что может приводить к выкидышу или рождению мертвого плода.

Установлено, что показатели естественной резистентности у поросят с признаками изоиммунизации были достоверно ниже, чем в контрольной группе - фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) на 35,7%, фагоцитарное число (ФЧ) на 22,6%, фагоцитарный индекс (ФИ) на 27,5%, фагоцитарная емкость крови (ФЕК) на 36,3%, бактерицидная активность сыворотки крови на 39,5%, лизоцимная активность сыворотки крови на 41,4% за 9 месячный период исследования соответственно.

По показателям роста и развития в постнатальном периоде онтогенеза поросята, полученные от изоиммунизированных матерей, значительно уступали своим сверстникам. Установлено достоверное снижение живой массы на 38,0 %.

Для выявления новорожденных животных с признаками пониженной жизнеспособности диссертантом предложено использовать показатели

чувствительности материнского организма по отношению к белкам сыворотки крови своего потомства путем постановки реакции лейкоцитолита (более 10%) и эритрогемолиза (более 20%). С помощью реакции альтерации лимфоцитов и эритроцитов у 36,19 % новорожденных поросят в преколостральных сыворотках крови обнаруживались изоантитела. Убедительно доказано, что гипериммунизация свиноматок во вторую половину беременности обуславливает наиболее выраженную толерантность у потомства с высокими титрами изоантител.

В заключении приводится подробный анализ полученных результатов, их сопоставление и литературными данными.

В разделе перспективы дальнейшей разработки темы А.В. Агарков обосновывает перспективы дальнейшей разработки проблемы, которая должна стать неотъемлемой частью всех отраслей современной иммунологии – иммуноморфологии, иммунохимии, иммуногенетики, инфекционной иммунологии и иммунопатологии.

Выводы диссертационной работы, полученные в ходе проведенных исследований, логически обоснованы, соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация является результатом исследования автора в период с 2015-2021 гг., выполнена в рамках утвержденного тематического плана проведения научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», протокол № 1 от 29 января 2016 года. Работа является частью плана исследований научной школы факультета ветеринарной медицины «Иммунологические основы прогнозирования жизнеспособности молодняка сельскохозяйственных животных и профилактики инфекционных болезней».

Личный вклад соискателя состоит в постановке проблемы, определении гипотезы, области, объекта, предмета, цели и задач исследований. Автором самостоятельно проведен ретроспективный анализ научной литературы по теме диссертации, осуществлен отбор материала и его исследования, проведена статистическая обработка цифровых данных и подготовлен иллюстративный материал. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85%.

Основные положения диссертационной работы неоднократно доложены и одобрены на конференциях разного уровня, опубликованы в 50 работах, в том числе 15 статей в журналах, включенных в перечень ВАК РФ, 10 научных работ, входящих в базу цитирования Scopus, 5 статей Web of Sciens, опубликована 1 монография, 3 учебно-методических пособия, 3 рекомендации, 11 патентов на изобретение, 2 свидетельства о

государственной регистрации программы ЭВМ. Все это позволило ознакомиться с результатами диссертационного исследования широкой научной общественности.

Несмотря на общую положительную оценку при рецензировании диссертационной работы возникли вопросы и замечания.

1. Чем обоснован выбор иммунобиологического препарата вирус-вакцины Ауэски (штамм «ГНКИ») при изучении проблемы изоиммунизации в функциональной системе «мать – плацента – потомство»?

2. С чем связана разница выявления антител у новорожденных поросят, полученных от иммунизированных свиноматок, в реакции агглютинации и реакции связывания комплимента (табл. 5, стр. 117)?

3. Насколько широко распространено явление изоиммунизации при промышленном свиноводстве? Существует ли зависимость между изоиммунизацией и породной принадлежностью животных?

4. Обязательным звеном противозoonотических мероприятий в животноводстве является проведение вакцинаций. Можно ли применять вакцины свиноматкам в состоянии изоиммунизации?

5. На каком сроке беременности можно установить изменения иммунологической реактивности у свиноматки?

6. В чем заключалась тривиальная антигенная нагрузка на животных в период супоросности?

7. Чем обоснован выбор неспецифического иммуномодулятора «Пирогенал» для профилактики иммунодефицитного состояния у поросят в фетальный период? Существуют ли препараты аналоги, зарегистрированные для ветеринарного применения?

8. В качестве замечаний следует отметить наличие неудачных выражений, например, «Гематологические показатели крови», немногочисленные опечатки в тексте, повторы в разделах «Собственные исследования» методов исследования, подробно описанных в главе «Материалы и методы исследования» на стр.90-106.

Приведенные замечания не снижают научной и практической ценности проведенных исследований и полученных результатов, а вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Агаркова Александра Викторовича на тему: «Иммунологический статус функциональной системы «мать-плацента-потомство» и жизнеспособность приплода», представляет собой

самостоятельную, законченную квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема формирования иммунологической реактивности у потомства при изоиммунизации матерей, имеющая важное народно-хозяйственное значение по сохранению эпизоотического благополучия, получению жизнеспособного потомства как в отрасли свиноводства, так и в целом в животноводстве Российской Федерации.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а также паспорту специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, а Агарков Александр Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по данной специальности.

Диссертация, автореферат и отзыв рассмотрены и одобрены на расширенном заседании отдела репродуктивных технологий Уральского научно-исследовательского ветеринарного института – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН 08 октября 2021 года, протокол № 5.

Руководитель Уральского НИВИ-структурного
подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН,
доктор ветеринарных наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Шкуратова Ирина Алексеевна

Заведующая отделом репродуктивных технологий,
ведущий научный сотрудник,
доктор биологических наук, доцент

Ряпосова Марина Витальевна

Подпись И.А. Шкуратовой и М.В. Ряпосовой заверяю:

Главный ученый секретарь ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН,

Доктор ветеринарных наук



Соколова Ольга Васильевна

12.10.2021 года