





вирусного лейкоза, изучены морфофункциональные изменения лимфоузлов и селезенки, исследована пролиферативная активность спленоцитов у инфицированных мышей. Впервые исследована терапевтическая эффективность при парентеральном применении препарата субалин в условиях ретровирусного лейкоза Раушера (RLV), включающая оценку морфофункциональных изменений органов периферической иммунной системы.

Впервые, на модели мышей BALB/c, дана оценка иммуномодулирующего потенциала мезенхимальных стволовых клеток при применении у животных в условиях вирусного лейкоза, показан явный сдерживающий эффект развития патологического процесса, что подтверждалось достоверными различиями в массе селезенки инфицированных мышей в гиперпластическом и терминальном периоде развития заболевания. Показано иммуностимулирующее действие стволовых клеток также и на интактных животных, что проявлялось активизацией герминативных центров селезенки, увеличением T – зависимых зон лимфоидных органов и количества клеток плазматического ряда, усилением пролиферации спленоцитов.

Научная новизна полученных автором результатов подтверждена публикацией 12 печатных работ, 10 из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

**Достоверность** полученных результатов достигнута применением актуальной научно-методической базы, использованием современных методов исследования и сертифицированного оборудования.

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

Автором получены новые научные знания по гематологическим, иммунологическим и морфофункциональным изменениям, происходящим в лимфоидных органах у мышей BALB/c при длительном течении экспериментального вирусного лейкоза Раушера. Результаты исследований

могут быть использованы для дальнейшего изучения патологического процесса при ретровирусных инфекциях.

Полученные Я.Л. Русаковой результаты изучения влияния иммуномодулирующих препаратов субалин и мезенхимальных стволовых клеток на иммунную систему мышей BALB/c при экспериментальном вирусном лейкозе Раушера, могут служить морфологической основой для последующих теоретических и клинических исследований функционального состояния иммунной системы и корректировки иммунодефицитных состояний при ретровирусных инфекциях животных.

Соискателем разработаны и внедрены рекомендации по применению препарата субалин для повышения иммунного статуса телят в неблагополучных по лейкозу крупного рогатого скота сельскохозяйственных предприятиях.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания по оформлению работы.**

По структуре, объёму, содержанию и оформлению диссертационная работа Я.Л. Русаковой соответствует требованиям ВАК Минобрнауки РФ. Диссертация изложена на 193 страницах компьютерного исполнения. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 182 источников, в том числе 120 иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 20 рисунками. К диссертации представлены приложения, подтверждающие 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 26 страницах, автор приводит данные об использовании мышей чувствительных линий в качестве модели для изучения особенностей развития иммунологических, гематологических и морфофункциональных изменений после инфицирования ретровирусами. Автор приводит описание вирусного лейкомогенеза на примере вируса лейкоза Раушера (RLV).

Я.Л. Русаковой проведен анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы, описывающей влияние препарата субалина и мезенхимальных стволовых клеток на течение вирусного лейкоза.

Раздел «Материалы и методы исследования» представлен на 13 страницах. Автор очень подробно описывает использованные методики исследования, представляет их техническое исполнение и формулы расчетов изучаемых показателей.

Глава «Собственные исследования», включает 82 страницы. Здесь автор подробно описывает ход выполнения диссертационной работы. Приведены результаты исследований при воспроизведении модели вирусного лейкоза.

По методике Е.Д. Гольдберга произведено заражение вирусом лейкоза Раушера инбредных мышей линии BALB/c. Животные распределены на 5 экспериментальных и 1 контрольную группы, по 20 мышей в каждой. В разных исследуемых группах были сформированы инфицированные RLV и интактные животные, которым внутрибрюшинно вводили препарат субалин или стволовые клетки (в зависимости от группы). У животных отбирали лимфатические узлы и селезенку после естественной их гибели и эвтаназии, консервировали и подвергали комплексному иммунологическому и морфологическому исследованию. Экспериментальное наблюдение длилось 11 месяцев.

Установлено, что инфицирование мышей BALB/c вызывает изменения гематологических показателей, выражающиеся в нарастающей анемии и лейкопении со снижением спонтанной и митогенстимулированной пролиферации спленоцитов в гиперпластический период заболевания.

Переход вирусного лейкоза Раушера в терминальную стадию у животных сопровождался невозможностью идентификации клеток в герминативных центрах и маргинальной зоне селезенки, появлением эритробластов в зоне периартериальной муфты и чрезмерным скоплением их в красной пульпе.

Введение препарата Субалин инфицированным вирусом лейкоза Раушера мышам не оказывало значительного влияния на их летальность, но в то же время стимулировало гемопоэз, что характеризовалось достоверным увеличением количества юных клеток в крови, а также активировало В-звено иммунной системы в терминальной стадии развития заболевания.

Введение мезенхимальных мононуклеарных стволовых клеток интактным и инфицированным RLV животным вызывало достоверно значимый эритроцитоз, активировало фагоцитоз, достоверно увеличивая в крови животных количество палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. В гиперпластическом периоде у интактных животных активизировались герминативные центры селезенки, достоверно увеличивалась Т-зависимая зона лимфоидных органов, достоверно возрастало количество клеток плазматического ряда, усиливалась пролиферация спленоцитов. В терминальную стадию заболевания введение мезенхимальных мононуклеарных стволовых клеток инфицированным RLV животным способствовало поддержанию функциональных возможностей лимфоидных клеток.

В заключении диссертационной работы приводится анализ полученных результатов, и приведены выводы, полученные в ходе проведенных исследований, которые логически обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

В качестве перспективы дальнейшей разработки темы Я.Л. Русакова предполагает, что модулирующий характер воздействия субалина и мезенхимальных стволовых клеток на клеточное и гуморальное звено иммунной системы может быть использован в условиях развития новых стратегий борьбы с BLV и HTLV-1.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.



Диссертация выполнена на кафедре хирургии и внутренних незаразных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский аграрный университет» в рамках утвержденного тематического плана проведения научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ. Часть исследований проведена в лаборатории лейкозов института экспериментальной ветеринарии ФГБНУ Сибирского федерального центра агробιοтехнологий Российской академии наук и лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. 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. Автор лично принимал активное участие на всех этапах исследования.

Основные положения диссертационной работы неоднократно доложены и одобрены на конференциях разного уровня, опубликованы в 12 работах, в том числе 10 статей в журналах, включенных в перечень ВАК РФ. Это позволило ознакомиться с результатами диссертационного исследования широкой научной общественности.

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

1. С чем автор связывает увеличение Т-зависимой паракортикальной зоны и уменьшение В-зависимой зоны при введении моноклеарных мезенхимальных стволовых клеток в гиперпластическом периоде у мышей?

2. О чем свидетельствуют морфологические изменения селезенки в гиперпластический и терминальный периоды?

3. За счет чего у интактных мышей в гиперпластический период активизируются гермикактивные центры селезенки?

4. Каков механизм воздействия пробиотика субалина на иммунологический статус крупного рогатого скота?

5. Почему введение субалина и мезенхимальных стволовых клеток оказывает положительное влияние на клеточное и гуморальное звено иммунной системы в условиях вирусного лейкоза?

6. Как конкретно автор предлагает использовать биомедицинский потенциал препарата субалина и мезенхимальных стволовых клеток в борьбе с вирусом лейкоза крупного рогатого скота? Какой при этом возможный механизм действия препаратов в отношении развития лейкозного процесса, какая ожидаемая экономическая эффективность?

В качестве замечаний следует отметить следующее:

7. Литературный обзор написан грамотно, однако, имеет небольшой объём и содержит мало ссылок на современные зарубежные исследования по выбранной проблематике.

8. На странице 6, в главе «Введение» автор указывает на отсутствие данных о характерных изменениях в тканях лимфоидных органов, а также иммунологических и гематологических показателей при длительном течении экспериментального вирусного лейкоза. Однако, в случае с вирусом лейкоза крупного рогатого скота таких данных достаточно много отражено в трудах П.Н. Смирнова, М.И. Гулюкина, И.М. Донник, Г.А. Симоняна, Н.Т. Васильева, Л.К. Эрнста и других отечественных и многих зарубежных исследователей.

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 Русаковой Янины Леонидовны на тему: «Влияние иммуномодуляторов на иммунологические и морфологические показатели мышей при экспериментальном вирусном лейкозе», представляет собой самостоятельную, законченную научно-квалификационную работу,



посвященную решению актуальной задачи – разработке новых подходов к изучению вирусного лейкоза животных.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к диссертациям, а также паспорту специальности 06.02.02 – ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, а Русакова Янина Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по данной специальности.

Диссертация, автореферат и отзыв рассмотрены и одобрены на расширенном заседании отдела эпизоотологического мониторинга и прогнозирования инфекционных болезней животных и лаборатории лейкоза Уральского научно-исследовательского ветеринарного института – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН 11 ноября 2021 года, протокол №4.

Руководитель Уральского НИВИ

ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН,

доктор ветеринарных наук, профессор,

член-корреспондент РАН

 Шкуратова Ирина Алексеевна

Старший научный сотрудник отдела

мониторинга и прогнозирования

инфекционных болезней животных,

кандидат ветеринарных наук

 Петропавловский Максим Валерьевич

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

Главный ученый секретарь ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН

Доктор ветеринарных наук



 Соколова Ольга Васильевна