

ОТЗЫВ

официального оппонента Руденко Андрея Анатольевича на диссертационную работу Михалкина Антона Сергеевича "Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак" представленную в диссертационный совет Д220.061.01 при ФГБОУ ВО "Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова" по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных

Актуальность темы исследования. Автором четко обоснована актуальность диссертационного исследования. Эндокардиоз атриовентрикулярных клапанов является одной из самых распространенных патологий сердца у собак. Распространенность данной патологии может достигать 40% в популяции собак мелких пород. Эндокардиоз у собак характеризуется хронической миксоматозной дегенерацией митрального клапана, которая приводит к утолщению и неполному смыканию его створок, развитием митральной регургитации. При прогрессирующей митральной недостаточности могут возникнуть тяжелые осложнения в виде развития вначале левосторонней, а затем правосторонней застойной хронической сердечной недостаточности, как правило, вторичной по отношению к синдрому высокой легочной артериальной гипертензии. Прогрессирующее течение заболевания в конечном итоге приводит к смерти животного или эвтаназии из-за тяжелых симптомов, резкого ухудшения качества жизни или развития рефрактерной к терапии сердечной декомпенсации.

Следует отметить, что большинство собак с эндокардиозом имеют бессимптомное течение в течение многих лет или даже в течение всей жизни. Вместе с тем, у собак на доклинической стадии патологии могут развиваться разнообразные осложнения: ремоделирование левых, а иногда и правых камер сердца, диастолическая дисфункция, высокая легочная гипертензия, системная гипертензия, хронический венозный застой в легких, аритмический синдром. Таким образом, гетерогенность популяции больных животных на доклинической стадии эндокардиоза обуславливает сложность выбранной темы исследований. Также не существует единого подхода в оказании диагностической и терапевтической помощи пациентам на доклинической стадии течения эндокардиоза. Таким образом, проблема терапии собак на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов сердца является чрезвычайно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений.

Тема диссертационной работы "Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак" является разделом плановой научно-исследовательской

работы ФГБОУ ВО "Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова".

Научные положения, изложенные в диссертации, соответствуют паспорту специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных по следующим пунктам: 2. Вопросы клинической ветеринарии, принципы, методы и технологии обследования, общей, специальной и инструментальной диагностики болезней животных, частная синдроматика (кардио-, нейро-, гепато-, нефропатология, желудочно-кишечные, респираторные, репродуктивные расстройства); 3. Этиология, патогенез незаразных болезней, патологических и стрессовых состояний, патология обмена веществ у животных; 4. Принципы и методы общей и частной лекарственной, физиотерапии и профилактики незаразных болезней, научные основы диспансеризации продуктивных и мелких домашних животных; 7. Нарушения обмена веществ, защитно-приспособительные, иммуноморфологические и восстановительные реакции в развитии, течении и исходе болезней животных различной этиологии.

Цель научной работы: на основании клинико-гематологических, биохимических, рентгенологических, эхокардиографических изменений оценить терапевтическую эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов. Михалкин А. С. в соответствии с целью и поставленными задачами решил ряд вопросов, последовательно изложив результаты исследований в тексте диссертации.

Достоверность и научная новизна полученных результатов исследований, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются тем, что А. С. Михалкин провел исследования на достаточном клиническом материале с применением современных методов диагностики, полученных на сертифицированном оборудовании, с использованием высококачественных диагностикумов, расходных материалов и представил их в виде статистически обработанных данных.

Диссертантом подробно описаны результаты клинических, гематологических, биохимических, иммунохроматографических, электрокардиографических, рентгенографических, ультрасонографических методов исследования на 75 собаках с доклинической стадией эндокардиоза. При этом использовались методики нормализации эхокардиографических показателей к массе тела, что свидетельствует о хорошо продуманной программе клинического эксперимента.

Научная новизна представленной диссертационной работы заключается в том, что автор представил новые данные относительно распространенности эндокардиоза собак на доклинической стадии. Доказано положительное влияние комбинированной терапии вазотопом и верошпироном на клинические, гематологические, биохимические, рентгенографические, эхокардиографические показатели собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов сердца на доклинической

стадии. Впервые использовалась методика оценки течения доклинической стадии эндокардиоза у собак, а также эффективности их комбинированной терапии вазотопом и верошпироном, путем динамического измерения объема левого предсердия, что является более точным по сравнению методами оценки его линейных размеров.

Выводы диссертации в логической последовательности вытекают из результатов собственных исследований. В них отражены основные положения диссертационной работы, которые доложены, обсуждены и одобрены на: научных конференциях профессорско-преподавательского состава ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (г. Саратов, 2018–2019 гг.), а также на Саратовском форуме ветеринарной медицины и продовольственной безопасности РФ, посвященному 100-летию факультета ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (г. Саратов, 2018), XII Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (г. Пенза, 2019), Международной научно-практической конференции «Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики» (г. Санкт-Петербург, 2019), Национальной научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы развития биологической и ветеринарной науки РФ», посвященной памяти доктора ветеринарных наук, профессора В. М. Мешкова (г. Оренбург, 2019), Международной научно-практической конференции «Диагностика и лечение болезней в медицинской и ветеринарной практике», посвященной памяти Н.Т. Винникова (г. Саратов, 2019).

Ценность для науки и практики. Материалы диссертационной работы А. С. Михалкина имеют как фундаментальный, так и прикладной характер. Результаты диссертации могут быть использованы для дальнейших научных исследований в области ветеринарной кардиологии; при написании соответствующих разделов учебных и справочных пособий по внутренним болезням животных; в учебном процессе на профильных факультетах и кафедрах, а также в клинической ветеринарной практике.

В настоящее время основные материалы диссертационной работы используются в практической работе ветеринарных клиник И.П. Анникова Т.С. (г. Саратов), И.П. Вотрин С.В. (гг. Пушино и Серпухов Московской области), И.П. Моисеев Е.Н. (г. Волгоград), И.П. Сумбаева А.И. (г. Пенза), УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», г. Саратов).

Личный вклад диссертанта в разработку научной проблемы на 100% охватывает все разделы клинических исследований. Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме научных исследований, выполнены клинические, гематологические, биохимические, иммунохроматографические, электрокардиографические, рентгенографические, ультрасонографические, статистические методы исследования. Обобщены, проанализированы полученные в ходе исследований данные. Сформулированы основные положения диссертации, отражающие научную

новизну и практическую значимость диссертационной работы. 71,7% объема научных публикаций по теме диссертации принадлежат лично автору. Импонирует наличие в диссертации большого количества фотоматериалов, подтверждающих значительный личный вклад соискателя в разработку научной проблемы.

Оценка объема, структуры и содержания работы. Рецензируемая диссертационная работа в целом оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, изложена на 177 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, предмет, материалы и методы исследований, собственные исследования, включающие разделы: результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и 7 приложений. Список литературы содержит 183 источника, в том числе 125 иностранных. Работа содержит 5 таблиц, 36 иллюстраций, из них 21 диаграмма.

Во *"Введении"* обоснована цель исследования, изложены задачи исследования, представлены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе *"Обзоре литературы"* соискатель подробно анализирует отечественные и зарубежные источники, содержащие сведения о причинах, механизмах развития, симптомах, методах диагностики сердечной недостаточности у собак при эндокардиозе атриовентрикулярных клапанов и их терапии. Рассматривается терапевтическая эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов минералокортикоидных рецепторов в аспекте коррекции нейрогормональных изменений при эндокардиозе у собак на доклинической и клинической стадии эндокардиоза.

Во второй главе *"Материалы и методы исследований"* диссертант определяет структуру и объем исследований, приводит схему о количестве проведенных исследований, анализирует применяемые методы исследований.

Третья глава *"Собственные исследования"* состоит из разделов:

1. *"Нозологический профиль основных незаразных болезней собак Южной части Московской области"*, где описаны результаты ретроспективного анализа заболеваемости собак, определена высокая частота встречаемости эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии. Изучена породная, возрастная восприимчивость собак к данной патологии.

2. В разделе *"Динамика клинико-гематологических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии"* показано замедление прогрессирования синдрома хронической сердечной недостаточности на фоне комбинированной терапии вазотопом и верошпироном.

3. В разделе *"Динамика биохимических изменений в сыворотке крови у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии"* показано, что в сыворотке крови

собак, больных доклинической стадией эндокардиоза, происходило достоверное повышение активности аспарагиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы и лактадегидрогеназы, увеличение коэффициента де Ритиса, повышение концентрации натрия. Также возникла тенденция к повышению концентрации в сыворотке крови общего белка и альбуминов. На фоне комбинированной терапии больных собак верошпироном и вазотопом в течение одного года диссертант отмечал достоверное снижение активности внутриклеточных энзимов, нормализацию сывороточных концентраций натрия, общего белка и альбуминов.

4. В разделах *"Динамика рентгенографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии"*, *"Динамика эхокардиографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии"*, *"Динамика эхокардиографических изменений у больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов собак на доклинической стадии в процессе терапии"* показан положительный эффект терапии животных вазотопом и верошпироном на инструментальные показатели сердечно-сосудистой системы.

В четвертой главе приводится обсуждение результатов собственных исследований.

Заключение. Этот подраздел работы оформлен в виде 11 пунктов, в которых представлены в обобщенном виде все подразделы диссертации и дается краткий ответ на поставленные перед диссертантом задачи.

Практические рекомендации. Они конкретные, четкие, в них приводятся методики применения лечебных и диагностических мероприятий, дозы и способы введения препаратов.

Несомненным плюсом диссертационной работы является четкое указание *перспектив для дальнейшей разработки темы.*

Список литературы. Перечень публикаций составлен согласно современным требованиям.

Положения, вынесенные автором на защиту, в целом подтверждаются результатами собственных исследований, соответствуют выводам и практическим рекомендациям. Материал изложен в логической последовательности, профессиональным языком. Каждый раздел представляет собой завершённую самостоятельную часть работы. Отдельные замечания и претензии оппонента не являются принципиальными, не влияют на положительную оценку работы; они далее изложены в тексте рецензии.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации. По результатам исследований диссертант опубликовал 9 печатных работ, в том числе 3 из них – в изданиях, включённых в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов диссертаций, 1 – в научном издании, включённом в базы Scopus. Получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации. Автореферат в объеме 22 страницы машинописного текста вобрал в себя основные положения диссертации, представлен в классической форме, имеет все основные разделы научных исследований и список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

Замечания и вопросы по диссертации. В процессе рецензирования работы возникли некоторые замечания и вопросы, ответы на которые хотелось бы получить при публичной защите диссертации.

Замечания:

1. В работе встречаются единичные технические и синтаксические ошибки (стр. 20, 61, 79), неудачные выражения, например: "фармтерапия" (стр. 4), "клинико-гемо-биохимических" (стр. 6), "прорыв альдостерона" (стр. 39). Единица измерения эхокардиографического показателя DTE в диссертационной работе "м/с" (метр в секунду), а должна иметь – "мс" (миллисекунда).

2. Отсутствует единообразие используемой терминологии названия изучаемой патологии. Так, на стр. 6, 9, 14, 15, 16, 28, 29, 31, 33, 39, 128, 140 применяется термин "миксоматозная дегенерация", на стр. 21 – "миксоматозное поражение", на стр. 26 – "миксоматозное изменение" стр. 136, а в остальных случаях – "эндокардиоз".

3. На рисунке 14а приведены эхокардиографические измерения в постоянно-волновом доплеровском режиме, а прибор Mindray Z5 Vet (Китай) такого модуля не имеет.

4. В диссертационной работе приведены существенно завышенные референсные нормы (160–220 мс) времени замедления раннего диастолического наполнения (показатель DTE). Контрольные значения этого показателя у собак составляют от 49 до 110 мс (по Schober K., Fuentes V., 2001), от 65 до 100 мс (по Chiang C. et al., 1998).

Вопросы:

1. Почему у животных всех опытных групп до начала терапии выявляли кардиомегалию методом рентгенографии, а методом эхокардиографии – нет?

2. О чем может свидетельствовать снижение скорости митральной регургитации до 3,3 м/с у собаки, больной эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов сердца (рис. 14)?

3. Согласно Вашим исследованиям нужно ли применять терапию собак верошпироном и вазотопом на стадии V1 эндокардиоза?

4. Что означает фраза "объем митральной регургитации опосредовано влияет на процессы дилатации левого предсердия"? Дайте четкое определение понятиям "объем регургитации", "степень регургитации", "скорость регургитации".

5. Каким образом снижение активности трансаминаз, уровня альбумина, общего белка в сыворотке крови позволяет судить об уменьшении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы?

6. Доза препарата Вазотоп 0,25 мг/кг массы тела. Это целевая или стартовая доза? Опишите методику титрования дозы.

Указанные выше замечания не снижают общего положительного впечатления о диссертации, не отражаются на высоком качестве работы и не носят принципиального характера.

Заключение. В целом диссертационная работа Антона Сергеевича Михалкина на тему "Терапевтическая эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и антагониста альдостерона на доклинической стадии эндокардиоза атриовентрикулярных клапанов у собак" отвечает требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" ВАК РФ предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных.

Официальный оппонент
доктор ветеринарных наук (06.02.01),
профессор кафедры ветеринарной медицины
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Московский государственный университет
пищевых производств"
20.03.2020 год

 А.А. Руденко

Подпись профессора кафедры ветеринарной медицины, доктора ветеринарных наук Андрея Анатольевича Руденко заверяю.

Ученый секретарь к.т.н., доц.




Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 11.

Тел.: +7 (499) 750-01-11; E-mail: mgupp@mgupp.ru