ВІДГУК

на дисертаційну роботу **Білого Дмитра Дмитровича**
«Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак», поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 27.821.02 у Білоцерківському національному аграрному університеті на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 «Ветеринарна хірургія»

Актуальність обраної теми. Питання поширення неоплазій та їх різноманітність у тварин, є досить актуальними нині. Незважаючи на всебічні молекулярні та імунологічні дослідження, значну кількість методів і засобів лікування тварин, неоплазії, все ж таки, становлять глобальну ветеринарну, а у людини – медичну проблему. Крім того, нині встановлено взаємозв'язок виникнення неоплазій, зокрема пухлин молочної залози, у домашніх тварин та людини. При цьому, відмічено недостатньо обґрунтоване лікування таких тварин, яке обмежується частіше хірургічним видаленням пухлин. Ефективність такого лікування, нажаль, залишається досить низькою.

Слід відмітити, що вивчення патогенезу неоплазій у домашніх тварин, відбувалося за клінічними, патоморфологічними, гематологічними, біохімічними, рентгено- і сонографічними дослідженнями, які не завжди відображали їх молекулярно-біологічні механізми. В той же час удосконалення хірургічного видалення пухлин молочної залози у собак, відбувається, здебільшого, оптимізацією його техніки та використання різних засобів електрокоагуляції. При цьому хірургічне видалення пухлин поєднується з різними способами хіміотерапії та супроводжується токсичними реакціями в організмі тварин, а метастазування і рецидиви – залишаються досить високими.

Тому досить важливими є мінімізація інтраопераційної крововтрати за видалення пухлин і патогенетично обґрунтована корекція запальної та гемостатичної реакцій у ранній післяопераційний період як факторів і предикторів дисемінації пухлинних клітин, пухлинного ангіогенезу та метастазування.

Так окремі аспекти згаданої проблеми породжують науково-практичну зацікавленість і необхідність у розширенні й поглибленні досліджень з вищезгаданого напрямку. Деякі питання цієї проблеми є предметом наукової дискусії і часто трактуються з різних точок зору. Природно, що всі ці питання стали об'єктом проведення дисертантом цілеспрямованих досліджень, їх системного аналізу та сформульованих висновків і пропозицій виробництву.

В зв'язку з цим, наукові дослідження Білого Дмитра Дмитровича, є актуальними і спрямовані на обґрунтування патогенетичної ролі системи гемостазу та її фармакологічної корекції при електрохірургічному лікуванні собак за неоплазій молочної залози на підставі вивчення клініко-патоморфологічних, гемостазіологічних і патохімічних особливостей неоплазійного процесу.

Аналіз змісту дисертації та її методичний рівень. Дисертація викладена на 307 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 106 таблицями та

53 рисунками і включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, результати експериментальних досліджень, аналіз і обговорення результатів досліджень, висновки і пропозиції виробництву. Список використаних літературних джерел нараховує 523 найменування, з них 248 латиницею, а також додатки.

Після аналізу структури дисертації робимо висновок, що вона містить розділи, передбачені вимогами пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК України. Зокрема, у вступі чітко і грамотно описано питання мети і завдань досліджень, об'єкт і предмет досліджень, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, публікації (ст. 23–35). Наголосимо, що рецензована нами робота має чітку конструкцію і продуману логічну концепцію.

Розділ 1 Огляд літератури включає 4 підрозділи (ст. 36–76) дисертації, а саме:

1.1 Поширеність, етіологічні фактори та критерії класифікації неоплазій молочної залози у собак (ст. 36–43)

1.2 Молекулярно-біологічні та клініко-патогенетичні механізми неопластичних процесів (ст. 43–56)

1.3 Сучасні принципи діагностики та лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин (ст. 56–75)

1.4 Висновок до Огляду літератури (ст. 75–76)

Огляд літератури написаний автором грамотно, логічно і послідовно. Зазначимо, результати експериментів та висновки багатьох дослідників, що вивчали питання неоплазій, ґрунтовно проаналізовані і лаконічно викладені.

З аналізу літератури видно, що вивчення проблеми пухлинного процесу є недостатнім, наведені повідомлення інколи суперечливі, не повністю розкривають суть тих процесів, які настають на тлі дії окремих чинників на організм домашніх тварин і, зокрема собак. Слід відмітити, що патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування у собак неоплазій молочної залози недостатньо вивчена і це спонукало здобувача до проведення ґрунтовних досліджень. Саме тому, Білий Дмитро Дмитрович, формулюючи актуальність і новизну роботи, зумів розібратися в усіх складнощах згаданої вище проблеми. Необхідно відмітити, що він добре володіє матеріалом, у завданнях виділяє ті питання, які потребують додаткового дослідження і наукового доповнення.

Отже, Огляд літератури викладено на достатньому науковому та методичному рівнях. Знання проблеми є важливою підставою того, що структура роботи, методичні підходи, експерименти і їх подальший аналіз, взаємопов'язані та цілком обґрунтовані.

Розділ 2 Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи. Дисертаційну роботу автор виконав упродовж 2008–2018 років на

кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

Виробничі дослідження автор провів у 3 державних і 7 приватних установах ветеринарної медицини міста Дніпра.

Автор дослідив:

10118 собак – для виявлення онкопатологій і пухлин молочної залози;

443 самки – для вивчення неоплазійного процесу молочної залози;

280 зразків крові – для визначення морфологічних і біохімічних показників;

400 зразків пухлин з тканин молочної залози самок – для патоморфологічних досліджень;

100 зразків пухлин з тканин молочної залози самок – для гістологічних досліджень.

Автор провів оперативне видалення неоплазій молочної залози у 300 самок, з них у 230 – з використанням електрокоагулятора ЕК-150. Фармакологічну корекцію системи гемостазу за електрохірургічного видалення пухлин провів у 160 самок.

У даному розділі (ст. 77–93) дисертантом описано продуманий шлях для досягнення поставленої мети. Дотримуючись методичної і логічної послідовності, автор розробив схеми проведення експериментальних і клінічних досліджень на собаках. У цьому розділі описано основні методики проведення досліджень, які є як сучасними, так і класичними. Це дало можливість автору отримати об'єктивний науковий матеріал. Принагідно підкреслюємо, що у дисертаційній роботі Білого Дмитра Дмитровича методично правильно вибраний підхід до розв'язання мети і завдань досліджень. Також методологічно вірно проведений комплекс клінічних, гематологічних (морфологічних, біохімічних), патоморфологічних (гістологічних), експериментальних і статистичних досліджень, що сприяє глибокому розкриттю основних положень дисертації і свідчить про добре продуману концепцію роботи.

Основну частину дисертації (ст. 94–272) займають **результати досліджень.** У 3 великих розділах, що мають підрозділи зі своїми главами, послідовно відображена реалізація поставлених завдань.

3. **Фактори ризику, клініко-патоморфологічні, гемостазіологічні, гематологічні та патохімічні особливості неоплазій молочної залози у собак** (ст. 94–175)
4. **Клініко-патогенетичні критерії електрохірургічного способу мастектомії у сук** (ст. 176–224)
5. **Фармакологічна корекція в післяопераційний період у собак з пухлинами молочної залози** (ст. 225–272)

За результатами досліджень та аналізу статистичних звітностей клінік ветеринарної медицини автор встановив, що упродовж останніх десяти років у

собак міста Дніпра онкопатології неухильно збільшуються з 6,3 до 11,3 %, а пухлини молочної залози – з 29,7 до 40,2 %. Здебільшого реєструються у сук – 97,6 %, за співвідношення злоякісних і доброякісних неоплазій – 50:50. Автор дослідив, що захворюваність на неоплазії молочної залози збільшується у собак з віком, зокрема після 2-го року життя з піком у 6–8-річних тварин – 35,7 %, та високим рівнем – 30 %, у 9–11 років. Також автор встановив, що у 58,9 % випадків неоплазійний процес обмежений одним осередком, у 26,8 % – двома, а частота пухлин з 3-а менша в 5,8 раза, 4-а – в 21,4, а з 5-а і більше – в 43 рази, порівняно із їх одиничними формами.

Новоутворення молочної залози, незалежно від ступеня їх злоякісності, переважно локалізувалися в її останніх парах – у 4-й (20,8 %) і 5-й (35,2 %), а рідше 1-й – 8,8 %. За ураження перших пар здебільшого діагностувалися злоякісні форми – 69,2 %, за співвідношення з доброякісними – 2,2:1, тоді як у 2-й – 1,2:1, 3-й і 4-й – 1,1:1, 5-й – 1:1.

Автор дослідив фактори ризику неоплазій молочної залози, зокрема естрогенів крові, застосування гормональних контрацептивів, а також оваріогістероектомії на розвиток пухлин. Крім того, дослідив розміри неоплазійних уражень, які опосередковано свідчили про їх гістоморфологічний тип. Визначив найбільш чутливі породи собак до неоплазій молочної залози. Встановив максимальний (41,6 %) рівень захворюваності на неоплазії у собак у промислових містах Дніпропетровської області, за коефіцієнту злоякісності – 2,4:1.

Автор визначив, що серед 230 досліджених собак гістоморфологічні форми злоякісних пухлин складали 50 %, доброякісних – 22,6 %, а фіброзно-кістозні мастопатії – 27,4 %. Хоча останні також належать до доброякісних пухлин, але за дії додаткових факторів ризику метаплазувались у злоякісні. В більшості злоякісні неоплазії були представлені інфільтруючими карциномами різного ступеня зрілості і внутрішньопротоковим раком, а доброякісні – фіброаденомами і фібромами.

Автор встановив, що стан системи гемостазу залежить від клініко-патоморфологічної форми неоплазії молочної залози та від стадії неоплазійного процесу. Так за доброякісних пухлин у 42,9 % собак реєстрував гіпо-, а у 51,4 % – гіперфібриногенемію, тоді як за злоякісних – 17,1 та 80 % відповідно. При цьому рівень фібриногену за останніх був вищим, порівняно з нормою. Тобто, з огляду на ступінь і структуру змін концентрації фібриногену в плазмі крові собак з неоплазіями, цей показник можна віднести до паранеоплазійних гемостазіологічних критеріїв.

Фактором, який стримує гіперкоагуляцію і відіграє важливу роль у інвазії малігнізованих клітин є фібринолітична система організму. Як за доброякісних, так і злоякісних новоутворень була зниженою. Ця закономірність притаманна більшості випадків доброякісних – 88,6 % та злоякісних – 82,9 % пухлин, але більш виражена за останніх. Тканинний активатор плазміногену, з одного боку, є пусковим фактором зовнішнього (фізіологічного) шляху активації фібринолізу, з іншого – стану ендотеліальної функції. Розвиток пухлини зумовлює його гальмування. Інгібітори протеїназ є одним із захисних

механізмів від інвазії пухлин. Тобто за злоякісних пухлин формується інгібіторний дисбаланс. Крім того, у механізмах розвитку пухлин нез'ясованою залишається роль оксиду азоту, як універсального регулятора клітинного і тканинного метаболізму. У сук за доброякісних і злоякісних пухлин автор відмічав його зниження і підвищення. При цьому лише у собак із злоякісними пухлинами вміст оксиду азоту вірогідно відрізнявся від показника клінічно здорових тварин, перевищуючи його в 1,3 раза. Також про формування у собак з неоплазіями оксидативного стресу та ендотоксикозу свідчить збільшення у сироватці крові малонового діальдегіду.

Слід відмітити, що розвиток пухлин супроводжується порушенням білкового балансу, що характеризувався за доброякісних неоплазій гіпопротеїнемією в 57 %, а за злоякісних – у 74 % випадків, а гіперпротеїнемією – у 17 та 12 % відповідно. Також встановлені гемостазіологічні порушення, які підтверджують залежність величини пухлини і ступеня її агресії – із збільшенням її розмірів посилюється гіперкоагуляційний синдром.

У собак із доброякісними і злоякісними новоутвореннями у молочній залозі автор реєстрував зміни морфологічних показників крові.

Автор визначив клініко-патогенетичні критерії електрохірургічного способу мастектомії у сук. При цьому, дослідив, що застосування електрокоагулятора, порівняно з класичним хірургічним способом, значно скорочує термін проведення мастектомії за одиничних та множинних неоплазій. Так за використання високочастотного електрокоагулятора об'єм крововтрати зменшувався за видалення одиничних доброякісних новоутворень в 1,8 раза, а злоякісних – у 2,4 раза.

Автор встановив, що за електрохірургічної мастектомії частота загоєння операційних ран за первинним натягом порівняно із класичним способом була вищою, а за вторинним – нижчою. При цьому співвідношення кількості тварин із загоєнням ран за первинним і вторинним натягом за електрохірургічного способу видалення пухлин становило 11,5:1, що вдвічі вище порівняно із класичною технікою – 4,6:1. Застосування електрокоагуляції за пухлин, порівняно із класичним способом, скорочувало в 1,4 раза тривалість стадій запального набряку і регенерації та в 1,3 раза початок епітелізації і повного загоєння.

Використання автором високочастотного електрокоагулятора, порівняно із класичною технікою, дозволило зменшити частоту як рецидивів, так і метастазів, незалежно від патоморфологічного типу пухлин. При цьому 100 % виживаність упродовж перших 3 місяців була зареєстрована за одиничних доброякісних пухлин, незалежно від способу мастектомії, а також електрокоагуляції злоякісних множинних неоплазій. За результатами 3-річних спостережень автора електрохірургічна екстирпація як одиничних, так і множинних новоутворень, забезпечувала вдвічі меншу частоту рецидивів.

Автор визначив гемостазіологічну оцінку різних способів хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у сук. Встановив, що будь-який метод мастектомії супроводжується післяопераційною (на третю добу)

гіпофібриногенемією, яка є менш вираженою за високочастотної електрокоагуляції, порівняно із класичним методом. За результатами досліджень гемостазіологічна та гематологічна оцінка електрохірургічного способу видалення пухлин молочної залози засвідчила його позитивні клінічні ефекти, які зумовили менш виражену лейкоцитарну реакцію, помірний гіперкоагуляційний синдром, поступове відновлення фібринолітичного та інгібіторного потенціалу та еритроцитопоезу.

Автор реєстрував у ранній післяопераційний період та за класичної мастектомії підвищення рівня пероксидного окиснення ліпідів та оксиду азоту на 3-ю добу в групах собак за доброякісних та злоякісних пухлин. Потім відмічалось зменшення їх рівня, але нормалізація відбулася лише за електрохірургічної екстирпації пухлин.

Автор дослідив білковий склад крові за різних способів екстирпації пухлин молочної залози у собак. Відмічав, що після видалення злоякісних пухлин вміст білкового складу крові зменшувався на 3-ю добу. Об'єктивним свідченням посилення гострофазної реакції після видалення пухлин є збільшення вмісту в сироватці крові церулоплазміну. За доброякісних пухлин його вміст підвищувався на 3-ю добу, за електрохірургічного та класичного способів видалення нормалізувався лише на 14-ту добу.

Автор відмічає, що електрохірургічний спосіб видалення пухлин, особливо злоякісних, не сприяє ефективному усуненню катаболічної фази неоплазійного процесу та явищ оксидативного стресу, тому поряд із наявністю навіть помірного гіперкоагуляційного синдрому потребує фармакологічної корекції.

Автор рекомендує провести фармакологічну корекцію в післяопераційний період у собак з пухлинами молочної залози. При цьому важливо врахувати клінічну ефективність за показниками перебігу ранового процесу, частотою рецидивів і метастазування, виживаністю.

При застосуванні двох схем фармакологічної корекції автор визначає, що вони однаковою мірою сприяли скороченню термінів загоєння операційних ран і зменшенню частоти рецидивів, але фленокс був вдвічі ефективнішим для профілактики метастазів. В той же час застосування ацелізину та фленоксу збільшує виживаність собак за пухлин.

Автор дослідив післяопераційні гемостазіологічні показники. Встановив, що вміст у плазмі крові фібриногену після фармакологічної корекції, незалежно від нозологічного типу пухлин, протягом перших 7 діб перевищував норму і нормалізувався на 10-ту добу. За електрохірургічної екстирпації доброякісних пухлин він спочатку різко знижувався відносно доопераційного рівня, а потім на 10-ту добу нормалізувався. Натомість за злоякісних пухлин його зменшення призводило до формування стійкої гіпофібриногенемії протягом 14 діб.

Автор встановив, що комплексна фармакологічна корекція після електрохірургічного видалення пухлин завдяки імунокорегуючій, протизапальній та антитромботичній дії усуває коагулопатію незалежно від нозологічного типу неоплазій.

Автор визначив післяопераційну динаміку гематологічних показників. Так фармакологічна корекція після електрохірургічної екстирпації пухлин різних гістоморфологічних типів забезпечувала динамічну нормалізацію показників запальної реакції (ШОЕ і кількість лейкоцитів) та швидке усунення анемічного синдрому, особливо при включенні до неї низькомолекулярного гепарину.

Автор визначив післяопераційну динаміку рівнів оксиду азоту, малонового діальдегіду та білкової картини крові. Так патогенетичною основою зменшення частоти рецидивів і метастазів та підвищення виживаності у собак після видалення пухлин молочної залози за використання комплексної фармакологічної корекції є її здатність ефективно усувати гіперкоагуляційний синдром, гіпопротеїнемію з паралельним швидким відновленням активності тканинного активатора плазміногена, ендотеліальну дисфункцію та оксидативний стрес.

Розділ 6 Аналіз і узагальнення результатів досліджень викладено на 26 сторінках дисертації. У цьому розділі (ст. 273–299) автор проводить логічно побудований, глибокий аналіз і обговорення одержаних результатів. Розділ викладено професійно, грамотно, що характеризує дисертанта як всебічно підготовленого і ерудованого науковця.

Узагальнений матеріал згрупований у висновках і пропозиціях виробництву. Висновки і пропозиції виробництву переконливі та аргументовані і ґрунтуються на результатах власних досліджень, мають теоретичне та практичне значення.

Висновки (ст. 300–306) нараховують 17 пунктів. Вони чітко сформульовані та витікають з результатів власних досліджень.

Пропозиції виробництву (ст. 307) складають 3 пункти. Автор пропонує для оцінки перебігу неоплазійного процесу в молочній залозі сук включати визначення гемостазіологічних паранеоплазійних показників (вміст у плазмі крові фібриногену і розчинного фібрину, АЧТЧ- і ПЧ-тести, фібринолітичну активність) і стану ендотеліальної функції за рівнем у крові оксиду азоту.

Рекомендує схему лікувальних заходів за пухлин молочної залози у собак:

– електрохірургічне видалення неоплазій молочної залози із використанням електрокоагулятора ЕК–150;

– проведення післяопераційної фармакологічної корегуючої терапії, із застосуванням імуномодулятора «Ронколейкін» – підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 години і гемостатичного препарату «Транексам» – внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу упродовж 10 діб у поєднанні із 10-добовим курсом низькомолекулярного гепарину «Фленокс» – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО)/кг 1 раз на добу або нестероїдного протизапального засобу «Ацелізин» – внутрішньом'язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази на добу.

Список використаних джерел нараховує 523 найменування, з них 248 латиницею. Застарілих джерел мало, що свідчить про обізнаність здобувача з сучасними науковими досягненнями і твердженнями з напрямків ветеринарної медицини і біології. Використана література органічно поєднується з напрямком досліджень.

Додатки займають 33 сторінки (ст. 371–404). У цьому розділі автор помістив копії своїх здобутків, а саме: методичні рекомендації, патенти на корисну модель, довідки, акти впровадження результатів завершених науково-дослідних робіт, картки зворотного зв'язку, список публікацій.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації не викликає сумніву. Обґрунтованість експериментальних даних підтверджується використанням сучасних клінічних, гематологічних (морфологічних, біохімічних) патоморфологічних (гістологічних) і статистичних методів досліджень; достатньою кількістю виконаних експериментів, вірогідність яких підтверджується первинною документацією.

Матеріали та методи досліджень, що використані автором для вирішення поставлених завдань, відповідають меті роботи і дають можливість одержати обґрунтовані дані. Результати досліджень опрацьовані статистично, зведені у таблиці, узагальнені і детально проаналізовані.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації та її вірогідність підтверджується:

- високим методичним рівнем поставлених експериментів, логічністю та послідовністю виконання серій досліджень;
- адекватністю вибраних методів досліджень поставленій меті й завданням роботи;
- достатньою для одержання вірогідних даних кількістю собак і, зокрема сук, які були залучені до експериментів;
- математичною обробкою одержаних результатів, що дало можливість встановити їх вірогідність.

Отже, на основі вищенаведеного, робимо висновок, що ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертації, які витікають з результатів досліджень є достатньо високим.

Наукова новизна і достовірність одержаних результатів. На основі теоретичних і клініко-експериментальних досліджень обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин молочної залози різних гістоморфологічних типів із використанням електрохірургічного способу їх видалення та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором «Ронколейкін», гемостатиком «Транексам» у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом «Ацелізин» чи низькомолекулярним гепарином «Фленокс».

Вперше у вітчизняній ветеринарній хірургії проведено моніторинги поширення і факторів ризику розвитку неоплазій молочної залози у собак в умовах Дніпропетровського промислового регіону. Встановлено особливості вікової, статевої та нозологічної структури захворюваності сук на неоплазії, вплив на них екологічного забруднення середовища і гормонального дисбалансу. Доведено, що факторами ризику неоплазій молочної залози у сук є породний фактор (німецька і східноєвропейська вівчарки, пуделі, спанієлі, такси), вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, промислова забрудненість екосистем. При цьому зростає рівень злоякісності пухлин, яка також пов'язана із збільшенням їх розмірів. Поряд з цим встановлено, що основними гістоморфологічними формами злоякісних пухлин є інфільтруючі карциноми і внутрішньопротоковий рак, а доброякісних – інтраканалікулярна фіброаденома і фіброзно-кістозні мастопатії.

Вперше вивчено стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та антиоксидантного статусу в сук із неоплазіями молочної залози. Доведено, що за їх розвитку формується гіперкоагуляційний синдром із тромбінемією як через внутрішній, так і зовнішній механізми коагуляційного каскаду, який із збільшенням розмірів пухлин і ступеня їх злоякісності поглиблюється до коагулопатії споживання факторів згортання та ускладнюється гальмуванням продукції тканинного активатора плазміногену і загального фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом. Біохімічні та гемостазіологічні маркери цих процесів, поряд із анемією і гіпопротеїнемією, є патогномонічними паранеоплазійними критеріями перебігу пухлин молочної залози.

Доведено, що, порівняно з класичним хірургічним способом, електрохірургічна мастектомія з приводу пухлин дозволяє оптимізувати техніку операції, мінімізувати об'єм інтраопераційної крововтрати, збільшити рівень абластики, зменшити об'єм операційної травми, що сприяє зниженню рівня гемостазіологічних і ендотеліальних порушень, а також частоти рецидивів і метастазів упродовж 3 років.

Вперше обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин молочної залози шляхом їх електрохірургічної екстирпації та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором «Ронколейкін», гемостатиком «Транексам» у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом «Ацелізин» або низькомолекулярним гепарином «Фленокс», що дозволяє усунути гіперкоагуляційний синдром, ендотеліальну дисфункцію і оксидативний стрес, істотно скоротити термін загоєння операційних ран, зменшити частоту рецидивів і метастазів та підвищити їх виживаність.

Важливість для науки і народного господарства одержаних автором результатів. Рекомендації щодо їх впровадження. Головне наукове значення роботи полягає в тому, що на основі проведених досліджень запропоновано новий науковий підхід щодо лікування сук із неоплазіями молочної залози. Застосування сучасного електрохірургічного способу видалення доброякісних і злоякісних пухлин молочної залози та післяопераційної фармакологічної

корекції імуностимулятором «Ронколейкін», гемостатиком «Транексам» у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом «Ацелізин» чи низькомолекулярним гепарином «Фленокс» забезпечує високу лікувальну ефективність, нормалізуючи гомеостаз хворих сук, поліпшує їх фізіологічний стан, істотно скорочує термін загоєння операційних ран, зменшує частоту рецидивів і метастазів та підвищує виживаність.

Дисертація є завершеною науковою роботою, а одержані результати, важливі для науковців з хірургії, акушерства і гінекології та мають практичне значення для фахівців ветеринарної медицини. Представлена дисертаційна робота може мати подальший розвиток у дослідженнях, що проведені здобувачем.

Дисертація і автореферат оформлені згідно з вимогами Державної атестаційної комісії України та написані державною мовою.

Опублікування основних результатів дисертації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 55 наукових праць, серед них: 38 статей у фахових виданнях, 1 методичні рекомендації, 3 патенти на корисну модель, 12 тез доповідей у наукових збірниках конференцій.

Основні положення роботи доповідались на 30 наукових конференціях різного наукового рівня із залученням спеціалістів різного профілю. В опублікованих роботах достатньо повно викладені результати досліджень і основні положення дисертаційної роботи.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації. Зміст автореферату ідентичний дисертації, у достатньому обсязі відображає основні положення дисертаційної роботи. Наукові положення, висновки, пропозиції виробництву дисертації та автореферату ідентичні.

На виконання постанови ДАК України (№1-02/1 від 9 лютого 2005 року) «Про дотримання спеціалізованими вченими радами вимог нормативно-правових актів з питань присудження наукового ступеня доктора і кандидата наук» наводимо наступне:

Теоретична підготовка дисертанта. Аналіз дисертаційної роботи і автореферату свідчить, що здобувач теоретично добре підготовлений до виконання наукової роботи.

Особистий внесок у розв'язання наукової проблеми чи у вирішення конкретного наукового завдання. Автор дисертації самостійно виконав, проаналізував та узагальнив весь обсяг експериментальних досліджень, включаючи формулювання мети, основних етапів досліджень, пошук та аналіз літератури, організацію дослідів і проведення всіх видів досліджень, включаючи інтерпретацію одержаних результатів та викладення висновків.

Конкретний особистий внесок по кожній науковій статті, опублікованій здобувачем у співавторстві, задекларований у списку праць автореферату.

Обізнаність здобувача з результатами наукових досліджень інших учених за обраною темою дисертації та порівняння цих результатів із результатами власних наукових досліджень. Проведений аналіз літератури свідчить, що здобувач достатньо обізнаний з результатами наукових досліджень інших учених за темою дисертації. Він вдало провів порівняння даних, отриманих у власних експериментах з результатами досліджень інших науковців. Ці дані наведені у Розділі 6 дисертації.

На виконання постанови ДАК України за № 160 від 31 березня 2005 року про внесення доповнень до переліків і форм документів, що використовуються при атестації науково-педагогічних працівників «Відомості щодо біоетичної експертизи дисертаційних досліджень для здобувачів наукових ступенів із медичних, біологічних і ветеринарних наук». Після аналізу доступного нам матеріалу констатуємо, що грубого поводження з дослідними тваринами, зокрема собаками, не виявлено і збережено елементи біоетики та дотримано всі вимоги Конвенції Ради Європи щодо захисту тварин, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Європейської комісії щодо поводження з хребетними тваринами.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Наукова робота **«Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» Білого Дмитра Дмитровича** має важливе наукове й практичне значення. Оцінюючи практичну значущість даної роботи вважаємо, що автор у результаті проведених експериментально-теоретичних досліджень вирішив не лише науково-практичну задачу, але й отримав важливі дані щодо поширення неоплазій молочної залози у сук різних порід і віку. Розробив та запропонував сучасні схеми операційного і післяопераційного лікування собак, які істотно скорочують термін загоєння ран, поліпшують їх фізіологічний стан, зменшують частоту рецидивів і метастазів та підвищують виживаність.

Необхідно зазначити, що об'єктивний, науковий виклад матеріалів роботи гармонійно пов'язаний із суб'єктивними ставленнями до них з боку автора дисертації. З дисертантом можна провести тривалу полеміку. Так поряд з аргументованими, безперечними положеннями трапляються твердження, які потребують при захисті додаткового уточнення.

Наприклад:

1. Уточніть, чому «…новоутворення у дрібних домашніх тварин розвиваються з моменту експозиції канцерогенів значно швидше, ніж у людини»?

2. Поясніть, яким чином «…спостерігається подібність епідеміологічних і патоморфологічних характеристик спонтанних неоплазій молочної залози у собаки та людини»?

3. Уточніть, чому «…онкологічний процес супроводжується ендогенною інтоксикацією, зумовленою незворотними змінами в метаболічних процесах, які виникають за окиснювального стресу»?

4. Поясніть, яка «…роль запалення в етіопатогенезі злоякісних пухлин…»?

5. Чим поясните, що «…на ефективність хірургічного лікування пухлин також впливає її спосіб…»?

Розкриття даних питань при захисті дисертації дасть можливість на основі теоретичного обґрунтування глибше висвітлити науковий напрямок, практичну цінність даної роботи і, особливо, всебічну обізнаність автора з питань виконання та її оформлення.

Істотних зауважень до тексту дисертаційної роботи та виконаних досліджень не має. Разом з тим, хотілось знати:

1. Чому «…тканинний активатор плазміногену є одним із ключових факторів у механізмах фібринолізу…»?

2. Що ж все таки «…є прогностичним фактором ризику підвищення інвазивності пухлинних клітин та їх метастатичного потенціалу»?

3. Яким чином «…високий рівень фібриногенемії корелює зі злоякісністю процесу»?

4. Яка «…роль протеолітичних ферментів у контролі ініціювання гемостазіологічних процесів»?

5. Які це «…ознаки посилення коагуляційних процесів за новоутворень молочної залози…»?

Слід відмітити, що у дисертації по тексту трапляються непринципові поодинокі технічні та орфографічні неточності, помилки, які пов'язані з оформленням роботи.

В той же час незважаючи на дрібні недогляди при друкуванні, дисертація є закінченою науковою роботою. Наявні окремі запитання і зауваження не є принциповими і не зменшують наукової цінності та проблемного значення виконаної роботи. Вони не знижують актуальність, наукову новизну та практичну значимість дисертаційної роботи. Сподіваємось, що висловлені запитання сприятимуть подальшому науковому росту і вдосконаленню автора дисертації.

Відповідність дисертації вимогам ДАК

Робота виконана з дотриманням вимог ДАК України щодо оформлення дисертаційних робіт. Огляд літератури містить аналітичний аналіз результатів досліджень, тематично пов'язаних з роботою здобувача. У ньому достатньо уваги приділено дослідженню поширення неоплазій у собак і інших тварин, а

також ефективних схем операційного втручання і засобів лікування. Автором опрацьовано велику кількість джерел вітчизняної та зарубіжної літератури, серед яких переважають наукові праці останнього десятиріччя.

У Розділі 2 «Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи» наведено загальні схеми виконання роботи, перелічені використані клінічні, гематологічні (морфологічні, біохімічні), патоморфологічні (гістологічні) і статистичні методи досліджень та джерела їх публікацій. Основний зміст дисертаційної роботи досить повно та об'єктивно відображений в авторефераті.

Загальний висновок на дисертацію

Дисертаційна робота **«Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» Білого Дмитра Дмитровича**, є досконала за формою, змістовна та несе сучасні досягнення ветеринарної медицини.

Представлена робота є завершеною науковою працею, яка вносить вагомий науковий доробок у ветеринарну хірургію, акушерство і гінекологію; біологію, патофізіологію, біохімію, фізіологію. Згадана вище наукова праця має значне теоретичне і практичне значення. Вона є перспективним напрямком у ветеринарній медицині, який направлений на розробку науково обґрунтованих інноваційних схем операційного і післяопераційного лікування собак за доброякісних і злоякісних неоплазій молочної залози.

Аналіз дисертаційної роботи дає можливість зробити висновок, що автор, Білий Дмитро Дмитрович, за вибором теми, методичним рівнем, аналізом джерел літератури і одержаних результатів досліджень, зробленими висновками і пропозиціями виробництву, проявив себе кваліфікованим і ерудованим вченим, цілком сформованим дослідником, який може ставити і вирішувати наукові проблеми та проводити самостійно наукову роботу.

Враховуючи актуальність теми, її наукову новизну, обсяг досліджень та їх високий методичний рівень, теоретичну і практичну цінність, глибокий аналіз одержаних результатів, їх апробацію та висвітлення, належне оформлення дисертації, зміст висновків і рекомендацій, вважаємо, що дисертаційна робота «**Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак»**, відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», у редакції від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, щодо докторських дисертацій, а її автор, **Білий Дмитро Дмитрович,** заслуговує присудження наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 «Ветеринарна хірургія».

Офіційний опонент,
доктор ветеринарних наук, професор,
завідувач кафедри паразитології та протозоології ветеринарії
Національного університету біоресурсів і
природокористування України Н.М. Сорока

Київ, лютий 2019 року

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
М.В. Михайліченко
«22» 02 2019 р.