

Відгук

офіційного опонента, доктора ветеринарних наук, професора **Мисака Андрія Романовича** на дисертаційну роботу **Климчука Вадима Васильовича** „Фактори ризику, клініко-патогенетичні критерії та консервативні засоби лікування за остеоартрозу у собак”, представлені на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія

Актуальність теми дисертації. Загальновідомо, що у структурі захворювань опорно-рухового апарату, чільне місце належить патології суглобів і, зокрема, таким хворобам як остеоартроз (або деформуючий артроз), артроз, остеоартрит. Дана група гетерогенних захворювань характеризується подібними клінічними проявами, схожим перебігом і є пов'язаною з ураженням усіх анатомічних компонентів суглоба: хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, навколосуглобових м'язів. Відомо також, що хронічно-прогресуючий перебіг захворювання суглобів супроводжується постійним болем, зниженням рухової активності, якості життя й господарського використання тварин, а в кінцевому результаті призводить до інвалідності. На жаль, остеоартроз невиліковний, проте за умови ранньої діагностики хвороби чи встановлення хоча би її перших провісників та, відповідно, своєчасного проведення лікувальних заходів можливе сповільнення патологічного процесу, а також покращення повсякденної функціональної активності та якості життя пацієнтів. Слід відмітити, що незважаючи на значні досягнення світової гуманної та ветеринарної медичної науки і практики ціла низка питань щодо патогенезу остеоартрозу (ОА), алгоритмів діагностики хвороби, а також лікування залишаються не вивченими. На сьогодні предметом наукової дискусії, що часто трактується з різних точок зору, постають питання пускового механізму ОА та причинно-наслідкових зв'язків між патологічними процесами в суглобовому хрящі та субхондральній кістці, питання щодо визначення стадій розвитку хвороби та їх критеріїв, а також обґрунтованості медикаметозного лікування залежно від стадії захворювання тощо.

Звичайно, що всі ці питання стали об'єктом проведення дисертантом цілеспрямованих досліджень.

Враховуючи вище вказане, немає сумніву в актуальності дисертаційної роботи Климчука Вадима Васильовича мета досліджень якої спрямована на з'ясування питань поширеності суглобової патології і вивчення факторів ризику остеоартрозів собак, а також клініко-експериментальному обґрунтуванню алгоритмів діагностики та застосування лікарських засобів за консервативного лікування собак, хворих на остеоартроз.

Аналіз змісту дисертації, її методичний рівень і ступінь завершеності. Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках комп'ютерного набору, без списку літературних джерел, ілюстрована 33 таблицями та 50 рисунками. Список використаних джерел містить 229 найменувань, в тому числі 182 латиницею. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи”, 3-ох розділів

результатів власних досліджень, розділу їх аналізу та узагальнення, висновків і пропозицій та 3-ох додатків.

У вступі, який викладено на 9 сторінках дисертації (ст. 15-24) та в авторефераті (ст. 1-5), автором у стислій і лаконічній формі розкрито усі регламентовані для даного розділу параграфи. Зокрема, визначено актуальність теми досліджень із посиланнями на найбільш авторитетних вчених, мету та завдання, об'єкт, предмет і методи досліджень, обґрунтовано наукову новизну і практичну значимість дисертаційної роботи, вказано особистий внесок здобувача, висвітлено інформацію щодо апробації результатів дисертації та публікації за тематикою досліджень. Автором окреслено коло дискусійних і невіршених питань теоретичного і практичного характеру, які лягли в основу мети і задач представленої роботи. Крім того, вказано на зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Так, дисертаційна робота є частиною комплексних досліджень, які проводилися згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри хірургії і патофізіології імені проф. І.О. Поваженка, факультету ветеринарної медицини Національного університету біоресурсів і природокористування України за темою: «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики хірургічних хвороб в ділянці голови, тулуба, черевної порожнини та опорно-рухового апарату» (державний реєстраційний номер – 0103U005853 2011–2016 рр. та 0114U004165 2016–2021 рр.).

Розділ 1. Огляд літератури, викладений на 24 сторінках(ст. 25-49) і включає 3 підрозділи у яких проведено аналіз результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів щодо поширення, етіологічних чинників, методів діагностики та лікування за остеоартрозу в собак. Детальний аналіз розділу дає можливість зробити висновок, що огляд літератури написаний професійно грамотно, логічно і послідовно, на достатньому науковому та методичному рівнях. Дисертант добре володіє матеріалом, є обізнаним із пріоритетними напрямками наукових досліджень у біології та медицині і має навички роботи з науковою літературою. За опрацювання огляду літератури дисертант опирається в цілому на сучасні наукові повідомлення, проте використано також низку наукових публікацій зарубіжних дослідників, що були опубліковані до 2000 року.

У висновку з огляду літератури автором на підставі аналізу результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, визначено перспективні напрями вирішення проблемних і дискусійних питань щодо патогенезу остеоартрозу в собак та консервативного лікування тварин за даної патології.

Розділ 2. Вибір напрямків досліджень, матеріали та методи виконання роботи викладені на 12 сторінках дисертації (ст. 50-62) та ст. 5-7 автореферату. У даному розділі дисертації автор висвітлює весь обсяг проведених досліджень, етапи та умови їх виконання, обґрунтовує вибір напрямку досягнення поставленої мети і способів вирішення завдань. Дисертаційна робота виконувалася упродовж 2012–2019 рр. на базі кафедри хірургії і патофізіології імені академіка І.О. Поваженка НУБіП України, ветеринарних клінік м. Київ: «Чотири лапи», «Арт Вет», Ветеринарно-хірургічного центру «Шанс», Деснянської державної районної лікарні ветеринарної медицини в м. Київ та ННВКЦ «Ветмедсервіс» НУБіП України. Матеріалом для досліджень були собаки різних порід, віку і статі хворі на остеоартроз. З метою моніторингових

досліджень щодо поширення суглобової патології, в тому числі остеоартрозу було обстежено загалом 1231-го собаку. Матеріали та методи досліджень, що використані дисертантом для вирішення поставлених завдань відповідають меті роботи і дають можливість одержати обґрунтовані дані.

З метою вивчення механізму виникнення хвороби та особливостей характеру патологічних процесів, зокрема встановлення морфологічних змін у суглобовому хрящі і субхондральній кістці за остеоартрозу колінного суглоба, а також вивчення динаміки перебігу артропатії в процесі лікування, використано собак з експериментально відтвореним остеоартрозом. Експериментальний метод було обрано з метою урахування можливості моделювання патологічного процесу аналогічно до спонтанного прояву хвороби та, відповідно, одержання вірогідних результатів. Необхідність проведення такого експерименту на собаках, а не на лабораторних тваринах, дослідником аргументовано наявністю певних відмінностей реактивності організму поміж даних видів тварин, неадекватним впливом на цих тварин умов зовнішнього середовища, умов утримання і фізичних навантажень на структури суглоба, а також різної швидкості перебігу метаболічних та репаративних процесів тощо.

Моделювання остеоартрозу колінного суглоба проведено із залученням мінімально необхідної кількості дослідних тварин за застосування класичного методу Pond-Nuki (Pond M.J., Nuki G., 1973).

Експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують для дослідних та інших наукових цілей» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 (стаття 26) і підтверджено відповідним висновком Локальної комісії з питань біоетики в Національному університеті біоресурсів і природокористування України.

Основну частину дисертаційної роботи представлено у трьох розділах результатів власних досліджень, що займає 99 сторінок комп'ютерного тексту.

Розділ 3 (дисертація ст. 63-100; автореферат ст. 8-10) присвячено моніторинговим дослідженням щодо поширення суглобової патології серед популяції собакам. Києва з урахуванням вікової та породної схильності, а також параметричному оцінюванню суглобової патології у собак.

Встановлено, що серед 1231-го обстеженого собаки патологію суглобів тазових кінцівок діагностовано в 65,5% тварин, частота ураження суглобів грудних кінцівок була майже вдвічі меншою - 34,5 % випадків. Серед хвороб тазових кінцівок, у 33,6% собак діагностували ураження кульшового суглоба, у 48,9 % – колінного і у 17,5 % – заплеснового суглоба. Встановлено також, що серед хронічних хвороб колінного суглоба переважає остеоартроз. При цьому відмічено, що виникнення остеоартрозу в собак пов'язане з дисплазією суглобів і віковими змінами у структурах суглоба, а найбільш частою причиною остеоартрозу є нестабільність суглоба через дисконгруентність суглобових поверхонь, травматизм і порушення зв'язкового апарату та супутні хвороби.

На підставі результатів дослідження клінічно апробовано систему оцінювання стану суглобів у собак, яка містить 10 клінічних і 5 рентгенологічних ознак, що є об'єктивним методом відстеження динаміки симптоматики хвороби та змін у суглобовому хрящі і субхондральній кістці за остеоартрозу. Для полегшення проведення обліку клінічних ознак патології

розроблено також ключ для оцінювання стадії остеоартрозу та прогнозу подальшого перебігу хвороби в собак.

У розділі 4 (дисертація ст. 101-127; автореферат ст. 10-12) дисертантом представлено результати патоморфологічних досліджень хряща і субхондральної кістки за експериментально відтвореного остеоартрозу, а також результати гістологічного дослідження тканин суглобів собак за лікування препаратом Адекван, Лідазою, Zeel з Discus compositum. Макро- та мікроскопічне дослідження суглобових структур проводили за 21 морфологічним параметром, що дозволило отримати об'єктивні результати.

Основними змінами суглобового хряща за остеоартрозу у собак є: зміна товщини хряща, узурація поверхневого шару та відторгнення фрагментів, руйнування поверхневої зони хряща. Встановлено, що остеоартроз колінного суглоба характеризується не тільки морфологічними змінами суглобового хряща, але й досить виразними мікроскопічними ураженнями субхондральної кістки, які характеризуються вогнищевою резорбцією кісткової тканини, утворенням мікротріщин, вогнищевим розпадом кісткового матриксу тощо.

Аналіз даних гістологічного дослідження показав, що в собак у яких лікування проводили Адекваном і Лідазою встановлено менш виражені деструктивні зміни в суглобовому хрящі та субхондральній кістці порівняно з контролем, а також тваринами яким застосовували Zeel з Discus compositum.

Розділ 5 (дисертація ст. 128-162; автореферат ст. 12-14) присвячений клінічним дослідженням щодо дії фармакологічних препаратів Адекван, Лідаза і Zeel з Discus compositum за спонтанного остеоартрозу в собак.

На підставі отриманих результатів доведено, що схема лікування собак за остеоартрозу повинна враховувати найбільш вірогідні причини, а також стадію розвитку хвороби, вік тварини, наявності супутніх захворювань тощо. Встановлено, що препарат Адекван володіє не тільки хондропротективною, але і вираженою протизапальною активністю, тому з успіхом може бути рекомендований до застосування собакам з остеоартрозом першої і другої стадії, навіть у разі вираженого реактивного синовіту. Водночас, даний препарат не завжди здатний проявити свій лікувальний вплив за остеофітозу. Лідаза показана у випадках, коли має місце остеофітоз або внутрішньосуглобові включення. Собакам з третьою і четвертою стадіями остеоартрозу доцільно використовувати Адекван, після курсу розсмоктуючої терапії, наприклад, після застосування Лідази або ж оперативного лікування.

У розділі 6 "Аналіз та узагальнення результатів досліджень", викладеному на 18 сторінках (ст. 162-179) дисертантом зроблено логічно побудований, глибокий та всебічний аналіз і обговорення отриманих результатів. До того ж автор роботи аргументовано порівнює одержані результати досліджень з даними наукової літератури та дає їм пояснення. У цілому розділ викладено професійно грамотно, що характеризує дисертанта як всебічно підготовленого та ґрунтованого науковця.

Висновки дисертаційної роботи (ст. 180, 181) нараховують 8 пунктів. Вони повністю ґрунтуються на результатах власних досліджень та їх теоретично обґрунтованих узагальненнях, знаходяться у відповідності з метою, завданнями і змістом роботи, сформульовані логічно і лаконічно.

Пропозиції виробництву (ст. 182) складають 5 пунктів. Вони базуються на обґрунтованості клініко-експериментальних досліджень та пройшли широку апробацію в умовах виробництва.

Список використаних джерел нараховує 229 найменувань, з них 182 латиницею (ст. 183–200). Використана література органічно поєднується з напрямком досліджень. Наявність у списку літературних джерел опублікованих до 2000 року носить історичний аспект у вивченні питань остеоартрозу.

Додатки займають 22 сторінки. У цьому розділі дисертант помістив копії своїх здобутків, а саме: довідки про впровадження, методичні рекомендації, картки зворотного зв'язку, відомості про апробацію результатів дисертації.

Отже, аналіз змісту дисертації дає підстави стверджувати, що вона є завершеною науковою роботою, виконаною на актуальну тему на достатньо високому науково-методичному рівні, і за змістом відповідає меті та завданням дисертаційної роботи.

Ступінь вірогідності та обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації не викликають сумніву. Викладені у дисертації наукові положення ґрунтуються на глибокому аналізі достатньої кількості фактичного матеріалу, вірогідність якого підтверджена первинною документацією і на науковій інтерпретації одержаних результатів експериментальних досліджень, проведених за науково обґрунтованими схемами з використанням клінічних, рентгенологічних, гематологічних, біохімічних і патоморфологічних методів досліджень.

Результати досліджень статистично опрацьовані, зведені в таблиці і рисунки, узагальнені та детально проаналізовані.

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

- високим методичним та методологічним рівнем поставлених експериментів та логічністю й послідовністю проведення досліджень;
- проведенням досліджень на великій кількості тварин;
- математичною обробкою отриманих результатів, що дало можливість встановити їх вірогідність.

Отже, ступінь вірогідності та обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, зроблених за результатами досліджень є достатньо високим.

Наукова новизна і практичне значення одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що здобувачем вперше досліджено поширеність суглобової патології загалом та остеоартрозу зокрема серед популяції собак м. Київ. Визначено фактори ризику розвитку остеоартрозу в собак залежно від породно-вікового розподілу патології, а також частоту уражень суглобів залежно від їх анатомо-топографічного розташування.

Вперше впроваджено у вітчизняну ветеринарну практику адаптовану та модифіковану до перебігу остеоартрозів у собак параметричну бальну схему для оцінювання клінічного статусу тварин, структурно-функціонального стану хряща і субхондральної кістки, а також порівняльної ефективності лікувальних заходів та відстеження динаміки перебігу захворювання.

На підставі даних клініко-експериментальних досліджень та результатів макро- та мікроскопічного дослідження суглобових структур патогенетично

обґрунтовано схеми застосування різних занапрямом консервативної терапії препаратів – хондропротективної, ферментативної та гомеопатичної дії. Визначено особливості дії препаратів Адекван, Лідаза та Zell і Discus compositum в умовах спонтанних остеоартрозів та за модельованого деструктивного процесу, а також встановлено доцільність застосування цих препаратів залежно від стадії розвитку остеоартрозу. Лікування собак за остеоартрозу I і II стадій, за відсутності значної деформації суглобових поверхонь, доцільно проводити із застосуванням препаратів, які містять полісульфатовані мукополісахариди (зокрема Адекван в дозі 0,5 мг/кг, внутрішньом'язово, раз на 5 діб, 7 введень), оскільки ці лікарські препарати мають протизапальні та хондропротективні властивості. Лікування собак за остеоартрозу III і IV стадій доцільно розпочинати з лікувального курсу препаратом Лідаза (у дозі 64–128 ОД з 3 мл 0,5 % новокаїну, внутрішньосуглобово, раз у 5 діб, 7 введень), який дає змогу зменшити щільність остеофітів або навіть повністю усунути їх і, у такий спосіб, створює умови для більш ефективного лікування прямими хондропротекторами.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі та в наукових дослідженнях шести провідних факультетів ветеринарної медицини України.

Повнота викладення матеріалу дисертації в наукових працях та авторефераті.

Основні наукові положення, висновки і рекомендації, що витікають з результатів проведених досліджень досить повно викладені у 9 публікаціях з яких 7 одноосібних, в тому числі 6 — у виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз. Основні положення дисертаційної роботи автор доповідав та отримав схвалення на 4 міжнародних (1 за кордоном – м. Вроцлав, Польща), 2 всеукраїнських наукових і науково-практичних конференціях.

Автореферат дисертаційної роботи відображає повністю її рукопис, включає всі представлені в ньому результати досліджень і його наукові положення у відповідності до поставленої мети і завдань роботи. Висновки і пропозиції виробництву ґрунтуються на результатах дисертаційного дослідження.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Детальний аналіз дисертаційної роботи В.В. Климчука свідчить, що виконана вона на належному науковому і методичному рівні, з представленням великої кількості цікавих експериментальних даних, які автор логічно і об'єктивно пояснює. Проте, поряд з безперечно аргументованими положеннями трапляються твердження, які потребують при захисті дисертації додаткового уточнення:

- беручи до уваги загальну кількість обстежених Вами тварин (n = 1231) уточніть абсолютне число захворілих на остеоартроз собак в цілому, а також кількість випадків захворювання в розрізі анатомічної локалізації ураження суглобів грудної і тазової кінцівок;
- чи погодитесь Ви з тим, що застосування, артроскопії, ультразвукового дослідження (УЗД) чи комп'ютерної томографії (КТ) за обстеження суглобів могли би суттєво полегшити процедуру встановлення діагнозу та ранньої диференційної діагностики ОА у досліджуваних Вами собак?

- уточніть відмінності між дослідженнями проведеними Вами та дослідженнями Давидова В.Б., який також вивчав аналогічні хондропротекторні засобів за остеоартрозу собак;

- у схемі лікування собак за остеоартрозу Ви впродовж 30 днів перорально застосовували Метакам (мелоксикам) – НПЗП. Уточніть, у якій формі застосовували препарат (суспензія, розчин) і чи не траплялися випадки побічної дії препарату за такого тривалого його застосування?;

- клінічні дослідження ефективності дії препаратів Адекван, Лідаза і «Zeel з Discus compositum» у трьох дослідних групах, в тому числі і в контрольній Ви проводили у супроводі препарату Метакам і, відповідно, до даних схем було отримано певний лікувальний ефект за остеоартрозу. Однак, в пропозиціях виробництву інформація щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів і зокрема препарату Метакам відсутня.

У дисертації трапляються непринципові окремі невдалі вислови, а також технічні хиби, які, в основному, пов'язані з комп'ютерним набором, орфографічними неточностями, на яких дозвольте зупинитись:

– на ст. 1 дисертації замість кваліфікована наукова праця, має бути кваліфікаційна наукова праця; ст. 54 замість з підшкірної вени грудної кінцівки – підшкірної вени передпліччя; на ст. 61, 158, 159 замість за Романовським-Гімзе – за Романовським-Гімзою; ст. 130 великий вертел плечової кістки, ст. 137, 142 замість CAO – середньоазійська вівчарка;

– на наш розсуд не зовсім вдалим є вислови: “відсутності грубих деструкційних процесів в хрящі” (ст. 5 дис.); “спроби зігнути колінне сухожилля” (ст. 54 дис.); деструктивні зміни було зареєстровано в групах тварин, (автреф. ст. 11), захисна кульгавість для зменшення навантаження на кінцівку (ст. 130 дис. ст. 12 автореф.), гарний стан кульшового суглоба (ст. 133 дис.);

– у тесті дисертації та автореферату досить часто трапляється словосполучення хондропротективні препарати, хондропротективні властивості та ін., згідно фармакологічної термінології (див. Фармацевтична енциклопедія) потрібно вживати термін хондропротекторні препарати;

– на ст. 37 посилання на автора Blackburn P.M. та на ст.47 – M. Egmontt не відповідають авторам у списку літератури;

– на ст. 43 дисертації таблиця 1.2 представлена у вигляді тексту;

– на рис. 3.2 (ст. 65) інформація представлена не вдало, адже $n = 1231$, а відсотки автоматично перенесені із даних табл. 3.1, де обчислення здійснювали окремо на грудній та тазовій кінцівках;

– у підписах до рис. 3.2–3.13, 5.1, 5.2, окрім породи і віку варто вказувати стать, а можливо навіть чи кастрована тварина, чи ні (це може мати значення за пояснення особливостей перебігу обмінних процесів у кістковій тканині);

– на наш розсуд назва табл. 5.1 «Розподіл собак по групам у клінічних дослідженнях щодо вивчення ефективності дії різних препаратів по групам» є не коректною.

Однак, незважаючи на дрібні огріхи, недогляди при друкуванні цієї наукової роботи, дисертація справила на нас добре враження. Наявні окремі зауваження не є принциповими і не зменшують наукової цінності та проблемного значення виконаної роботи. Сподіваємось, що висловленні оцінки та побажання сприятимуть подальшому науковому вдосконаленню дисертанта.

Загальний висновок на дисертацію Вважаю, що дисертаційна робота Климчука Вадима Васильовича „Фактори ризику, клініко-патогенетичні критерії та консервативні засоби лікування за остеоартрозу у собак”, представленої на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05–ветеринарна хірургія за змістом, актуальністю, науковою новизною, ступенем обґрунтованості висновків і пропозицій є завершеною науковою працею та відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів” щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 зі змінами, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія.

Офіційний опонент,

доктор ветеринарних наук, професор,
завідувач кафедри хірургії Львівського
національного університету ветеринарної
медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького

Львів, 7 квітня 2021 року



А.Р. Мисак



ВІРНО

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ
ЛЬВІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ
імені С.З. ГЖИЦЬКОГО