

## Відгук

офіційного опонента, доктора ветеринарних наук, професора **Мисака Андрія Романовича** на дисертаційну роботу **Білого Дмитра Дмитровича** “Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак”, представленої на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія

**Актуальність теми дисертації.** Загальновідомо, що онкологічні захворювання належать до числа найбільш небезпечних патологій у людей та тварин. Адже, діагностують неоплазії, здебільшого, на пізніх етапах їхнього розвитку, тому лікування, зазвичай, буває малоефективним, а прогноз, через високу летальність, несприятливим. Водночас, слід відмітити, що незважаючи на значні досягнення світової гуманної та ветеринарної медичної науки і практики пухлини залишаються найменш вивченими в клінічному, патогенетичному і лікувальному аспектах. На сьогодні заслуговують уваги дослідження в напрямках розкриття біологічної суті та механізмів пухлинної трансформації клітин, молекулярно-генетичних та імунобіологічних властивостей пухлинних клітин, вивчення імунологічного гемостазіологічного статусу організму за неопластичних захворювань, створення нових та надійних методів ранньої діагностики пухлин, прогностичних критеріїв щодо ризику метастазування неоплазійного процесу та розробки науково обґрунтованих схем боротьби із пухлинними захворюваннями. У цьому контексті досить важливими є питання щодо вивчення впливу неоплазій на гемостазіологічний статус тварин та доцільності фармакологічної корекції системи гемостазу за лікування онкологічно хворих тварин. Це нерідко є предметом наукової дискусії і часто трактується з різних точок зору. Звичайно, що всі ці питання стали об'єктом проведення дисертантом цілеспрямованих досліджень.

Таким чином, дисертаційне дослідження Білого Д.Д. щодо поширення пухлин у собак в умовах Дніпропетровського промислового регіону, встановлення їх клініко-морфологічних форм і особливостей, а також клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичної ролі гемостазу та її фармакологічної корекції за неоплазій молочної залози та удосконалення хірургічних методів лікування є надзвичайно актуальним для вітчизняної ветеринарної медицини.

**Аналіз змісту дисертації, її методичний рівень і ступінь завершеності.** Дисертаційна робота викладена на 307 сторінках комп'ютерного набору, без списку літературних джерел, ілюстрована 106 таблицями та 53 рисунками. Список літературних джерел включає 523 найменування, в тому числі 248 – латиницею. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи”, 3-х розділів результатів власних досліджень, розділу їх аналізу та узагальнення, висновків і пропозицій та 5 додатків.

У вступі, який викладено на 13 сторінках, автором в стислій і лаконічній формі розкрито усі регламентовані для даного розділу параграфи.

Зокрема, обґрунтування вибору теми дослідження, а також її актуальність висвітлено дисертантом на підставі аналізу новітніх даних щодо проблеми неопластичних захворювань тварин, в т.ч. неоплазій молочної залози (МЗ), а також біологічної суті пухлинних клітин, їх молекулярно-генетичних та імунобіологічних властивостей, механізмів росту, інвазії та метастазування. Проаналізовано також питання ранньої діагностики пухлин, методів лікування, а також прогнозування виживання пацієнтів за пухлин різних гістологічних типів. Автором окреслено коло дискусійних і невирішених питань теоретичного і практичного характеру, які лягли в основу мети і задач представленої роботи.

У вступі чітко і грамотно сформульовано мету і задачі досліджень, об'єкт і предмет досліджень, наукову новизну і практичне значення

одержаних результатів, представлено зв'язок роботи з науковими програмами і темами досліджень та особистий внесок здобувача, публікації автора.

Дисертаційна робота виконана згідно з науковою тематикою кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету “Патогенетичні механізми гемостазу та їх корекція за хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин” (номер реєстрації 0110U004945), де дисертант є одноосібним виконавцем, та “Клінічна корекція екологічних деструкцій антропогенного походження у свійських тварин Придніпровського промислового регіону” (номер реєстрації 0115U002143), в якій дисертант особисто виконував дослідження щодо визначення поширеності, причин, впливу неоплазій на гемостазіологічний статус, розробляв і впроваджував комплексне лікування онкохворих тварин. Особистий внесок здобувача є достатнім для того, щоб кваліфікувати роботу як самостійне, оригінальне наукове дослідження.

Наукова новизна і практичне значення дисертаційної роботи викладені лаконічно і об'єктивно, на підставі результатів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення та підтверджені відповідними нормативними документами (деклараційні патенти, науково-методичний посібник, картки зворотнього зв'язку).

Розділ огляду літератури викладений на 41 сторінці і включає 3 підрозділи (ст. 36-76), у яких проведено аналіз результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів щодо поширення, етіологічних чинників та критеріїв класифікації неоплазій молочної залози у сук; розглянуто сучасні погляди на молекулярно-біологічні та клініко-патогенетичні механізми неопластичних процесів у тварин; глибоко проаналізовано сучасні досягнення і перспективи діагностики та лікування онкологічно хворих тварин, в тому числі собак з пухлинами молочної залози. У висновку з огляду літератури, на підставі глибокого аналізу новітніх даних, автором проведено критичний аналіз результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів, визначено

перспективні напрями вирішення проблемних і дискусійних питань щодо неоплазій молочної залози у тварин.

Огляд літератури написаний 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, має навички роботи з науковою літературою.

У розділ 2 „Вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи” (ст.77-93) автор висвітлює весь обсяг проведених досліджень, етапи та умови їх виконання, обґрунтовує вибір напрямку досягнення поставленої мети і способів вирішення задач. Дисертаційна робота виконувалася протягом 2008–2018 років на кафедрі хірургії і акушерства с.-г. тварин ДДАЕУ, у 3 державних і 7 приватних установах ветеринарної медицини м. Дніпро. З метою моніторингових досліджень щодо поширення пухлин було обстежено 10118 собак. З’ясування факторів ризику виникнення неоплазій у молочної залози, за віковими, породними, статевими критеріями з урахуванням клініко-патоморфологічних та анатомо-топографічних даних, вивчали в 443 сук. Вивчення стану системи гемостазу, ендотеліальної функції, паранеопластичних гематологічних критеріїв проведено на 280 собаках. Мастектомію виконано у 300 сук, в тому числі у 230 тварин електрохірургічним способом. Визначення стану системи гемостазу за різних способів екстирпації новоутворень молочної залози проведено в 100 сук. Фармакологічну корекцію системи гемостазу із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів і низькомолекулярних гепаринів проведено в 160 собак, із них у 80 тварин вивчалась динаміки гематологічних та гемостазіологічних показників.

У цьому розділі описано основні методики проведення досліджень (клінічні, інструментальні (рентгенографія), морфологічні, фізичні, біохімічні, гемостазіологічні, статистичні), які є як сучасними, так і класичними й дозволяють отримати об’єктивний науковий результат.

У розділі 3 дисертації (ст. 94-175) представлено результати досліджень щодо поширення і прояву найбільш типових клінічних форм неоплазійних уражень молочної залози у собак, факторів ризику їх виникнення за віковими, породними, статевими критеріями з урахуванням гістопатоморфологічних особливостей. Встановлено, що за останні роки частка онкопатології збільшилась з 6,3 до 11,3 %, а у структурі пухлинних захворювань неоплазії молочної залози становлять від 29,7 до 40,2 %, за співвідношення злоякісних і доброякісних неоплазій близького до 50:50. Максимальний рівень захворюваності на неоплазії встановлено в промислових містах Дніпропетровської області – 41,6 %, за коефіцієнта злоякісності – 2,4:1.

Поряд із цим встановлено, що розвиток неоплазійного процесу в МЗ собак супроводжується гіперкоагуляційним синдромом, інтенсивність якого залежить від гістоморфологічного типу, стадії та розмірів неоплазій, а також пригніченням функцій фібринолітичної системи гемостазу, формуванням інгібіторного дисбалансу і ендотеліальної дисфункції та посиленням пероксидного окиснення ліпідів, катаболічними явищами і формуванням анемічного синдрому. Отримані результати доводять, що в патогенезі пухлин МЗ у сук порушення системи гемостазу та ендотеліальної функції, а також гемопоєзу є патогномонічними критеріями оцінки механізмів захисту організму та пухлинної агресії.

У розділі 4 (ст. 176-224) представлена низка результатів клінічних, гемостазіологічних, біохімічних та гематологічних досліджень, на підставі яких автор обґрунтував патогенетичні критерії лікувальної ефективності застосування електрохірургічного способу видалення пухлин. Встановлено, що електрохірургічна мастектомія, порівняно із класичною технікою, мінімізує травмування тканин і крововтрату, тим самим в меншій мірі посилює наявний передопераційний гіперкоагуляційний стан та не допускає поглиблення його дефіциту. Застосування електрохірургічної мастектомії, порівняно із класичним хірургічним втручанням, в середньому, скорочує тривалість операції в 1,9–2,0 рази, об'єм крововтрати – в 1,5–2,4, а терміни

загоєння ран в 1,3 рази, з вдвічі вищою частотою їх регенерації за первинним натягом. При цьому зменшуються частота рецидивів в 1,1–1,3 рази та метастазів – в 1,3–2 рази.

У 5 розділі дисертаційної роботи представлено результати клініко-експериментального обґрунтування комплексного лікування собак з неоплізіями молочної залози, яке включало електрохірургічне видалення пухлин та післяопераційну фармакологічну корекцію імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином або низькомолекулярним гепарином фленоксом. На підставі отриманих результатів автором доведено ефективність застосування такої фармакологічної корекції, на що вказує: скорочення термінів регенерації операційної рани, зменшення ймовірності рецидивів і метастазів та збільшення показників виживаності тварин.

У розділі 6 (ст. 273–299) дисертант провів ґрунтовно і критично узагальнений аналіз результатів власних досліджень, професійно і неупереджено порівняв їх з уже відомими науковими і практичними даними щодо вирішення проблемних питань неоплазій у собак, на підставі чого сформулював висновки і пропозиції виробництву.

Висновки дисертаційної роботи (ст. 300–306) нараховують 17 пунктів. Вони повністю ґрунтуються на результатах власних досліджень та їх теоретично обґрунтованих узагальненнях, знаходяться у відповідності з метою, задачами і змістом роботи, сформульовані логічно і лаконічно, незважаючи на досить великий обсяг і різноманітність представленого матеріалу.

Пропозиції виробництву (ст. 307) складають 3 пункти. Вони базуються на обґрунтованості клініко-експериментальних досліджень, достовірності та доказовості їх результатів, широкій апробації в умовах виробництва та відповідній нормативній базі.

Список використаних джерел нараховує 523 найменування, з них 248 – латиницею (ст. 308–369). Використана література органічно поєднується з напрямком досліджень.

Додатки займають 34 сторінки. У цьому розділі дисертант помістив копії своїх здобутків, а саме: довідки про впровадження, посібник та методичні рекомендації, картки зворотного зв'язку, відомості про апробацію результатів дисертації.

В цілому аналіз змісту дисертації свідчить, що вона виконана на актуальну тему, на достатньо високому науково-методичному рівні та є завершеною, виходячи із її мети і задачі, методології виконання, способів і методів їх досягнення, об'єктивності та достовірності результатів, на підставі яких сформульовані відповідні висновки і пропозиції виробництву.

**Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації у представленій дисертації базуються на обґрунтованому виборі напрямку, мети та задач дослідження, адекватній методології та сучасних методах дослідження, достовірних результатах власних досліджень, а також позитивних результатах їх апробації, які підтверджуються первинною документацією.

Слід відмітити, що обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації не викликає сумніву, оскільки підтверджується:

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

Автором вдало поєднані методи епідеміологічних, клінічних, патоморфологічних, гематологічних, гемостазіологічних досліджень, що

дозволило йому конкретизувати патогенетичні механізми неоплазій молочної залози у собак, розкрити механізми лікувальної ефективності традиційних і запропонованих методів, визначити критерії їх адекватності щодо певних нозологічних форм неоплазій і стадій їх перебігу.

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

**Наукова новизна і практичне значення одержаних результатів** полягає перш за все в тому, що теоретично і клініко-експериментально обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин МЗ різних гістоморфологічних типів із використанням електрохірургічного способу їх видалення та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином чи низькомолекулярним гепарином фленоксом.

При цьому вперше у вітчизняній ветеринарній хірургії проведено моніторинги поширення і факторів ризику розвитку пухлин МЗ 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.

Встановлення стану гомеостазу є вкрай важливим для з'ясування окремих ланок патогенезу онкологічної хвороби й патологічного процесу в МЗ, зокрема оцінки стану здоров'я тварин чи важкості перебігу хвороби, виявлення супутніх хвороб, визначення адаптаційно-захисних можливостей організму. Безумовно, вперше у вітчизняній ветеринарній хірургії вивчено стан системи гемостазу, ендотеліальної функції та антиоксидантного статусу в сук із неоплазіями МЗ. Встановлено, що розвиток пухлин МЗ супроводжується гіперкоагуляційним синдромом з гальмуванням зовнішнього механізму фібринолізу, які поглиблюються із збільшенням розмірів пухлин, особливо за їх злоякісного типу, та ускладнюються



ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом.

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. Доведено також, що незалежно від способу мастектомії післяопераційна реабілітація тварин потребує проведення фармакологічної корекції, спрямованої на регуляцію гемостазіологічної і запальної, та пов'язаних з ними, інших патогенетичних реакцій.

На підставі вище зазначеного, розроблено і впроваджено у клінічну практику комплексне лікування собак з неоплазіями МЗ, що дозволяє досягти збільшення періоду ремісії хвороби зменшення частот виникнення рецидивів і метастазів та підвищення рівня виживаності пацієнтів.

Наукову новизну і практичне значення дисертаційної роботи підтверджують низка деклараційних патентів України, науково-методичні рекомендації та навчальний посібник. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі та в наукових дослідженнях шести провідних факультетів ветеринарної медицини України.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Результати дисертаційного дослідження повністю висвітлені в 55 наукових працях, у тому числі 26 одноосібних та 13 – виданнях, що входять до міжнародних науково метричних баз, 3 патентах, 12 матеріалах і тезах різнопрофільних конференцій та одному науково-методичному посібнику.

Автореферат дисертаційної роботи відображає повністю її рукопис, включає всі представлені в ньому результати досліджень і його наукові положення у відповідності до поставленої мети і задач роботи. Висновки і

пропозиції виробництву побудовані логічно і ґрунтуються на результатах дисертаційного дослідження.

Кандидатська дисертація Білого Д.Д., захищена в 1998 році за темою: «Вплив аутокрові, опроміненої лазером, на перебіг регенеративних процесів при інтрамедулярному остеосинтезі у дрібних тварин», і немає будь-яких спільних аспектів із матеріалами, представленої до захисту докторської дисертації.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.**

Дисертаційна робота Білого Дмитра Дмитровича має важливе наукове і практичне значення. Оцінюючи практичну значущість даної роботи вважаємо, що автор у результаті проведених експериментально-теоретичних досліджень вирішив не лише науково-практичну задачу і отримав важливі дані щодо патогенетичної ролі системи гемостазу та ендотеліальної функції у неоплазійному процесі, а й обґрунтував потребу фармакологічної корекції функціональних порушень та розладів гемостазіологічного статусу після електрохірургічного видалення пухлин молочної залози в собак. Поряд із позитивною оцінкою дисертаційної роботи в цілому, за детального її аналізу виникли наступні зауваження і запитання до здобувача, **зокрема:**

– відомо, що окремі райони Дніпропетровської області є екологічно забрудненими. Чи проводили Ви аналіз, які саме чинники навколишнього середовища можуть бути причетними до виникнення онкологічних захворювань в собак і, зокрема, неоплазій молочної залози ?

– за результатами обстеження у онкологічно хворих собак виділено три нозологічні групи неоплазій МЗ, а саме злроякісні й доброякісні пухлини та фіброзно-кістозну мастопатію. Уточніть, на підставі яких методів досліджень було встановлено діагноз за вказаних патологій?

– при вивченні стану системи гемостазу за пухлин молочної залози чи зважали Ви на можливість виникнення певних відхилень гемостазіологічних показників, пов'язаних з фізіологічним станом тварин, наприклад вагітністю, а також за наявних в собак супутніх захворювань?

– потребує більш чіткого пояснення, які саме за ”радикальністю” проводили операції (нодулоектомія, мамектомія, регіонарна мастектомія, одностороння мастектомія чи двостороння мастектомія) та як визначали тривалість операції (брали до уваги час від моменту розсікання шкіри до завершення накладання швів, чи тільки час екстирпації пухлини)?

– за вивчення клінічної ефективності електрохірургічного способу мастектомії основну увагу зосереджено на термінах загоєння ран та встановленні рецидивів і метастазів, однак не вказано які ускладнення можливо траплялися у післяопераційний період, наприклад, виникнення сером, розходження швів, нагноєння рани тощо, а також, чи проводили традиційні заходи догляду за операційною раною?

– уточніть, які причини стали передумовою вимушеної еутаназії собак за доброякісних пухлин ?

– потребує пояснення на підставі яких даних або чийх досліджень автором обґрунтовується здатність електрокоагуляції руйнувати неоплазійні клітини в оточуючих пухлину тканинах (ст. 185, 283, 289) ?

– потребують також уточнення пропозиції виробництву (ст. 307), а саме через який час (на яку добу) після оперативного видалення пухлини потрібно розпочинати коригуючу терапію і, чи можуть траплятися випадки, коли запропоноване Вами лікування необхідно розпочати до операції ?

– у підписах до світлин 3.7–3.18, які ілюструють різноманітність прояву неоплазій молочної залози та характеризують особливості клінічного перебігу пухлинних процесів, необхідно було вказати стадії пухлин згідно міжнародної класифікації за системою TNM;

– не зовсім вдало підібрані світлини 3.19, 3.24, 3.25, 3.31, 3.35,3.36, що характеризують патоморфологічні зміни та гістологічну структуру досліджуваних пухлин;

– на наш розсуд результати моніторингових досліджень тривалості життя прооперованих собак (табл. 4.8, 4.9) та їх виживаність за різних схем лікування (табл. 5.5, 5.6, 5.7, 5.8) варто би було представити у графічних

зображеннях, а також встановити медіану тривалості життя та медіану виникнення метастазів і рецидивів;

– за порівняння величин досліджуваних показників автором часто використовується чисельна кратність різниці між ними, (наприклад, у 1,1 раз, у 7,2 раз і т.д.), проте в багатьох випадках більш інформативною є різниця між показниками виражена у відсотках.

Зазначені зауваження і запитання бажано включити до дискусії під час захисту в спеціалізованій вченій раді.

У тексті дисертації виявлені поодинокі, невдалі з огляду літературної редакції речення чи слова і словосполучення, які однак принципово не впливають на якість оформлення роботи, а тим більше її наукову новизну і практичне значення.

**Заключення.** Дисертаційна робота **Білого Дмитра Дмитровича** „Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак” за своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням, високим методичним рівнем виконання є завершеною науковою працею. У роботі отримані: нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати щодо особливостей поширення і факторів ризику розвитку пухлин молочної залози у собак в умовах Дніпропетровського промислового регіону; на підставі вивчення патогенетичної ролі системи гемостазу та ендотеліальної функції у неоплазійному процесі встановлено комплекс диференційно-діагностичних паранеоплазійних критеріїв перебігу пухлин МЗ; розроблено та визначено ефективність електрохірургічного способу видалення неоплазій та післяопераційної фармакологічної корекції (імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином або низькомолекулярним гепарином фленоксом), що забезпечують розв’язання суттєвої проблеми підвищення достовірності діагностики, ефективності лікування і покращення якості та подовження тривалості життя тварин.

Враховуючи вище зазначене вважаємо, що дисертаційна робота Білого Д.Д. „Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак” відповідає вимогам п.10. “Порядку присудження наукових ступенів” щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами, а її автор заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора 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, 22 лютого 2019 року



А.Р. Мисак

