

## 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 Білоцерківського національного аграрного університету на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 «Ветеринарна хірургія»

**Актуальність обраної теми.** Проблеми, пов'язані зі значним поширенням онкологічної патології серед людей і тварин, завжди були і залишаються актуальними в сучасному суспільстві. Медики, біологи і спеціалісти ветеринарної медицини приділяють значну увагу їх вирішенню. Серед цих проблем одне з провідних місць займає виникнення і розвиток неоплазій молочної залози людини і свійських тварин, зокрема собак. Слід брати до уваги, що фенотип сучасних свійських тварин значно змінився порівняно з їх дикими предками і собак в наш час вже не можна вважати типовими хижаками за типом їх харчування, який наближає їх до всеїдних тварин. Це є однією з причин того, що собаки мають склонність до багатьох захворювань, притаманних людині. До таких відносяться і новоутворення молочної залози. До того ж за даними епідеміологічних та експериментальних досліджень домашні тварин чутливі до тих самих канцерогенів, які спричиняють неоплазії в людині. Проте новоутворення у дрібних тварин розвиваються з моменту експозиції канцерогенів значно швидше. З більш ніж 80 тисяч хімічних речовин, що можуть спричиняти мутації в геномі організму та викликати розвиток неоплазій, понад 250 речовин є канцерогенними саме по відношенню до молочної залози. Тому тема, яку виконав дисертант, є актуальною не тільки, як проблема ветеринарної медицини, але й як загально біологічна проблема. Класифікація новоутворень, способи діагностики, схеми лікувальних заходів запозичені з гуманної медицини і не завжди дозволяють отримати достатній рівень позитивних результатів. Мало вивченими залишаються і питання патогенезу неоплазій молочної залози в собак.

На сьогодні до вивчення провідних ланок перебігу онкологічних захворювань тварин дослідники залучають, головним чином, клінічні, патоморфологічні, гематологічні, біохімічні, рентгено- і сонографічні методи, які в достатній мірі не висвітлюють молекулярно-біологічні механізми канцерогенезу. Зокрема, недостатньо вивченими в собак за новоутворень молочної залози залишаються порушення системи гемостазу та ендотеліальної функції, а також гемопоезу, спрямованість яких зумовлена взаємодією протилежних механізмів – захисту організму і пухлинної агресії. У той час відомо, що гемостазіологічна система відіграє надзвичайно важливу роль в організмі, приймаючи участь в механізмах підтримки рідкого стану крові, зупинки кровотечі, запалення і регенерації, імунологічних

реакціях, впливає на гемореологію, гемодинаміку, резистентність і проникність судинної стінки, тобто на патогенетичні ланки, які задіяні в механізмах канцерогенезу. У ветеринарній медицині питанням патогенетичних особливостей гемостазу за різних, зокрема онкологічних захворювань, приділяється недостатньо уваги, особливо питанням участі факторів гемокоагуляції і фібринолізу в механізмах розвитку та дисемінації пухлинних клітин. У першу чергу це стосується патогенетичної ролі гемостазіологічних механізмів в розвитку раку молочної залози в самиць собак.

Оскільки на сьогодні провідним методом лікування пухлин молочної залози в сук залишається хірургічне видалення в поєднанні з різними методами хіміотерапії, пошук та обґрунтування більш ефективної лікувальної тактики також є актуальним питанням. Порушення гемостазіологічних механізмів за онкологічної патології потребує застосування відповідних корегуючих засобів, що можуть відрізнятися від традиційних підходів і вимагають відповідного контролю їх ефективності за участі специфічних маркерів стану системи гемостазу і не тільки. Усі ці питання є актуальними і безумовно вимагають вирішення. Саме вони стали предметом досліджень дисертанта, спонукали його до поглиблена вивчення, проведення експериментів, аналізу результатів, розробки системи діагностики та оптимальних методів лікування неоплазій молочної залози в собак.

Таким чином, наукові дослідження, виконані Дмитром Дмитровичем Білим, є актуальними, спрямованими на клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичної ролі системи гемостазу за доброкісних та злоякісних пухлин молочної залози в самиць собак та розробку ефективних схем його фармакологічної корекції на тлі електрохірургічного методу лікування.

**Аналіз змісту дисертації та її методичного рівня.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел і додатків. Вона викладена на 307 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 106 таблицями, 53 рисунками. Список використаних літературних джерел нараховує 523 найменування, з них 248 латиницею, а також додатки. Отже, дисертація містить розділи, передбачені вимогами пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» ДАК України.

У *вступі* обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету і 8 завдань, об'єкт і предмет досліджень, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, представлено особистий внесок здобувача, кількість публікацій.

В *огляді літератури*, який складає 13 % від загального об'єму дисертації (36–76 С.), містяться чотири підрозділи: поширеність, етіологічні фактори та критерії класифікації неоплазій молочної залози у собак (36–43 С.); молекулярно-біологічні та клініко-патогенетичні механізми

неопластичних процесів (43–56 С.); сучасні принципи діагностики та лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин (56–75 С.) та висновок до огляду літератури (75–76 С.).

Огляд літератури написаний автором грамотно, має аналітичний характер. У ньому висвітлено патогенетичну роль гемостазу; визначено, що ця проблема за неоплазії в собак вивчена недостатньо. Результати досліджень інколи суперечливі. Повноцінне функціонування гемостазу забезпечує єдина регуляторна система, яка включає кінінову, фібринолітичну та коагуляційну ланки. Відомо, що, з одного боку, компоненти системи гемостазу, особливо активатори фібринолізу, можуть бути факторами агресії пухлинного росту, з другого, забезпечувати захист неоплазійних клітин, а крім того продукти життєдіяльності новоутворень можуть зумовлювати дисфункцію гемостазіологічної функції з дезорганізацією гемодинаміки і мікроциркуляції. Дисертант підкреслює, що останнім часом все більшого поширення набуває лабораторний скринінг онкологічних хвороб, який ґрунтуються на визначені показників згортаючої системи крові, гуморальних факторів імунної та ендокринної систем, різноманітних онкомаркерів, експресії рецепторів стероїдних гормонів Однак, клініко-патогенетичні критерії цих процесів залишаються маловідомими. Автор підкреслює, що патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування пухлин молочної залози в собак недостатньо вивчена і це стало приводом до проведення її досліджень. Автор дійшов до висновку, що в якості додаткових прогностичних критеріїв перебігу онкологічного захворювання та оцінки ефективності лікувальних заходів за пухлин молочної залози собак можуть бути використані показники коагуляційного гемостазу, фібринолізу на тлі визначення клітинного складу периферичної крові. Визначення показників гемостазіологічного статусу мають низку переваг, насамперед такі як, технічна доступність на низька вартість відбору біоматеріалу для дослідження, залучення мінімальної кількості обладнання та розхідних матеріалів, можливість їх транспортування, помірні витрати на проведення аналізу, високий рівень інформативності отриманих результатів. Дисертант доходить до висновку, що вивчення етіопатогенетичних аспектів та патогенетично обґрунтованого лікування пухлин молочної залози у тварин є актуальною проблемою, що й стало підставою для виконання роботи. Огляд літератури викладено на достатньому науковому та методичному рівнях.

У розділі «*Вибір напрямів досліджень, матеріали та методи виконання роботи*» (77–93 С.) містяться дані щодо термінів та місця виконання досліджень. Дисертаційну роботу було виконано упродовж 2008–2018 років на кафедрі хірургії і акушерства сільськогосподарських тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету. Виробничі дослідження автор провів у 3-х державних і 7-ми приватних установах ветеринарної медицини міста Дніпро. Дисертантом описані вдалі схеми проведення експериментальних і клінічних досліджень на собаках; наведені основні методики проведення досліджень, які є сучасними і відповідними меті і задачам дисертації.

Залежно від способу видалення пухлин молочної залози в собак, використовували або традиційну хірургічну техніку, або зі застосуванням електроагулятору ЕК-150. Доожної і груп входили по 50 тварин з одиничними неоплазіями (25 – із доброкісними і 25 – із злоякісними) та по 20 пацієнтів – із множинними новоутвореннями (10 – з доброкісними і 10 – зі злоякісними). Після хірургічного втручання проводили патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу, протягом 21 доби визначали стадії ранового процесу, терміни загоєння операційних ран та їх ускладнення. Для подальшого контролю можливого прогресування пухлини процесу клінічне дослідження тварин здійснювали з інтервалом 3 місяці протягом 3-х років.

Собакам дослідних груп після електрохірургічного видалення пухлин, починаючи з другої доби, призначали корегуючу терапію, яка включала: ронколейкін (підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 години) та транексам (внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів), які поєднували у пацієнтів першої дослідної групи із нестероїдним протизапальним засобом ацелізин – внутрішньом'язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів, а другої дослідної – з низькомолекулярним гепарином фленокс – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО/кг) 1 раз на добу протягом 10 днів.

У сук усіх груп (n=160), як за одиничних, так і за множинних уражень молочної залози, визначали: середню тривалість хірургічного втручання, об'єм інтраопераційної крововтрати, перебіг ранового процесу, частоту розвитку рецидивів і метастазів протягом 3-х років та термін виживання собак. Гематологічні, біохімічні і гемостазіологічні дослідження проводили в післяопераційний період на 3-ю, 7-му, 10-ту, 14-ту добу.

Експерименти проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин» (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження». Отримані результати клінічних, гемостазіологічних, гематологічних і біохімічних досліджень представлені у вигляді таблиць, діаграм та рисунків. Це дало можливість автору отримати об'єктивно обґрутовані результати.

Отже, у дисертаційній роботі Дмитра Дмитровича Білого були правильно вибрані методична база і методологічний підхід до вирішення мети і завдань роботи, що свідчить про добре продуману її концепцію.

У склад «Результатів досліджень» (94–272 С.) входять три розділи: фактори ризику, клініко-патоморфологічні, гемостазіологічні, гематологічні та патохімічні особливості неоплазій молочної залози у собак (94–175 С.); клініко-патогенетичні критерії електрохірургічного способу мастектомії у сук (176–224 С.) та фармакологічна корекція в післяопераційний період у собак з пухлинами молочної залози (225–272 С.).

На сторінках 94 – 175 автор наводить дані, згідно яких у структурі хірургічної патології в собак м. Дніпро протягом останніх 7 років частка хворих на онкологію тварин збільшилася з 6,3 до 11,3 %; серед них пухлин молочної залози виявилось по співвідношенню злоякісних і доброкісних

форм 50:50. Факторами ризику неоплазій МЗ у сук є породний фактор (німецька – 9,0 % та східноєвропейська – 8,6 % вівчарки, пуделі – 8,4 %, англійський і російський спанієлі – по 8,1 %, такси – 7,4 %), вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, а також промислова забрудненість екосистем. Рівень захворюваності в екологічно забруднених промислових містах становить 41,6 %. Водночас оваріогістероектомія не попереджує метастазування і рецидивів неоплазій молочної залози, оскільки захворюваність в оперованих сук з віком динамічно зростає. Серед гістоморфологічних типів неоплазій молочної залози в сук найчастіше діагностуються злюкісні – 50 %, доброкісні – 22,6 % та фіброзно-кістозні мастопатії – 27,4 %. Здебільшого злюкісні представлені інфільтруючими карциномами (33,5 %) у 6–8-річних сук, а доброкісні – інтраканалікулярними фіброаденомами (21,3 %) у 3–11-ому віці і фіброзно-кістозними мастопатіями у 6–11-річних тварин.

Розвиток пухлин молочної залози в собак супроводжується гіперкоагуляційним синдромом, інтенсивність якого залежить від гістоморфологічного типу, стадії та розмірів неоплазій, а його показники можуть бути паранеоплазійними гемостазіологічними критеріями. Зокрема, за доброкісних пухлин гіпофібриногенемія реєструється у 42,9 % і гіперфібриногенемія у 51,4 %, тоді як за злюкісних – 17,1 та 80 %. Про розвиток гіперкоагуляційного синдрому також свідчать зміни рівня у плазмі крові розчинного фібрину, як маркера тромбінемії; внутрішнього (активований часткового тромбопластиновий час – АЧТЧ-тест) і зовнішнього (протромбіновий час – ПЧ) механізмів активації системи гемостазу, подовження активованого тромбопластинового та протромбінового часу, які зростають зі збільшенням розмірів пухлин. За рахунок гальмування активності тканинного активатора плазміногену, який забезпечує зовнішній (фізіологічний) механізм фібринолізу, сумарний фібриноліз за пухлин молочної залози собак знижується на тлі зменшення у крові рівня  $\alpha_1$ -інгібітора протейназ, а  $\alpha_2$ -макроглобуліну, навпаки, збільшується. Водночас за злюкісних пухлин порушується ендотеліальна функція, що проявляється збільшенням рівня оксиду азоту. Розвиток неоплазій молочної залози в собак супроводжується посиленням пероксидного окиснення ліпідів, що проявляється підвищеннем вмісту в сироватці крові малонового діальдегіду, і формуванням анемічного синдрому. Також набуває розвитку гіpopротеїнемія. Лейкоцитоз реєструється тільки за злюкісних пухлин, а швидкість осідання еритроцитів прямо пропорційна злюкінності процесу.

На сторінках 176–224 автор визначив клініко-патогенетичні критерії за електрохіургічного способу мастектомії в самиць собак. Результати застосування цієї методики в порівнянні з класичною хіургічною залежали від розмірів, кількості осередків і гістоморфологічного типу пухлин, і це скорочувало тривалість операції в 1,9–2,0 рази, об'єм крововтрати – в 1,5–2,4, а терміни загоєння ран у 1,3 рази на тлі вищої частоти їх регенерації за первинним натягом, зменшення частоти рецидивів та метастазів.

Після видалення пухлин молочної залози в собак розвивається гіофібриногенемія, яка менш виражена за електрохіургічного способу, ніж за класичного, а нормалізація рівня фібриногена відбувається після електрокоагуляції тільки доброкісних пухлин. У ранньому післяопераційному періоді за електрокоагуляції знижується в більшому ступені рівень розчинного фібрину. Незалежно від способу мастектомії скорочується активований часткового тромбопластиновий час. Однак за будь-якого способу операції не відбувається нормалізації протромбінового часу. За видалення злойкісних пухлин чітко прослідковується двофазність підйому значень активності тканинного активатора плазміногену – піки на 7-у та 14-у добу. Після операції злойкісних пухлин відбувається короткоплинна лейкоцитарна реакція, а ШОЕ за класичного способу збільшується в 1,3–1,4 рази без нормалізації навіть на 14-у добу, тоді як за електрокоагуляції це відбувається вже на 10-ий день. У всіх випадках протягом 14-ти діб після операції має місце анемія, Електрохіургічний спосіб видалення пухлин забезпечує ранню, вже на 3-ю добу, нормалізацію рівня оксиду азоту, тобто нормалізує ендотеліальну функцію. Проте, протягом всього післяопераційного періоду залишається підвищеним рівень пероксидного окиснення ліпідів і стійка гіпопротеїнемія, яка зникає тільки після електрохіургічної екстирпациї доброкісних пухлин. За цієї методики гострофазна реакція зі збільшеним рівня церулоплазміну утримується потягом 10-ти діб, а за видалення злойкісних пухлин класичним способом – 14-ти.

У розділі 5 (225–272 С.) автор обґруntовує доцільність застосування фармакологічної корекції в післяопераційному періоді в собак з пухлинами молочної залози. Комплексна фармакологічна корекція після електрохіургічного видалення пухлин МЗ зумовлює більш динамічний перебіг ранового процесу зі зменшенням термінів стадії запального набряку. Поряд з цим знижується частота рецидивів одиничних злойкісних неоплазій і метастазів, збільшується виживаність хворих собак за доброкісних і злойкісних неоплазій. Фармакологічна корекція гемостазіологічної функції після електрохіургічного видалення пухлин будь-якого типу, на відміну від стійкої гіофібриногенемії, сприяє динамічній нормалізації рівня фібриногену протягом 10-ти діб. Це супроводжується зменшенням концентрації у плазмі крові розчинного фібрину, нормалізації показників АЧТЧ та ПЧ-тестів за використання ацелізину і фленоксу, що свідчить про усунення гіперкоагуляційного синдрому. Усувається гальмівна дія операційної травми на фібриноліз і нормалізується його сумарний показник та плазмінова активність. Нормалізується активність тканинного активатора плазміногену, що свідчить про їх здатність активувати зовнішній (фізіологічний) шлях фібринолізу, нормалізується ендотеліальна функція та рівень  $\alpha_2$ -макроглобуліну, що забезпечує контролювану активацію фібринолізу; усувається анемічний синдром. Рівень у сироватці крові малонового діальдегіду за використання ацелізину приходить у норму на 10-у добу, а фленоксу – на 14-у. Поряд з цим усувається паранеоплазійна і

післяопераційна гіпопротеїнемія та гострофазна реакція, оскільки нормалізується рівень церулоплазміну. Вміст оксиду азоту за обох схем нормалізується на 3-ю добу, а ШОЕ, кількість гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів за використання ацелізину та фленоксу після видалення добряжісних пухлин – нормалізуються на 3-ю та 7 добу, а зложісних – 10-у і 7-у добу. Отже фленокс більш ефективно сприяє усуненню анемічного синдрому.

«Аналіз і узагальнення результатів досліджень» викладено на 26 сторінках дисертації (273–299 С.), де автор проводить глибокий аналіз і обговорення одержаних результатів. У розділі наведено інтегровані результати всього експерименту у стислому вигляді. У цьому розділі повністю викладені одержані результати; проведено порівняння з існуючими у світовій науковій літературі даними з вивчаємої проблеми; сформульоване особисте відношення дисертанта до отриманих фактів. У цьому розділі містяться цікаві, маловідомі джерела інформації. Це ще більш підкреслює важливі значення результатів та висновків дисертанта. Це дослідження є цінним надбанням сучасної ветеринарної медицини. Аналіз і узагальнення результатів викладено професійно, грамотно, що характеризує дисертанта як ерудованого науковця.

*Висновки* (300–306 С.) нараховують 17 пунктів. Узагальнений матеріал згрупований у висновках і пропозиціях виробництву, які чітко сформульовані і є переконливими та аргументованими, ґрунтуються на результатах власних досліджень, мають значне теоретичне та практичне значення.

*Пропозиції виробництву* (307 С.) складаються з 3-х пунктів. Автор пропонує для оцінки перебігу неоплазійного процесу в молочній залозі сук використовувати гемостазіологічні параплеоплазійні показники (вміст у плазмі крові фібриногену і розчинного фібрину, АЧТЧ- і ПЧ-тести, фібринолітичну активність) і стану ендотеліальної функції за рівнем у крові оксиду азоту.

Автор рекомендує схему лікувальних заходів за пухлин молочної залози в собак:

- електрохіургічне видалення неоплазій молочної залози з 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 з 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. Джерел до 2000 року мало, що свідчить про обізнаність здобувача із сучасними науковими досягненнями у ветеринарній медицині і біології.

*Додатки* займають 33 сторінки (371–40 С.). У цьому розділі автор помістив копії: методичних рекомендацій, патентів на корисну модель, довідок, актів впровадження результатів завершених публікацій, карток зворотнього зв'язку, список публікацій.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи, їх достовірність не викликають сумніву. Дисертацію виконано на репрезентативному матеріалі: обстежено 10118 собак – для виявлення онкопатологій і пухлин молочної залози; 443 самиці – для вивчення неоплазійного процесу молочної залози; 280 зразків крові – для визначення морфологічних і біохімічних показників; 400 зразків пухлин з тканин молочної залози самиць – для патоморфологічних досліджень; 100 зразків пухлин з тканин молочної залози – для гістологічних досліджень. Проведено оперативне видалення неоплазій молочної залози у 300 собак, з них у 230 – з використанням електрокоагулятора ЕК-150. Фармакологічну корекцію системи гемостазу за електрохіургічного видалення пухлин було проведено у 160 собак. В експериментах були застосовані сучасні, адекватні меті і завданням роботи методики клінічних, гематологічних, біохімічних і патоморфологічних (гістологічних) досліджень. Результати експериментів наведені у відповідній первинній документації у вигляді протоколів дослідів.

Цифровий матеріал було оброблено згідно методів варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою комп’ютерної програми «Statistica» на основі *Microsoft Excel*.

Дисертаційна робота виконана згідно з науковою тематикою кафедри хірургії і акушерства сільськогосподарських 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.

Дисертант сформулював 8 глобальних задач, серед яких проведення моніторингу поширеності неоплазійних уражень у собак в умовах м. Дніпро; вивчення частоти, ступеню ризику виникнення різних нозологічних форм пухлин молочної залози в собак залежно від породного, вікового, статевого та екологічного факторів і репродуктивного статусу самиць собак; встановлення особливостей клінічного прояву пухлин молочної залози залежно від їх розміру і анатомічної локалізації, зв'язку інтенсивності проявів набряку, бульової реакції, наявності виразок зі ступенем інвазії пухлинного процесу в оточуючі тканини; дослідження клініко-патоморфологічних характеристик різних типів пухлин МЗ; вивчення стану системи гемостазу,

ендотеліальної функції та паранеопластичних гематологічних критеріїв за доброкісних і злоякісних неоплазій молочної залози; визначення лікувальної ефективності високочастотного електроагулятора ЕК-150 під час видалення пухлин молочної залози за тривалістю хірургічного втручання, об'ємом інтраопераційної крововтрати, перебігом ранового процесу, частотою розвитку рецидивів та метастазів; проведення порівняльної оцінки електрохірургічного та класичного хірургічного способів видалення неоплазій молочної залози за динамікою клінічних, гемостазіологічних, гематологічних і біохімічних показників; розроблення патогенетично обґрунтованих протоколів лікування собак з новоутвореннями молочної залози, що включають електроагуляцію неоплазій та схеми післяопераційної комплексної фармакологічної корекції системи гемостазу з використанням кровозупинної транексамової кислоти, імуностимулятора ронколейкіну та нестероїдного протизапального засобу ацелізину чи низькомолекулярного гепарину фленокс.

Усі задачі були виконані в повному обсязі, що відображене у відповідних підрозділах роботи, в обговоренні результатів та висвітлено у висновках і пропозиціях виробництву, опублікованих матеріалах. Отже, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертації, які витікають з результатів досліджень, є достатньо високим.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Майже кожне з вирішених автором роботи завдань містить істотні елементи наукової новизни. Уперше у вітчизняній ветеринарній хірургії проведено моніторинги поширення і факторів ризику розвитку пухлин молочної залози в собак в умовах Дніпровського промислового регіону. Встановлено особливості вікової, статевої та нозологічної структури захворюваності сук за неоплазії, вплив на них екологічного забруднення середовища і гормонального дисбалансу. Доведено, що факторами ризику неоплазій молочної залози в сук є породний фактор (німецька і східноєвропейська вівчарки, пуделі, спанієлі, такси), вік 6–11 років, гормональна контрацепція чи несистемні в'язки, промислова забрудненість екосистем. Вперше доведено зростання рівня злоякісності пухлин, що пов'язано зі збільшенням їх розмірів. Встановлено, що основними гістоморфологічними формами злоякісних пухлин є інфільтруючі карциноми і внутрішньопротоковий рак, а доброкісних – інtrakanalікулярна фіброаденома і фіброзно-кістозні мастопатії. Уперше 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. Цей синдром зі збільшенням розмірів пухлин і ступеню їх злоякісності поглибується до коагулопатії та ускладнюється гальмуванням продукції тканинного активатора плазміногену і загального фібринолізу, ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та інгібіторним дисбалансом. Біохімічні та гемостазіологічні маркери цих процесів, поряд з анемією і гіpopротеїнемією, є

патогномонічними параплазійними критеріями перебігу пухлин молочної залози. Доведено, що, порівняно з класичним хірургічним способом, електрохіургічна мастектомія з приводу пухлин дозволяє оптимізувати техніку операції, мінімізувати об'єм інтраопераційної крововтрати, збільшити рівень аблстики, зменшити об'єм операційної травми, що сприяє зниженню рівня гемостазіологічних і ендотеліальних порушень, а також частоти рецидивів і метастазів упродовж 3-х років. На цій підставі вперше обґрунтовано комплексне лікування собак за пухлин молочної залози шляхом їх електрохіургічної екстирпації та післяопераційної фармакологічної корекції імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом у поєднанні з нестероїдним протизапальним засобом ацелізином або низькомолекулярним гепарином фленоксом, що дозволяє усунути гіперкоагуляційний синдром, ендотеліальну дисфункцію і оксидативний стрес, істотно скоротити термін загоєння операційних ран, зменшити частоту рецидивів і метастазів та підвищити виживаність пацієнтів.

Проте дисертація Дмитра Дмитровича Білого є не тільки фундаментальною науковою працею, але й має істотне прикладне значення.

*Практичне значення одержаних результатів* полягає в тому, що на підставі вивчення клініко-патоморфологічних, гематологічних, біохімічних і гемостазіологічних особливостей неоплазійного процесу за пухлин молочної залози в сук, встановлені гемостазіологічні параплазістичні критерії оцінки неоплазійного процесу (рівень фібриногену і його метаболітів, АЧТЧ і ПТ-тестів, активність фібринолізу), які відображають ступінь пухлинного ураження та забезпечують об'єктивний контроль післяопераційного періоду (Спосіб діагностики порушень гемостазу за пухлин молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 105085, і 2015 06153, опубл. 10.03.16, Бюл. № 5).

Розроблено і впроваджено у клінічну практику комплексне лікування собак з неоплазіями молочної залози, яке включає електрохіургічну мастектомію та післяопераційну фармакологічну корекцію імуностимулятором ронколейкіном, гемостатиком транексамом разом із нестероїдним протизапальним засобом ацелізином чи низькомолекулярним гепарином фленоксом, що дозволяє досягти збільшення періоду ремісії хвороби та рівня виживаності пацієнтів (Спосіб фармакологічної корекції системи гемостазу за новоутворень молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 103995, і 2015 06146, опубл. 12.01.16, Бюл. № 1; Спосіб післяопераційної корекції гемостазіологічного статусу при пухлинах молочної залози у собак, патент України на корисну модель № 116908, і 2016 12884, опубл. 12.06.17, Бюл. № 11).

За матеріалами дисертації розроблено науково-методичний посібник «Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування», затверджений науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (2011 рік).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі під час вивчення дисциплін «Оперативна хірургія з основами топографічної анатомії

та анестезіологія», «Загальна і спеціальна хірургія», «Хірургічні хвороби тварин з анестезіологією», «Хірургічні хвороби дрібних тварин», і в наукових дослідженнях (Дніпровський державний аграрно-економічний університет, Одеський державний аграрний університет, Харківська державна зооветеринарна академія, Житомирський національний агроекологічний університет, Подільський державний аграрно-технічний університет, Сумський національний аграрний університет, Національний університет біоресурсів і природокористування України, Білоцерківський національний аграрний університет), у програмах підвищення кваліфікації державного навчального закладу “Дніпропетровський обласний навчальний центр підготовки, перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів АПК” та у практичній діяльності лікарень ветеринарної медицини м. Дніпро: Навчально-науково-виробничого клініко-діагностичного центру факультету ветеринарної медицини ДДАЕУ, державної лікарні ветеринарної медицини Шевченківського та Соборного районів м. Дніпро, “Біосвіт”, “ЗооВетЦентр”, “Vet Life Clinic”, “Ветсервіс”, “Добрий лікар”, “Акела”.

Робота пройшла впровадження і має широку географію: опубліковано 55 наукових праць, з них 38 статей – у фахових наукових виданнях, 1 – методичні рекомендації, 3 – патенти на корисну модель, 12 тез доповідей у 30 наукових збірниках конференцій різного наукового рівня із залученням спеціалістів різного профілю. В опублікованих роботах достатньо повно викладені результати досліджень і основні положення дисертаційної роботи.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Усі матеріали дисертації представлені в опублікованих працях у повному обсязі. Автореферат дисертації також містить у стислій формі всі дані, одержані дисертантом. Усі підрозділи дисертації відзеркалені в авторефераті і повністю відповідають змісту дисертації. У тексті автореферату вказано обсяг роботи, яку Д.Д. Білий виконав самостійно; наведено повний перелік публікацій, які оформлені згідно існуючих вимог з обґрунтуванням напряму досліджень, аналізом джерел інформації; у статтях сформульовані всі завдання дисертації, описані раніше невідомі факти і показники; матеріал оброблений із застосуванням методів біометрії; висновки, пропозиції і перспективи досліджень обґрунтовані.

**Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації.** Зміст автореферату ідентичний дисертації і в 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, статистичну обробку 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 провів порівняння і аналіз даних, отриманих у власних експериментах, з результатами досліджень інших науковців. Ці дані наведені в 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 під час атестації науково-педагогічних працівників «Відомості щодо біоетичної експертизи дисертаційних досліджень для здобувачів наукових ступенів із медичних, біологічних і ветеринарних наук». Після аналізу доступного матеріалу констатую, що грубого поводження з дослідними тваринами, зокрема собаками, не було виявлено. Збережені 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 теоретичне і практичне значення. Оцінюючи практичну значущість даної роботи вважаю, що автор у результаті проведених експериментально-теоретичних досліджень вирішив не лише науково-практичну задачу, але й отримав важливі дані щодо поширення неоплазій молочної залози в самиць собак різних порід і віку. Розробив та запропонував сучасні схеми операційного і післяопераційного лікування, які істотно скорочують термін загоєння ран, поліпшують їх фізіологічний стан, зменшують частоту рецидивів і метастазів та підвищують виживаність тварин.

Необхідно зазначити, що в дисертації, поряд з безперечними результатами та поясненнями, трапляються твердження, які потребують під час захисту додаткових уточнень і можуть стати предметом дискусії.

Зокрема,

1. Будь ласка, сформулюйте патогенетичний ланцюг метаболічних перетворень в системі гемостазу в самиць собак за неоплазії молочної залози.

2. Яку сучасну методику лікування пухлин молочної залози в собак за даними літератури Ви вважаєте найбільш ефективною, зважаючи на значну кількість пропозицій?

3. Дайте пояснення ствердженню «Одним з можливих напрямів вирішення даної проблеми є оптимізація запальної та гемостатичної реакцій, яка вже впроваджується в гуманній медицині».

4. Чому в сук-пухлиноносіїв за зложісних новоутворень молочної залози відбувається активація внутрішнього і зовнішнього шляхів коагуляції, тоді як у випадку доброкісних – тільки зовнішнього?

5. Пояснить роль розчинного фібриногену в механізмах канцерогенезу та метастазування і його відношення до судинного ендотеліального фактору росту.

Слід відмітити, що в дисертації по тексту трапляються непринципові поодинокі технічні синтаксичні та орфографічні неточності, помилки, які пов'язані з оформленням роботи. Але вони не впливають на загальне позитивне враження від дисертації. Незважаючи на це, дисертація є закінченою науковою роботою. Наявні окрім 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 дисертації.

#### ***Відповідність дисертації вимогам ДАК***

Робота виконана з дотриманням вимог ДАК України щодо оформлення дисертаційних робіт. Огляд літератури містить аналітичний аналіз результатів досліджень, пов'язаних з роботою здобувача. В огляді достатньо уваги приділено поширенню неоплазій у собак та інших тварин, а також методик операційного втручання і засобів корекції. Автор опрацював 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, клінічні, гематологічні морфологічні, біохімічні, патоморфологічні (гістологічні) і статистичні методи досліджень з посиланнями на використані джерела інформації. Основний зміст дисертаційної роботи досить повно та об'єктивно відображені в авторефераті.

#### ***Загальний висновок на дисертацію***

Дисертаційна робота «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазії молочної залози у собак» Білого Дмитра Дмитровича досконала за формулою і змістом та містить сучасні досягнення ветеринарної медицини.

Представлена робота є завершеною науковою працею, яка робить вагомий науковий внесок у ветеринарну хірургію, акушерство і гінекологію; біологію, патофізіологію, фармакологію, біохімію, фізіологію. Згадана вище

наукова праця має значне теоретичне і практичне значення. Вона є перспективним напрямом у ветеринарній медицині, який спрямований на розробку науково обґрунтованих ефективних схем операційного і післяопераційного лікування собак за доброкісних 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 одержаними результатами 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, вважаю, що дисертаційна робота Д. Д. Білого «Патогенетична роль гемостазу та його корекція за хірургічного лікування неоплазій молочної залози у собак» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами, а її автор, **Білий Дмитро Дмитрович**, заслуговує присудження наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 «Ветеринарна хірургія».

Офіційний опонент,  
професор кафедри клінічної діагностики  
та клінічної біохімії Харківської  
державної зооветеринарної академії,  
доктор біологічних наук,  
професор

Тимошенко О.П.

Підпись професора Тимошенко О.П. засвідчує  
Начальник відділу кадрів Харківської  
державної зооветеринарної академії



Москаленко І.М.