

ВІДГУК

на дисертаційну роботу **Телятнікова Андрія Володимировича** “Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак” на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія, подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 27.821.02 Білоцерківського національного аграрного університету

Актуальність обраної теми. Лікування тварин із травматичними ушкодженнями, а особливо у випадках, що супроводжуються переломами кісток та їх ускладненнями (остеомієлітом, не зрощуванням, псевдоартрозами тощо) є серйозною проблемою для ветеринарної науки і практики. І хоча на сьогодні досягнуто значних успіхів у вдосконаленні технічних прийомів і засобів оперативного лікування кісткової патології, апробовано низку остеопластичних матеріалів для заміщення кісткових дефектів вирішення питань патогенетичної оцінки перебігу репаративного остеогенезу та стимуляції зрощення переломів кісток залишаються актуальною проблемою вітчизняної ветеринарної медицини.

У зв'язку з цим окремі аспекти згаданої проблеми породжують науково-практичну зацікавленість і необхідність у розширенні й поглибленні досліджень з вище згаданого напрямку. Деякі питання у вивченні репаративного остеогенезу є предметом наукової дискусії і часто трактуються з різних точок зору. Слід відмітити, що всі ці питання стали об'єктом проведення дисертантом цілеспрямованих досліджень, їх системного аналізу та сформульованих висновків і пропозицій виробництву.

Отже, наукові дослідження Телятнікова Андрія Володимировича є актуальними і спрямовані на клініко-експериментальне обґрунтування різних способів і схем застосування композитів наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag у лікуванні собак за переломів кісток та їх ускладнень.

Аналіз змісту дисертації, її методичний рівень і ступінь завершеності.

Дисертація викладена на 218 сторінках комп'ютерного тексту, (без списку літературних джерел та додатків), ілюстрована 36 таблицями та 44 рисунками. Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу вибір напрямів досліджень, матеріали і методи виконання роботи, 10 розділів власних досліджень, узагальнення результатів досліджень та їх аналіз, висновків і пропозицій виробництву, списку використаних джерел та 6 додатків. Список літературних джерел налічує 605 найменувань, з них 221 латиницею.

Вступ викладено на 10 сторінках. Він включає всі необхідні для цього розділу частини: актуальність теми, мета і задачі, методи дослідження, наукова новизна та практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації, публікації.

Актуальність теми висвітлена дисертантом на підставі аналізу новітніх даних щодо проблеми травматизму тварин і, зокрема, переломів кісток. При цьому акцентовано увагу на сучасні досягнення щодо технічних прийомів і засобів оперативного лікування кісткової патології та способів репаративного остеогенезу, а також перспективи застосування у ветеринарній медицині досягнень нанотехнологій. Окреслено коло дискусійних і невирішених питань теоретичного і практичного характеру, які лягли в основу представленої роботи.

У вступі чітко і грамотно сформульовано мету і задачі досліджень, об'єкт і предмет досліджень, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів та представлено особистий внесок здобувача, публікації автора. Особистий внесок здобувача є достатнім для того, щоб кваліфікувати роботу як самостійне, оригінальне наукове дослідження. Дисертаційна робота є частиною наукової тематики кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету "Нанотехнології при ураженні кісток собак" (номер держреєстрації 0112U003034), яку дисертант виконував одноосібно. Автором визначено коло науковців, які надавали консультативну допомогу за проведення специфічних лабораторних досліджень.

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

Розділ огляду літератури викладений на 45 сторінках і включає 5 підрозділів (ст. 16-61). У кожному із підрозділів проведено критичний аналіз результатів досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів щодо діагностики кісткової патології, методів лікування собак за переломів кісток та стимуляції репаративного остеогенезу, а також перспектив застосування нанотехнологій у біології та ветеринарній медицині. На підставі глибокого аналізу новітніх даних автором визначено перспективні напрями вирішення проблемних питань які потребують додаткового дослідження і наукового доповнення. 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.

Розділ 2 „Вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи”. Дисертаційна робота виконана упродовж 2007–2016 рр. на лабораторних тваринах (кролях, щурах, мишах) із віварію Одеського ДАУ та 325 собаках, що проходили лікування в умовах ветеринарних клінік м. Одеси. Окрім цього на 747 собаках проведено статистику щодо вивчення поширення та структури переломів кісток.

У даному розділі (ст. 62–88) автором описано продуманий шлях для досягнення поставленої мети. Дотримуючись методичної і логічної послідовності, дисертант розробив схеми проведення експериментальних і клінічних досліджень на лабораторних тваринах і собаках. У цьому розділі описано основні методики проведення досліджень, які є як сучасними, так і класичними. Це дало автору можливість отримати об'єктивний науковий матеріал. Принагідно підкреслюємо, що у дисертаційній роботі Телятнікова Андрія Володимировича методично правильно вибраний підхід до розв'язання

мети і завдань досліджень. Також методологічно вірно проведений комплекс клінічних, морфометричних, інструментальних (зокрема комп'ютерної-томографії, рентгенографії рентгеноденситометрії), гематологічних, біохімічних, імунологічних, патоморфологічних, гістологічних і статистичних досліджень, що сприяє глибокому розкриттю основних положень дисертації і свідчить про добре продуману концепцію роботи.

Основну частину дисертації займають „Результати досліджень” (ст. 89-189), в яких послідовно відображена реалізація поставлених завдань. Налічують вони 10 розділів зі своїми підрозділами:

У розділі 3 дисертації (ст. 89-96), представлено результати досліджень щодо поширення та клініко-морфологічної характеристики переломів кісток периферичного скелета у собак. На підставі обстеження 8325 пацієнтів із хірургічною патологією зареєстровано 747 випадків переломів кісток, що складає 8,97 %. У цьому розділі подано також детальний структурний аналіз та клініко-патоморфологічну характеристику переломів кісток кінцівок.

У розділі 4 (ст. 97-112) представлена низка результатів морфометричних вимірювань променевої і великогомілкової кісток та визначення показників їх щільності за результатами комп'ютерно-томографії. На підставі результатів досліджень встановлено, що більш часті випадки переломів кісток в ділянці діяфіза обумовлюються більш щільною структурою кісткової тканини.

У розділі 5 (ст. 112-127) висвітлені результати патогістоморфологічних досліджень, які свідчать, що ділянка діяфізарних переломів променевої і великогомілкової кісток в собак зростається за рахунок формування в ній кісткової та сполучної тканини. Місцями формування новоутвореної кісткової тканини відбувається за схемою: волокниста сполучна тканина → хрящова тканина → кісткова тканина. Зміни при забоях кісток характеризуються порушенням кровотоку, набряком та мікророзривами кісткової тканини.

У шостому розділі дисертаційної роботи (ст. 120-127) представлено результати доклінічного дослідження місцево-подразнюючої, шкірно-резорбтивної та алергізуючої дії наноаквахелатів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) які

проводили на лабораторних тваринах (кролях, мишах, щурах). Встановлено, що суміш наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) у концентрації 100–200 мг/л за одноразової аплікації на шкірні покриви кролям не спричинює реакції шкіри; за внутрішньошкірного введення - через 30 хв виникає слабка подразнювальна дія, що зникає протягом 3 год; інстиляція на кон'юнктиву спричинює слабке подразнення, яке зникає до 5-ї години. Суміш наноаквахелатів металів не справляє шкірно-резорбтивного ефекту, а її 18-кратна аплікація не спричинює явищ сенсибілізації.

Розділ 7 (ст. 127-141) присвячений висвітленню доклінічних досліджень впливу наноаквахелатів металів на гомеостазологічні показники клінічно здорових собак. З'ясовано, що щоденне пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла проявляє в межах фізіологічної норми стимулювальний вплив на гемопоез, білковий обмін, енергетичний баланс і антиоксидантний стан організму клінічно здорових собак, підвищує неспецифічну імунологічну реактивність. Пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів сприяє також покращенню морфометричних і фізичних характеристик кісткової тканини.

У розділі 8 (ст. 142-145) представлено експериментальні дані перорального застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag за модельного перелому стегнової кістки у щурів. При цьому встановлено, що в щурів, яким застосовували наноаквахелати металів, спостерігали більш раннє користування травмованою кінцівкою, швидке зменшення набряку м'яких тканин, відсутність больової реакції уже через 5–7 діб після перелому та порушень динаміки приросту маси тіла. На 42-у добу в дослідних тварин у фрактурному регенераті реєстрували більш високий вміст неорганічних і більш низьку концентрацію органічних компонентів, що сприяє формуванню повноцінного кісткового регенерату.

У розділі 9 (ст. 145-158) представлено результати клініко-експериментального обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів кісток у собак. Вивчення перебігу репаративного остеогенезу

проведено дисертантом у декількох серіях дослідів. Встановлено, що пероральне застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag за закритих діафізарних без зміщення переломів кісток передпліччя чи гомілки супроводжується посиленням гемопоезу та анаболітичних процесів, більш помірною лейкоцитарною реакцією, позитивним балансом мінерального обміну. При цьому термін консолідації скорочується в 1,2 раза.

Позитивного результату досягнуто у випадках перорального застосування наноаквахелатів за різних способів з'єднання кісткових уламків. Так, в результаті інтенсифікації утворення м'якого мозоля встановлено скорочення термінів консолідації переломів: за екстракортикального накладного остеосинтезу – в 1,3 раза; за остеосинтезу ребристим штифтом у 1,2 раза; за остеосинтезу штифтом круглого перерізу в 1,2 раза; за використання затвердіваючої пов'язки в 1,2 раза ($P < 0,05$).

За результатами проведення окремого дослідів встановлено, що наноаквахелатна стимуляція зрощення кісткових уламків сумішшю наночастинок металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn у випадках закритих переломів без зміщення уламків також може бути проведена трьома способами: пероральним, місцево-аплікаційним і перорально-аплікаційним. При цьому найбільш ефективним є поєднання перорального застосування і місцевої аплікації, оскільки скорочує термін лікування в 1,4 раза.

Ефективність застосування наноаквахелатної стимуляції репаративного остеогенезу за перелому кісток у собак засвідчено даними гематологічних і рентгенологічних досліджень, а також підтверджено на підставі даних рентгеноденситометрії та спалювання трепанобіоптатів (розділ 10 ст. 159- 161), та гістобіохімічного дослідження кісткового мозоля (розділ 11 ст. 162- 174).

У 12 розділі дисертаційної роботи (ст. 175-190) представлено результати застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за остеомієліту різної етіології у собак як у складі затвердіваючої желатинової маси, що супроводжується пролонгуванням дії лікувальних компонентів і прискоренням видужування дослідних тварин на 11,1 %, так і промиванням остеомієлітної

порожнини вищезазначеною сумішшю. Це супроводжується позитивною динамікою білкового обміну та маркерів кісткового метаболізму.

Розділ 13 „Аналіз та узагальнення результатів досліджень”(ст. 190–210).

У цьому розділі автор провів глибокий аналіз і обговорення одержаних результатів власних досліджень. Розділ побудований логічно, матеріал викладено професійно, грамотно, що характеризує здобувача як всебічно підготовленого і ґрудованого науковця.

Висновки (ст. 211–216) нараховують 17 пунктів. Вони повністю ґрунтуються на результатах власних досліджень та їх теоретично обґрунтованих узагальненнях. Відповідають меті, задачами і змісту роботи, сформульовані чітко, логічно і лаконічно.

Пропозиції виробництву (ст. 217-218) складають 5 пунктів, у яких дисертант навів свої здобутки. 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 605 найменувань, з них 205 латиницею (ст. 219–282). Використана література органічно поєднується з напрямком досліджень.

Додатки займають 17 сторінок. У цьому розділі дисертант помістив копії своїх здобутків, а саме: довідки про впровадження, посібник та методичні рекомендації, картки зворотного зв'язку.

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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації не викликає сумніву. Обґрунтованість експериментальних даних підтверджується використанням сучасних клінічних, морфометричних, інструментальних (комп'ютерної-

томографії, рентгенографії, рентгеноденситометрії), гематологічних, біохімічних, імунологічних, патоморфологічних, гістологічних і статистичних методів досліджень; достатньою кількістю виконаних експериментів, вірогідність яких підтверджується первинною документацією.

Матеріали та методи досліджень, що використані дисертантом 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 задачам;
- достатньою для одержання вірогідних даних кількістю собак, 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 практичне значення одержаних результатів полягає перш за все у клініко-експериментальному обґрунтуванні різних способів застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag у лікуванні переломів кісток та їх ускладнень у собак.

За моніторингу хірургічної патології у собак в умовах мегаполісу встановлено клініко-морфологічні особливості переломів периферичного скелета. При цьому вперше описано гістологічні особливості діяфіза кісток зейгоподія в нормі та патоморфологічну картину запально-регенеративного процесу за переломів та різних типів травм діяфіза трубчастих кісток.

Вперше встановлено, що за перорального застосування суміші наноаквахелатів металів у здорових собак підвищується щільність кісткової тканини, посилюється гемопоез, білоксинтезувальна функція печінки та неспецифічна імунологічна реактивність організму.

Доведено, що незалежно від методу фіксації кісткових уламків (консервативний чи різні методи остеосинтезу) пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів прискорює репаративний остеогенез і відповідно вірогідно скорочує терміни консолідації переломів у 1,2–1,3 раза, а за перорально-аплікаційного застосування наноаквахелатів металів – у 1,4 раза.

Уперше у ветеринарній хірургії обґрунтовано застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за остеомієліту різної етіології у собак як у складі затвердіваючої желатинової маси, так і промиванням остеомієлітної порожнини вищезазначеною сумішшю. Це супроводжується позитивною динамікою білкового обміну та маркерів кісткового метаболізму.

Важливим є вклад автора у визначені морфо-фізичних характеристик кісток у собак та діагностики щільності трубчастих кісток собак за допомогою комп'ютерно-томографічних досліджень, який дозволяє контролювати щільність кісткової тканини з метою запобігання посттравматичної гіпомінералізації трубчастих кісток при лікуванні переломів у собак.

Наукову новизну і практичне значення дисертаційної роботи підтверджують 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 опубліковані у 25 статтях у фахових виданнях, з них 5 – у зарубіжних. 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.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

Аналіз змісту дисертації свідчить, що вона виконана на достатньо високому науково-методичному рівні. Необхідно зазначити, що об'єктивний, науковий виклад матеріалів роботи гармонійно пов'язаний із суб'єктивними ставленнями до них з боку автора дисертації. Поряд з аргументованими, безперечними положеннями трапляються твердження, які потребують при захисті додаткового уточнення. Так, наприклад, чим можна пояснити, що

- „Анаболічні стероїдні препарати виразно впливають на утворення кісткової тканини. Вони діють на мінеральний та інші види обміну речовин як на рівні цілісного організму, так і у вогнищі пошкодження” (ст. 48);
- „На противагу можливій токсичності нанокластерів виражена лікувальна активність наночасточок металів за багатьох патологічних процесів...” (ст. 54), однак потребує більш чіткого пояснення, які саме негативні зміни можуть виникати в організмі тварин під час лікування або ж які можуть бути відтерміновані наслідки від застосування наночасточок металів;
- Чи відомі механізми утилізації наночасточок металів в організмі, їх кумулятивні властивості, а також шляхи їх виведення із організму?.

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 оформлення дисертаційної роботи.

Істотних зауважень до тексту дисертаційної роботи та виконаних досліджень не має. Разом з тим, слід звернути увагу на наступні тлумачення, що потребують пояснення:

- в роботі представлено результати вивчення морфологічних і фізичних показників променевої і великогомілкової кісток у собак (ст. 67, 97-102), проте автор не конкретизує породу, вік та стать тварин, які піддавалися таким дослідженням;

- за основу досліджень взято суміш наноаквахелатів з шести металів, проте в окремих серіях дослідів використовували п'ять елементів, в одних випадках відсутнім був Ферум, в інших Аргентум (ст.73,76,78, 80-82);
- на підставі результатів комп'ютерно-томографічних досліджень встановлена пряма залежність міцності кісткової тканини від ступеня її щільності (ст. 101, висновок 3). Чи можна вважати визначення комп'ютерно-томографічної щільності кістки альтернативою до модуля Юнга, який використовують, зазвичай, для характеристики міцності кістки (міцність на згинання, стискання, розтягнення)?

У дисертації по тексту трапляються непринципові поодинокі технічні огріхи, які пов'язані з оформленням роботи, орфографічні неточності, невдало побудовані речення, зокрема:

- згідно сучасної термінології символи назв хімічних елементів Магнію та Аргентуму позначаються двома літерами - перша із яких велика, друга мала - Mg, Ag (титульна сторінка дисертації та автореферату);
- не зовсім зрозумілою є інформативність рис. 2.4 (ст. 74.);
- "...періостит, який так чи інакше виникає при забоях кістки, проте він не представляє собою патологічної сутності ураження" (ст.118.);
- у розділі 6 дисертації табличний матеріал результатів досліджень представлений після узагальнюючого висновку (ст.125-127);
- у тексті досить часто трапляється вислів "кількість гемоглобіну"
- на ст. 146 опис клінічних показників температури тіла, частоти дихання і пульсу представлено у загальних обрисах, а саме: " В перебігу фрактурної хвороби ... температури тіла, частоти дихання і пульсу тримались близько верхньої межі норми, після чого опускались до своїх середніх значень";
- трапляються різні одиниці виміру показника лужної фосфатази (ЛФ), в одних випадках нкат/л в інших Од/л. (ст.139, 151, 15);
- допущено технічну хибу за опису динаміки змін показників лейкограми собак за перорального застосування суміші наноаквахелатів металів (ст. 148) та за лікування остеомієліту (ст. 182);

- окремі рисунки (фото), що представлені у дисертації бажано б було подавати однаковими за розмірами;
- згідно бінарної номенклатури в назві мікроорганізмів родову назву пишуть з великої літери, видову - з малої. Допускаються скорочення родової назви, у таких випадках стрептококи та стафілококи позначаються великою латинською літерою S. (ст. 176, 177 дисертації, ст. 21 автореферату).

В той же час незважаючи на дрібні огріхи, недогляди при друкуванні, дисертація є закінченою науковою роботою. Наявні окремі 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 нами зауваження сприятимуть подальшому науковому росту і вдосконаленню дисертанта.

Висновок. Дисертаційна робота **Телятнікова Андрія Володимировича** “Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак”, представлена до захисту на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія, за змістом, актуальністю, науковою новизною, ступенем обґрунтованості висновків та пропозицій є завершеною науковою працею та відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія.

Офіційний опонент,

доктор ветеринарних наук, доцент,

завідувач кафедри хірургії Львівського

національного університету ветеринарної

медицини та біотехнологій ім. **Б.З. Гжицького**

Львів, квітень 2017 року.



А.Р. Мисак

(А. Ковтун)