

## Відгук

офіційного опонента, доктора ветеринарних наук, професора, академіка НААН України **Рубленка Михайла Васильовича** на дисертаційну роботу **Телятнікова Андрія Володимировича** «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак», представленої на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія.

**Актуальність теми дисертації.** Суттєву частку серед різних нозологічних форм кістково-суглобової патології займають переломи кісток, надзвичайно різноманітні за етіологічними, анатомо-топографічними і біомеханічними ознаками. Найбільш поширеними безпосередніми причинами переломів кісток у собак є різноманітні травми, але їх біомеханічні характеристики і морфофункціональні та фізичні особливості анатомо-топографічних ділянок травмованої кістки, які безумовно впливають на подальший перебіг репаративного остеогенезу, здебільшого залишаються поза увагою дослідників, що обмежує в практиці ветеринарної медицини можливість вибору, адекватних для кожного клінічного випадку, засобів і способів лікування переломів та їх ускладнень у тварин.

Зокрема, в більшості випадків моніторингові дослідження та метааналізи зарубіжних та вітчизняних дослідників щодо структури переломів кісток обмежуються лише групуванням їх нозологічних форм у межах анатомо-топографічної ділянки скелета, тоді як для забезпечення організації травматологічної допомоги у тварин і визначені оптимального метода лікування необхідно враховувати біомеханічні, морфологічні та фізичні особливості анатомо-топографічної ділянки власне травмованої кістки, які недостатньо відомі та мало вивчені.

За досить великих обсягів клініко-експериментальних досліджень з проблем репаративного остеогенезу все таки основні зусилля дослідників спрямовані на вирішення завдань медико-біологічного характеру для обґрунтування ефективності новітніх методів і засобів лікування переломів.

При цьому первинні патоморфологічні зміни та їх вплив на ранні стадії репаративного остеогенезу в тварин залишаються недостатньо вивчені. В зв'язку з цим до теперішнього часу також не сформульовані діагностичні та патогенетичні критерії травматичної хвороби у тварин, у тому числі і у собак.

Незважаючи на істотний прогрес у ветеринарній травматології щодо використання сучасних методів і засобів остеосинтезу, вони не отримали достатньо верифікованої патоморфологічної оцінки, біомеханічного та патогенетичного обґрунтування, що нерідко їх неоптимальне застосування призводить до дисрегенерації за репаративного остеогенезу та до ускладнень, зокрема остеомієліту.

Основою сучасного лікування переломів у тварин є різноманітні способи остеосинтезу, які мають свої переваги і недоліки, потребують урахування індивідуальних анатомо-топографічних особливостей ділянки травмованої кістки, її морфологічних характеристик і біомеханіки перелому. Поряд з цим імпланти, які використовуються для остеосинтезу потребують удосконалення їх остеointegraційних властивостей, над чим інтенсивно сьогодні працює світова і вітчизняна наука. Однак застосування остеосинтезу не вирішує всіх проблем репаративного остеогенезу в зв'язку з переломами кісток, зокрема у випадках кісткових дефектів, дисрегенерації на підґрунті порушень кісткового метаболізму та інфекційних ускладнень. У зв'язку з цим, поряд з остеосинтезом, репаративний остеогенез за переломів кісток потребує фармакологічної корекції, яка має бути високо інтегративною і поліфункціональною, що зумовлено унікальністю кісткової тканини, оскільки вона на відміну від інших біологічних тканин складається з органічного матрикса і мінерального компонента та має клітинно-диферонну організацію.

Водночас фармакологічна корекція репаративного остеогенезу в тварин поки що знаходиться на початковому етапі. Хоча на сьогодні і обґрунтована низка фармакологічних засобів – імуноотропні, нестероїдні протизапальні, метаболітотропні, регулятори ендотеліальної функції, вітаміно- і

мінералотерапія, однак вони потребують подальшої широкої клінічної апробації з визначенням клініко-нозологічних критеріїв застосування на різних стадіях репаративного остеогенезу. З огляду на біологічну закономірність перерозподілу мінеральних компонентів скелета, в процесі репаративного остеогенезу залишаються невизначеними терміни, форми і способи застосування мінеральних речовин за травм і консолідації переломів у тварин, у тому числі і у собак.

Таким чином, дисертаційне дослідження Телятнікова А.В. щодо обґрунтування способів застосування композитів наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag для лікування переломів кісток та їх ускладнень у собак з урахуванням анатомо-топографічних і морфофізичних особливостей трубчастих кісток, гістоморфологічних змін кісткової тканини, фармакотоксикологічних характеристик наночастинок металів є актуальним для ветеринарної хірургії.

**Аналіз змісту дисертації, її методичний рівень і ступінь завершеності.** Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках комп'ютерного набору, без списку використаних джерел літератури, включаючи 36 таблиць і 44 рисунки. Список використаних джерел літератури включає 605 найменувань, у тому числі 221 – латиницею. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу вибір напрямів досліджень, матеріали і методи виконання роботи, 10-ти розділів результатів власних досліджень, розділу аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновків і пропозицій та містить 7 додатків.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційного дослідження з урахуванням новітніх даних щодо методів оперативного лікування переломів кісток, фізичного впливу і фармакологічної корекції репаративного остеогенезу в тварин, стану і перспектив використання для цього наночастинок металів з визначенням дискусійних і невирішених питань теоретичного і практичного характеру, що лягло в основу мети і задач представленого дисертаційного дослідження.

Наукова новизна і практичне значення дисертаційної роботи викладені об'єктивно і змістовно на підставі результатів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, що підтверджено відповідно навчальним посібником, науково-методичними рекомендаціями і технічними умовами на нанотехнологічні препарати «Остивет-І» та «Остивет-ІІ».

Дисертаційна робота є частиною наукової тематики кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету «Нанотехнології при ураженні кісток собак» (№ держреєстрації 0112U003034), яку дисертант виконував одноосібно.

Розділ огляд літератури викладено на 46 сторінках, який охоплює питання сучасного розуміння структурно-функціональних особливостей та фізичних характеристик кісткової тканини, клініко-морфологічного аналізу переломів кісток у дрібних домашніх тварин, критичного аналізу позитивних сторін різних методів остеосинтезу та їх недоліків, оцінки критеріїв застосування засобів стимуляції репаративного остеогенезу, стану і перспективи використання наночастинок металів у ветеринарній медицині. При цьому визначено основні напрями подальших досліджень, а саме вивчення взаємозв'язку частоти і локалізації переломів променевої та великогомілкової кісток у собак з морфологічними та фізичними характеристиками, гістоморфологічна реакція трубчастих кісток на травму, фармакотоксикологічна оцінка суміші наноаквахелатів у нормі та за кісткових травм, клініко-експериментальне обґрунтування способів їх застосування за переломів та ускладнень репаративного остеогенезу.

У наступному, 2-у розділі дисертації автор приводить весь обсяг і умови виконання досліджень (кількість голів, клініки, умови утримання лабораторних тварин і проведення клініко-експериментальних досліджень), а також їх узагальнену характеристику. В цьому розділі лаконічно, але досить змістовно обґрунтовано вибір напрямів досліджень і послідовність їх етапів, способів вирішення поставлених задач у відповідності до мети роботи, низки сучасних, необхідних для її досягнення, клініко-морфологічних,

морфометричних, рентгеноденситометричних, комп'ютерно-топографічних, гістологічних та гістохімічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних і бактеріологічних методів досліджень. Водночас, з огляду на багатоступінчатість і різносторонність роботи, до схеми етапів досліджень слід було додати коротку інформацію про контрольні та дослідні групи, що полегшило б сприйняття методології дисертаційного дослідження.

Викладення результатів дисертаційного дослідження розпочинається з розділу 3, в якому представлена інформація щодо поширеності та клініко-морфологічної характеристики переломів кісток периферичного скелета у собак. Такі дослідження поодинокі в Україні, хоча вони надзвичайно важливі для організації та забезпечення травматологічної допомоги у дрібних домашніх тварин, а тому потребують періодичного уточнення. На відміну від попередніх подібних моніторингових досліджень, автор за визначення структури травм кісток взяв до уваги енергетичні типи переломів, анатомо-топографічну локалізацію фрактур трубчастих кісток і частоту їх ускладнень, зокрема гнійною інфекцією, що істотно доповнює вже відомі характеристики травматологічної патології кістяка у собак.

В розділі 4 подано морфофізичні характеристики променевої і великогомілкової кісток у собак з огляду на їх значну питому вагу в структурі переломів кісток периферичного скелета. При цьому за порівняння морфометричних характеристик, зазначених кісток, шляхом вимірювання діаметрів кістковомозкових каналів епіфізів і діафізів та товщини їх стінок з показниками комп'ютерно-томографічної щільності кісткової тканини цих ділянок, автор прийшов до висновку, що саме остання є визначальним фактором для частоти виникнення переломів та їх типів, а не макроструктурні параметри трубчастої кістки. Водночас було б доречним провести такі дослідження і на кістках ділянки стилоподія, що дозволило б закріпити встановлену закономірність. У цьому ж розділі автор представляє гістологічні особливості діафізів кісток зейгоподія.

В розділі 5 автор вперше описує патоморфологічну реакцію кісток зейгоподія за переломів і забоїв, що є важливим теоретично-практичним елементом у розумінні механізмів репаративного остеогенезу трубчастих кісток у собак.

В розділі 6 автор представив фармакотоксикологічну оцінку суміші наноаквахелатів металів у відповідності до вітчизняних стандартів доклінічних досліджень ветеринарних препаратів, що стало підставою для розроблення технічних умов на нанотехнологічні препарати і обґрунтування їх застосування у собак.

Викладення результатів таких досліджень розпочинається у розділі 7, у якому представлені дані про вплив перорального застосування суміші наноаквахелатів металів на низку гомеостазіологічних показників у клінічно здорових собак. При цьому проведені досить різносторонні дослідження щодо стану ряду гомеостатичних систем організму та виявлено посилення гемопоезу, білоксинтезувальної функції печінки і видільної нирок, покращення показників неспецифічного, але без змін показників специфічного імунітету, що в цілому відображає неспецифічний стимулювальний ефект суміші наноаквахелатів металів.

Поряд з цим встановлено вірогідне підвищення щільності кісткової тканини. Нажаль, у цій серії досліджень автор не визначав біохімічні маркери кісткового метаболізму, що не дозволило йому встановити механізми покращення фізичних характеристик трубчастих кісток під впливом наночастинок металів.

Досить важливими для теорії та практики ветеринарної ортопедії дрібних домашніх тварин є одержані дані щодо метаболічних критеріїв травматичної хвороби за переломів, представлені в розділі 8 дисертаційного дослідження. Загалом питання клініко-діагностичних і патогенетичних критеріїв травматичної хвороби у тварин мало висвітлені у фаховій літературі. При цьому автор досить переконливо довів, що пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів у лабораторних тварин з

переломами стегнової кістки, усуває ендотоксикоз і зменшує рівень загальної стрес-реакції та оксидативного стресу, покращує енергетичний баланс у кістковому регенераті, оптимізує в ньому взаємовідношення між органічним матриксом і мінеральним компонентом.

Основні дослідження щодо всебічного клініко-експериментального обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів кісток у собак представлені в розділі 9 дисертації. При цьому на підставі клініко-рентгенологічних, гематологічних і біохімічних досліджень доведено найбільшу ефективність перорального і перорально-аплікаційного способів використання наноаквахелатотерапії незалежно від методів остеосинтезу та типу імпланта для фіксації уламків, яку об'єктивно підтверджують позитивна динаміка біохімічних маркерів кісткового метаболізму та рентгеноморфометричних показників.

Механізми цієї ефективності впливають із результатів досліджень представлених у розділах 10 та 11. Зокрема, у розділі 10 методами рентгеноденситометрії та визначення мінеральної насиченості кісткових трепанобіоптатів доведено, що під впливом наноаквахелатів металів у процесі репаративного остеогенезу в собак динамічно підвищується щільність кісткової тканини в цілому і кісткового регенерату зокрема за рахунок збільшення мінерального компонента. Водночас, як засвідчують дані розділу 11, вивченням динаміки біохімічних показників метаболізму сполучної тканини та гістохімії органічного матриксу кісткового регенерата доведено, що застосування наноаквахелатів знижує посттравматичну деструкцію кісткової тканини, урівноважує запальну реакцію та посилює метаболізм у органічному матриксі травмованої кістки. Проте слід зауважити, що методологічно і логістично розділи 9, 10 та 11 треба було б об'єднати.

Досить цінним у дисертаційній роботі виявився і розділ 12, у якому представлено клініко-бактеріологічне, клініко-біохімічне і рентгенологічне обґрунтування місцевого депонування в зоні ураження суміші

наноаквахелатів металів за різних етіологічних форм остеомієліту в собак. Етіологічним факторам і патогенетичним механізмам такого ускладнення переломів кісток у тварин вітчизняними дослідниками практично приділяється мало уваги, тому запропонований і обґрунтований автором новий метод його лікування із використанням наноаквахелатів металів є надзвичайно важливим для практики, тим більше, що завдяки доведеній антибактеріальній дії нанотехнологічного засобу можна уникнути застосування антибіотиків.

У розділі 13 дисертант провів об'єктивний і узагальнений аналіз результатів власних досліджень, фахово і неупереджено порівняв їх з уже відомими науковими і практичними рішеннями проблем репаративного остеогенезу та його ускладнень у тварин, на підставі чого сформулював висновки і пропозиції виробництву.

Висновки дисертаційної роботи 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 базуються на обґрунтованості клініко-експериментальних досліджень, достовірності та доказовості їх результатів, розробленні технічних умов на нанотехнологічні препарати.

В цілому аналіз змісту дисертації свідчить, що вона виконана на актуальну тему, на достатньо високому науково-методичному рівні та є завершеною, виходячи із 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 пропозиції у представленій роботі базуються на обґрунтованому виборі напрямку, мети та задач дослідження, відповідній



його методології та використанні сучасних методів досліджень, достовірності результатів власних досліджень, їх об'єктивній інтерпретації та позитивній апробації.

Зокрема, дисертантом проведені дослідження на достатній кількості лабораторних тварин і собак, в стандартних умовах із дотриманням вітчизняних і європейських біоетичних норм. Методологія досліджень побудована на принципах доказової медицини: із достатньою кількістю тварин у контрольних та дослідних групах; із урахуванням виду лабораторних тварин та віку, породи і маси тіла собак із типовими за нозологічною формою та анатомо-топографічною локалізацією травмами трубчастих кісток; із використанням адекватних до мети і задач методів інструментальних і лабораторних досліджень. Науково-практична логістика дисертаційної роботи передбачала виконання багатоступеневого ланцюга всебічних досліджень: поширеність і клінічна морфологія та патоморфологія травм, переломів і їх ускладнень кісток периферичного скелета у собак; морфометрична і фізична характеристика кісток зейгоподія; доклінічні дослідження суміші наноаквахелатів на лабораторних тваринах та її впливу за модельних переломів у щурів; вплив наноаквахелатів металів на гомеостаз і кістковий метаболізм у клінічно здорових собак; клініко-експериментальне обґрунтування різних способів наноаквахелатотерапії за різних методів консервативного і хірургічного лікування переломів кісток та їх ускладнень у собак. При цьому автор поряд з класичними методами досліджень використав спеціальні методи – комп'ютерну томографію, рентгеноденситометрію, біохімічні та гістохімічні маркери кісткового метаболізму. Їх цифрові показники оброблені методами варіаційної статистики.

У зв'язку з вище зазначеним, достовірність одержаних результатів досліджень не викликає сумніву. Автор вдало поєднав клінічні, гематологічні, патоморфологічні, імунологічні та спеціальні інструментальні методи досліджень, що дозволило йому дати об'єктивну оцінку патогенетичним механізмам і ефективності застосування суміші

наноаквахелатів металів за переломів кісток і їх ускладнень у собак. Усе це в цілому, поряд із критичним аналізом власних результатів досліджень забезпечило достатньо високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи.

**Наукова новизна і практичне значення одержаних результатів.** У роботі клініко-експериментально обґрунтовано застосування різних способів наноаквахелатотерапії за переломів кісток та ускладнень репаративного остеогенезу в собак.

Досить важливою для організації травматологічної допомоги у собак є інформація і аналіз клініко-морфологічних особливостей переломів периферичного скелета та їх ускладнень у розрізі анатомо-топографічних ділянок окремих трубчастих кісток із урахуванням біомеханіки травм.

При цьому автор вперше представив клітинно-диференціальні особливості діафіза кісток зейгоподія в нормі, патоморфологічну реакцію та її стадії за різних типів травм, що дозволяє оптимізувати їх хірургічне лікування та фармакологічну корекцію і контроль репаративного остеогенезу.

Доведена залежність міцності різних анатомічних ділянок трубчастих кісток не від розмірів їх макроструктурних елементів, а власне від щільності кісткової тканини, що є надзвичайно важливим для розуміння патогенезу кісткової патології в цілому та біомеханіки переломів зокрема.

Важливим є вклад автора в доклінічну та фармакотоксикологічну оцінку нанотехнологічних частинок Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, що створює підстави для подальшого, більш широкого їх використання у ветеринарній медицині.

Вперше у вітчизняній ветеринарній хірургії обґрунтовані патогенетичні критерії травматичної хвороби на лабораторних тваринах за кісткової травми, вивчені особливості метаболізму органічного матриксу і мінерального компонента фрактурного регенерату за використання наноаквахелатів, що дозволило автору провести комплексні дослідження

щодо застосування різних способів наноаквахелатотерапії за переломів кісток та їх ускладнень у собак.

У роботі клініко-експериментально доведено, що пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів прискорює консолідацію переломів кісток у 1,2–1,3 раза, а перорально-аплікаційне – в 1,4 раза. При цьому встановлено, що це відбувається за рахунок урівноваження запальної реакції, зниження рівня посттравматичної гіпомінералізації, посилення активності остеобластів і остеобластів та кісткового метаболізму на фоні покращення гемопоезу, білоксинтезувальної функції печінки та неспецифічного імунітету. Поряд з цим обґрунтовано і запроваджено новий, достатньо ефективний метод лікування різних форм остеомієліту в собак за рахунок антисептичної дії наноаквахелатів металів. Тобто на підставі одержаних результатів досліджень у вітчизняній ветеринарній травматології та ортопедії започатковано нанотехнологічний напрямок, який передбачає застосування в першу чергу природних факторів.

Також запроваджено у ветеринарну ортопедію рентгеноденситометричний метод контролю і оцінки перебігу репаративного остеогенезу.

Наукову новизну і практичне значення дисертаційної роботи підтверджують навчальний посібник, науково-методичні рекомендації, технічні умови на нанотехнологічні препарати і картки зворотнього зв'язку про використання її матеріалів у 5-ти провідних факультетах ветеринарної медицини України.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Результати дисертаційного дослідження повністю опубліковані в 25 наукових статтях у фахових виданнях, з них 5 – у зарубіжних виданнях України, які включені до міжнародних науково-метричних баз. Автореферат дисертації повністю відображає її рукопис та включає всі представлені в ньому розділи і результати досліджень, його наукові положення у відповідності до мети і задач роботи. Висновки і

пропозиції виробництву побудовані логічно, лаконічно і змістовно та ґрунтуються на результатах дисертаційного дослідження.

Кандидатська дисертація Телятнікова А.В., захищена у 2002 році на тему «Діагностика та лікування черепно-мозкових травм у собак», немає будь-яких спільних аспектів із матеріалами, представленої до захисту докторської дисертації.

Поряд із позитивною оцінкою дисертаційної роботи в цілому, за детального її аналізу виникли наступні зауваження і запитання:

- оскільки дослідження включають кілька етапів і велику кількість серій, то у схемі етапів досліджень (рис. 2.1) необхідно було надати інформацію про контрольні та дослідні групи;

- доречним було б підкріпити встановлену закономірність залежності частоти травм кісток зейгоподія від щільності кісткової тканини аналогічними морфофізичними дослідженнями кісток стилоподія;

- бажано отримати більш чітку відповідь про взаємозв'язок морфофізичних характеристик променевої і великогомілкової кісток з їх гістологічними особливостями;

- як пов'язує автор підвищення щільності кісткової тканини під впливом наноаквахелатів металів з метаболізмом органічного матриксу кісток;

- з огляду на методологію і логістику досліджень розділи 9, 10 та 11 слід було об'єднати;

- бажано, щоб автор конкретизував перспективи застосування наноаквахелатів за інших ускладнень переломів кісток (незрощення, псевдоартроз тощо).

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

В тексті рукопису дисертації виявлені поодинокі невдалі з огляду літературної редакції речення чи слова і словосполучення, які однак

принципово не впливають на якість її оформлення, а тим більше наукову новизну і практичне значення.

**Заклучення.** Дисертаційна робота Телятнікова Андрія Володимировича «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» за актуальністю, науковою новизною і практичним значенням, високим методичним рівнем виконання є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані теоретичні та практичні результати щодо анатомо-топографічних і морфологічних особливостей переломів кісток периферичного скелета, оцінки і контролю перебігу репаративного остеогенезу, патогенетичних критеріїв кісткового метаболізму за різних способів застосування наноаквахелатів металів для їх лікування у собак, що забезпечує розв'язання суттєвої проблеми прискорення консолідації переломів кісток та підвищення ефективності лікування їх ускладнень. У сукупності це є значним досягненням для розвитку ветеринарної хірургії, травматології та ортопедії.

Враховуючи вище зазначене, дисертаційна робота Телятнікова А.В. «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а її автор заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія.

Офіційний опонент, доктор ветеринарних наук,  
професор, академік НААН, завідувач кафедри  
хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин  
Білоцерківського національного аграрного  
університету

Рубленко М.В.

