

**М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, С.А. Семеняк,
Н.В. Ульянович, Е.В. Луговський,
Т.М. Платонова, Т.М. Чернишенко**

**ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИТНИХ
МАТЕРІАЛІВ ЗА ПЕРЕЛОМІВ
ТРУБЧАСТИХ КІСТОК У ТВАРИН**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
Білоцерківський національний аграрний університет
Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича,
НАН України
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, С.А. Семеняк,
Н.В. Ульянович, Е.В. Луговський,
Т.М. Платонова, Т.М. Чернишенко

ВИКОРИСТАННЯ КОМПОЗИТНИХ МАТЕРІАЛІВ ЗА ПЕРЕЛОМІВ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК У ТВАРИН

Науково-методичний посібник

Біла Церква
2015

Затверджено на засіданні науково-методичної ради Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України
(Протокол №1 від 25.12.2014)

Автори: **Рубленко М.В.**, д-р вет. наук, професор, академік НААН України;
Андрієць В.Г., канд. вет. наук; **Семеняк С.А.**, аспірант
(*Білоцерківський національний аграрний університет*)
Ульянич Н.В., наук. співробітник ЦНТП «Рапід», (*Інститут проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича, НАН України*)
Луговський Е.В., д-р біол. наук, професор, член-кор. НАН України;
Платонова Т.М., д-р біол. наук; **Чернищенко Т.М.**, наук. співробітник
(*Інститут біохімії ім. Палладіна НАН України*)

Використання композитних матеріалів за переломів трубчастих кісток у тварин: науково-методичний посібник / М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, С.А. Семеняк та ін. – Біла Церква, 2015. – 86 с.

У посібнику висвітлені анатомо-топографічні особливості переломів у дрібних домашніх тварин, сучасні дані щодо молекулярно-біологічних механізмів кісткової тканини, методів остеосинтезу і фармакологічної регуляції репаративного остеогенезу. Представлено характеристику основних біологічних і синтетичних композитних матеріалів та обґрунтована на основі клініко-рентгенологічних, гістоморфологічних та біохімічних досліджень ефективність їх застосування для заміщення кісткових дефектів і прискорення консолідації переломів кісток у тварин.

Рекомендовано для студентів-магістрантів, науковців, слухачів післядипломної освіти та практикуючих лікарів ветеринарної медицини.

The use of composite materials for fractures of long bones in animals: research and methodical Manual / M.V. Rublenko, V.G. Andriets, S.A. Semenyak and others. – Bila Tserkva, 2015. – p. 86.

The guide highlights the anatomical and topographical features of fractures in small animals, current data on molecular mechanisms of bone, osteosynthesis techniques and pharmacological regulation of reparative osteogenesis. The main biological and synthetic composite materials are described and the efficiency of their application for replacement of bone defects and acceleration of bone fractures consolidation in animals is substantiated on the basis of clinical, radiological, histomorphological and biochemical studies.

The manual is recommended for graduate students, researchers, students of advanced training and practicing veterinarians.

Рецензенти: **Левченко В.І.**, д-р вет. наук, професор, академік НААН;
Ільніцький М.Г., д-р вет. наук, професор
(*Білоцерківський національний аграрний університет*).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ЛФ – лужна фосфатаза
- ЗЛФ – загальна лужна фосфатаза
- КЛФ – кістковий ізофермент лужної фосфатази
- ТрКФ – тартрат-резистентна кисла фосфатаза
- ГАП – гідроксиапатит
- ТКФ – трикальційфосфат
- ОС – остеокальцин
- СТХ – С-термінальні телопептиди колагену I типу
- RANKL – ліганд активатора ядерного рецептора NF каппа
- RANK – рецептор активації ядерного фактора транскрипції кВ
- OPG – остеопротегерин
- BMPs – кісткові морфогенетичні білки
- TGF – трансформуючий фактор росту
- PDGF – тромбоцитарний фактор росту
- FGFs – фактор росту фібробластів
- IGFs – інсуліноподібний фактор росту
- GDF – диференціюючий фактор росту
- VEGF – судинно-ендотеліальний фактор росту
- MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини
- TNF – фактор некрозу пухлин
- M-CSF – макрофаг-колнієстимулюючий фактор
- IL – інтерлейкін

ЗМІСТ

1. Анатомо-топографічні особливості кістково-суглобової патології у тварин.....	5
2. Морфофункціональні особливості кісткової тканини.....	11
3. Молекулярно-біологічні механізми репаративного остеогенезу	19
4. Методи і засоби лікування переломів кісток.....	29
5. Коротка характеристика композитних остеотропних матеріалів	44
6. Застосування композитних остеотропних матеріалів для заміщення кісткових дефектів у тварин	47
7. Застосування фібринового гелю для оптимізації репаративного остеогенезу в собак.....	57
7.1. Роль системи гемостазу в процесах регенерації	57
7.2. Клініко-рентгенологічна характеристика репаративного остеогенезу в собак за використання фібринового гелю.....	59
Література	66
Додатки	78

1. АНАТОМО-ТОПОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВО-СУГЛОБОВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ТВАРИН

Кістково-суглобова патологія у тварин зумовлена низкою етіологічних чинників: системними порушеннями гормонального статусу організму, годівлі та утримання, генетичними аномаліями та локальними – дія різноманітних травмуючих факторів, що призводять до переломів кісток та інших травматичних ушкоджень, їх інфекційно-запальних ускладнень, а також неоплазії. Найбільше нозологічних форм кістково-суглобової патології зустрічається у дрібних домашніх тварин – вроджені аномалії, переломи кісток, дисплазії суглобів, травматичні та імунореактивні артрити, остеопатії, остеохондрози, остеомієліти, кісткові та суглобові неоплазії. Їх розвиток значною мірою залежить від породних, вікових і статевих факторів, метаболічного і гормонального статусу організму.

Провідне місце серед різних нозологічних форм кістково-суглобової патології займають переломи трубчастих кісток, надзвичайно різноманітних за етіологічними, анатомо-топографічними і біомеханічними ознаками. При цьому найбільш поширеною причиною фрактур у собак є травми нанесені автомобільним транспортом – 56–80 %, рідше в побуті – 19–21,5 % і лише 3,7 % – спонтанні переломи за незначного навантаження, пов'язані з порушеннями мінерального обміну в кістковій тканині, а 3 % – внаслідок падіння з висоти, тоді як у кішок останнє є головним етіологічним чинником. Спортивний травматизм у собак не перевищує 2–3 % [1–3].

У загалі різноманітних хвороб дрібних домашніх тварин частка хірургічної патології складає 39–50 %, серед них кістково-суглобової – 12,6–17,7 %, а переломів кісток – 6–15 %. Найчастіше реєструються діафізарні переломи довгих трубчастих кісток, які у собак становлять 82–85 % від усіх ушкоджень локомоторного апарату, а у котів – 76,1–77,1 % [4–6].

За анатомо-топографічною локалізацією у собак найчастіше спостерігаються фрактури стегнової кістки – 33–60 %, дещо рідше кісток гомілки та передпліччя – 20–29 і 13–30 %, відповідно. Травми плечової кістки у формі переломів займають частку в межах 8,7–18 %, плесни та п'ятки – 3,5–4,7 %, а фаланг пальців – 0,8–5,8 % [1–4, 7].

Подібною за анатомо-топографічною ознакою є структура фрактур у котів: стегнова кістка – 34,5 %, кістки гомілки та передпліччя – 27,6 і 15,5 % відповідно, плечова кістка – 10,3 %, а фаланги пальців – 3,5–8,4 %. Однак, фрактури діафіза у котів виразно домінують над іншими та складають 72,4 %, тоді як метафіза – 19,0 %, а епіфіза – 8,6 %. При цьому частка осколкових переломів становить 28,6 %, а відкритих – 24,1 % [5].

За ознакою лінії перелому найчастіше у дрібних домашніх тварин трапляються косі та поперечні фрактури [8]. Так, серед переломів плечової кістки, косі становлять 37 %, стегнової – більше 40 %, тоді як поперечні – 35 %, з локалізацією, як правило, в середній третині діафіза. Натомість поперечні переломи великогомілкової кістки частіше локалізуються в нижній третині діафіза, в ділянці її анатомічного потоншення та досягають частки 40 %. Водночас серед кісток передпліччя у собак та котів найбільшу частку складають прості поперечні фрактури – 58 %, тоді як косі – лише 9 %. Подібна картина стосується і кісток п'ястя та плюсни: поперечні переломи – 65 %, а косі – 1–2 %.

Особливо складними вважаються переломи, що локалізуються в межах суглобових структур, які до того ж супроводжуються вивихами суглобів. Так, переломи-вивихи суглобів становлять 22 % серед кістково-суглобової патології, а їх структура наступна: переломи заплюсневого з'єднання – 26,7 %, тарзального – 20,0, променево-зап'ясного – 13,9, ліктьового – 13,3, колінного – 12,8, вивихи суглобів та розриви ахілового сухожилка – 13,3 % [9].

Не менш складними як у оперативному, так і біологічному аспектах, є переломи метафізарних ділянок кісток. Здебільшого це стосується кісток гомілки та плечової – по 26,8 %, стегнової – 25 та передпліччя – 21,4 %, що у цілому складає 4,8 % від усієї кількості клінічно обстежених собак [10]. Незважаючи на відносно невелику частку метаепіфізарних переломів, їх відносять до складних патологій, оскільки лінія перелому проходить через суглобові поверхні та зони росту, пошкодження яких може призвести до порушень росту кістки в довжину та порушень функції суглоба і його посттравматичних ускладнень – артритів, остеоартрозів, анкілозу.

Однак ще більш проблематичними є складні осколкові фрактури, частка яких коливається у досить широких межах – 25–60 %. Такі переломи часто супроводжуються кістковими дефектами, що потребує їх заміщення з використанням складних методів остеосинтезу. Саме за таких переломів найчастіше виникають різноманітні ускладнення у формі незрощень, псевдосуглобів, контрактур, остеомієлітів, частка яких досить варіативна – 7–32 %. Причиною цього є не тільки неадекватна стабілізація ділянки фрактури, а й недостатнє кровопостачання, наявність кісткового дефекту та відсутність у зоні перелому фібрино-кров'яного згустка. При цьому 84 % ускладнень зустрічаються в ділянці діафіза, що також пов'язано з меншою його здатністю до репаративної регенерації порівняно з епіфізом та метафізом [2, 5, 7, 11].

Розвитку ускладнень після остеосинтезу також сприяють проникаючі рани м'яких тканин та інфікування кісткових уламків за відкритих переломів, що можуть складати 21–25 %. Саме ці переломи найчастіше супроводжуються розвитком остеомієлітів, у 14 % випадків у собак та 8 % – у котів, тоді як при закритих фрактурах лише 2 %. Це потребує тривалої протимікробної терапії та значно уповільнює консолідацію переломів [2, 5, 9].

Пластинчасті кістки займають близько 14 % структурних елементів скелету і вирізняються морфофункціональними особливостями та біологією загоєння. Їх переломи у дрібних тварин трапляються значно рідше, ніж трубчастих кісток. Основну частку серед них займають переломи таза – 16–33 % від усіх травм локомоторного апарата у собак. За анатомо-топографічною локалізацією у собак частіше реєструються фрактури суглобової западини – 33,0–64,0 %, рідше клубової – 14, сідничної – 8 та лобкової кісток – 6 %, а крижово-клубового зрощення – 6–19 %. У котів у більшості випадків спостерігаються травми клубової, сідничної, лобкової кісток і тазового зрощення – 53,7 %, та значно менше переломи суглобової западини – 29,4 %, а переломи-вивихи крижово-клубового суглоба становлять 17,5 % [4, 12, 13].

Переломи кісток таза часто бувають множинними та осколковими зі зміщенням кісткових уламків, що створює велику ймовірність пошкоджень органів тазової порожнини, а наявність масивних сідничних м'язів та глибоко розташованих кровоносних судин зумовлює складність оперативного доступу.

У котів досить проблематичними є травми нижньої щелепи, які складають 15–23 % від загалу переломів, тоді як у собак – 1,5–3 %. У котів найчастіше реєструються переломи симфізу – 34,5–35 %, а у собак їх частка менша – 14,8 %. І, навпаки, у собак частіше зустрічаються переломи різцевої та корінної частин нижньої щелепи – 71,5 %, тоді як у котів – 42 % [14, 15].

У дрібних домашніх тварин переломи лопатки діагностуються лише у 0,5–2,4 % випадків від загалу фрактур, які локалізуються в ділянці суглобової поверхні і шийки [16].

У віковому аспекті фрактури кісток частіше трапляються у молодих тварин до року – 79,6 % у собак та 68,4 % у котів. Однак у цілому віковий інтервал щодо виникнення переломів значно ширший – від 4–5 міс. до 8 років [1, 2, 7].

Серед різних порід собак найчастіше переломи трубчастих кісток реєструються у метисів – 44 %, анатолійської породи – 22 %, німецької вівчарки – 13 %, лабрадорів та сибірського хаскі – по 9 %, англійського сетера – 3 %. При чому, з них 59 % – це кобелі, 41 % – суки. Однак за даними [17], частота переломів за породним фактором дещо інша: кавказька та німецька вівчарки – 40,3 %, ротвейлер – 20,8 %, пудель – 19,5 %, коккер-спаніель – 9,7 %, боксер – 6,9 %, фокстер'єр – 2,8 %. Такі статистичні відмінності, швидше за все, зумовлені особливостями поширення певних порід у різних регіонах.

У сільськогосподарських тварин травми та переломи кісток зустрічаються значно рідше. Серед усіх незаразних хвороб вони найбільш поширені у коней – 7 %, менше в інших видів – 4,8 % у дрібної рогатої худоби, 1,8 – у свиней, 1,6 % – у великої рогатої худоби. З причини переломів серед вимушено забитих тварин коней 17,1 %, дрібної рогатої худоби – 15,4, свиней – 12,3, великої рогатої худоби – 11,6 %, що у загалі травмованих тварин становить 0,3–1,4 %. Лікування фрактур у продуктивних тварин досить проблематичне через складність анестезіологічного забезпечення та відсутність стандартизованих фіксаторів, які можуть витримувати їх значну вагу. Водночас цій проблемі не приділяється достатньої уваги, є лише поодинокі повідомлення про лікування, як правило, племінних тварин, переважно – коней та великої рогатої худоби [4, 18, 19].

В останні роки серед популяцій собак істотного поширення набули нозологічні форми патології **суглобів**, які, в першу чергу, зумовлені генетично чи метаболічно детермінованими порушеннями остеогенезу в метафізарних росткових зонах трубчастих кісток. Вони, як правило, лікуються шляхом остеосинтезу. Найчастіше це різноманітні форми дисплазії: підвивихи через порушення росту кісток передпліччя, розсікаючий остеохондрит, незрощення ліктьового відростка, незрощення медіального вінцевого відростка, природжений вивих ліктьової та променевої

кісток, незрощення надвиростка плечової кістки, відрив гребеня великогомілкової кістки, природжений вивих надколінника тощо.

Цілісний моніторинг дисплазії суглобів у собак майже не проводився, проте вона спостерігається в 13,0 %. При цьому найчастіше зустрічаються дисплазії ліктьового – 29,1 %, колінного – 25,8, кульшового – 17,9, плечового – 11,9, зап'ясткового – 9,3 та заплеснового – 6,0 %, суглобів. У породному аспекті частота виявлення дисплазії кульшового суглоба у золотистого ретривера в 50 разів вища, ніж у шотландської вівчарки. Серед інших порід їх поширеність наступна: німецька вівчарка – 17,9 %, ротвейлер – 13,9, середньоазіатська і кавказька вівчарки – 12,1, стаффордширський бультер'єр – 3,4 %. Однак тільки у 20–25 % собак з рентгенологічно встановленою дисплазією кульшових суглобів спостерігаються клінічні прояви хвороби [10, 20].

Ще однією складною патологією кульшових суглобів у собак є хвороба Легга-Кальве-Пертеса або асептичний некроз головки стегнової кістки [21]. Її етіологія недостатньо вивчена, хоча у деяких порід собак – йоркширський тер'єр, пінчер – доведено її спадковий характер. При цьому, уражається, як правило, одна кінцівка – 84–88 %, що проявляється болем у кульшовому суглобі у тварин віком 3–11 міс. Оскільки розвиток хвороби супроводжується остеонекрозом головки і шийки стегнової кістки, то її лікування полягає в їх резекції.

Пухлини і пухлиноподібна патологія кісток у собак і котів становлять 2–7 % серед інших неоплазій. Серед них превалює остеосаркома, частка якої більше 95 % серед усіх первинних кісткових неоплазій. Хворіють переважно тварини у віці 5–10 років – 77,7 %, головним чином собаки великих та гігантських порід – ротвейлер, доберман-пінчер, московська сторожова та ін. [22].

Найпоширенішим місцем локалізації неоплазій є дистальна ділянка кісток передпліччя – 48,9 %, стегна – 13,3

% та гомілки – 11,1 %. Провокуючим фактором розвитку остеосаркоми в 71 % досліджених тварин вважаються механічні травми [22–24]. Лікування остеосарком у собак в основному полягає у резекції ураженої частини кістки з подальшим її опроміненням та реплантацією, використанні алотрансплантатів чи ампутації кінцівки, застосуванні хіміотерапії.

Основним методом заміщення дефекту після сегментарної резекції кістки за остеосарком є реплантація, проте вона має ряд суттєвих недоліків – високу частоту нагноєння (до 50 %), нерідко ушкодження кортикального шару кістки пухлиною, що знижує міцність реплантата. Це спонукає до пошуку інших матеріалів для заміщення кісткових дефектів. Такими можуть бути різноманітні гідроксиапатитні композити та біоімплантати [22–26].

Отже, у дрібних домашніх тварин основним проблематичним питанням залишаються фрактури трубчастих кісток, хоча поряд з цим в останні роки набули поширення окремі патології кісток метаболічно, гормонально чи генетично детерміновані, за яких проводиться остеопластика. Також істотну проблему становлять осколкові переломи трубчастих кісток, частка яких може досягати 60 %. Вони супроводжуються кістковими дефектами, що зумовлює збільшення кількості післяопераційних ускладнень, у зв'язку з чим виникає необхідність у заміщенні посттравматичних кісткових дефектів та оптимізації репаративного остеогенезу.

2. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Кісткова тканина – це особливий вид сполучної тканини, яка разом з хрящовою та дентиноїдною входить до складу групи скелетних тканин. Її функції надзвичайно різноманітні:

біомеханічна (опорно-рухова), захисна (механічний захист головного мозку, внутрішніх органів), кровотворна (кістковий мозок є джерелом гемо- та лімфопоезу), метаболічна (активна участь у обміні мікро- та макроелементів), депо мінеральних речовин і факторів росту [27, 28].

Кістка складається з клітин (остеобластів, остеоцитів, остеокластів) та міжклітинної речовини, яка становить більше 90 % її об'єму. При цьому хімічний склад екстрацелюлярного матриксу включає близько 70 % мінеральних (95–99 % гідроксиапатит та 1–5 % аморфний фосфат кальцію) і 22 % органічних компонентів та 8 % води. Органічна складова кісткового матриксу на 90 % представлена колагеном I типу та на 5 % неколагеновими білками. Також вона включає ліпіди у формі протеоліпідів та вуглеводи – глікопротеїни і протеоглікани, серед яких, переважно, глікозаміноглікани (рис. 1, 2, 3).

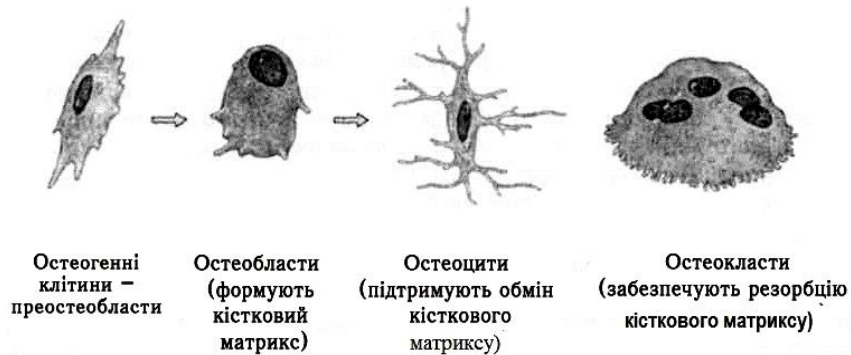


Рис. 1 – Основні клітини кісткової тканини

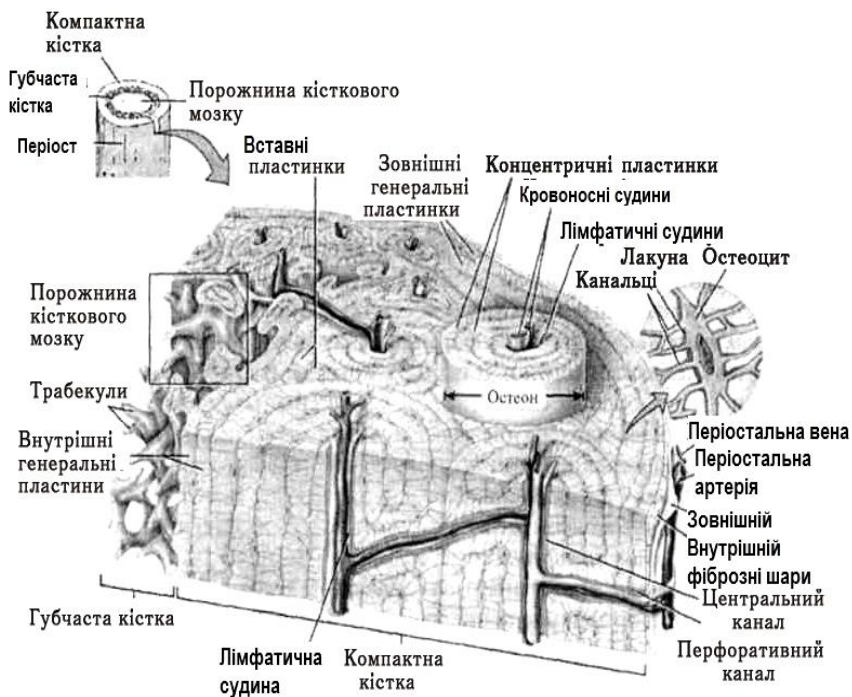


Рис. 2 – Будова кістки (за А.Д. Таганович і співавт., 2013).



Кортикальна і трабекулярна кістки різняться лише за ступенем кальцифікації: 80-90 % та 15-20 % відповідно, а міцність кістки залежить від товщини (об'ємної щільності) кортикального іматриксу і мікроархітекtonіки трабекулярної кісткової тканини

Компоненти кісткової тканини

Клітини

3 % об'єму кістки
 - остеобласти
 - остеокласти
 - остеоцити

Органічний матрикс

- колаген I типу (колагенові волокна)
 - неколагенові білки: остеокальцин, остепонтин, фібрoneктин, протеоглікани, глюкозаміноглікани

Мінеральні речовини

(60–70 % об'єму кістки):
 кристали гідроксиапатиту, аморфний фосфат кальцію, фториди, бікарбонати, солі Mg, K, Na

Рис. 3 – Структурні компоненти кістки
 (за С.Б. Болевич, В.А. Войнов, 2012).

Анатомічно виділяють два типи кісткової тканини – компактну і губчасту, а за гістологічною будовою три – грубоволокнисту (ретикулофіброзну), сітчасту та тонковолокнисту. Крім цього розрізняють її зрілу і незрілу форми. В незрілій кістковій тканині клітин значно більше, ніж у зрілій, а волокна міжклітинного матриксу розташовані в різних напрямках. Вона може бути грубоволокнистою та сітчастою. Такі її форми характерні в період ембріогенезу, але у сформованому організмі в постнатальному онтогенезі вони частково зберігаються у місцях прикріплення

сухожилків до кісток, поблизу черепних швів та за консолидації фрактур [29].

Зріла – пластинчаста (тонковолокниста) кісткова тканина характеризується наявністю шарів (пластинок) з незначною кількістю кісткових клітин. Залежно від розташування кісткових пластинок розрізняють губчасту (неостеонну) та компактну (остеонну) кісткову тканини. Характерною особливістю губчастої структури є те, що кісткові пластинки (трабекули) розташовуються під різними кутами. Анастомозуючи між собою, вони утворюють порожнини заповнені кістковим мозком, кровоносними судинами, пухкою сполучною тканиною. Така структура є основою плоских, а також епіфізів трубчастих кісток [29, 30].

Компактна структура притаманна діафізам трубчастих кісток і представлена чотирма основними типами розташування кісткових пластинок. Зокрема, під окістям розташовується зовнішня загальна система кісткових пластинок, в яких проходять шарпееві волокна та широкі фолькманові канали, що містять судини і нерви, які пронизують кістку в радіальному напрямку, з'єднуючись з гаверсовими каналами. Останні, розташовуючись по довжині кістки, формують гаверсові системи (остеони), навколо яких розміщена система кісткових пластинок трубчастої форми з остеокитами. При цьому суміжні пластинки мають різну орієнтацію колагенових волокон. Між гаверсовими системами знаходяться вставні або інтерстиціальні системи кісткових пластинок, які складаються із залишків зруйнованих остеонів [30, 31].

Внутрішня загальна система кісткових пластинок діафіза покрита ендостом, який складається з тонковолокнистої сполучної тканини, вкритої шаром остеогенних клітин. Ендост також вистилає порожнини, що містять кістковий мозок, внутрішню частину губчастих кісток, а також гаверсові канали компактної кісткової тканини. Остеогенні клітини внутрішнього шару окістя (періосту) розсіяні серед тканин кісткового мозку і

відіграють провідну роль у процесах росту та розвитку кісток, а також за репаративного остеогенезу [29, 32].

У кістковій тканині перманентно відбуваються два різнонаправлених процеси – її формування та резорбції, які проходять за безпосередньої участі кісткових клітин. Так, формування і мінералізація органічного матриксу відбувається за рахунок діяльності остеобластів та остеоцитів, а резорбція – остеокластів. Остеобласти і остеоцити походять від плюрипотентних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, які диференціюються в остеогенні клітини (преостеобласти), а далі в остеобласти та остеоцити. Натомість остеокласти походять від гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку подібно до моноцитів, які диференціюються в преостеокласти, а далі в остеокласти [30, 33].

Кісткова тканина має клітинно-диферонну організацію (диферон, від лат. differ – розрізнятися), тобто відповідно до сукупності диференційованих клітин однієї лінії, які беруть початок від одного виду стовбурових клітин. Провідним клітинним дифероном у кістковій тканині є остеобластичний.

Остеобласти – це секреторні клітини розміром 18–40 мкм, округлої, циліндричної або полігональної форми з численними відростками, які синтезують і секретують органічний матрикс, який на 90–95 % представлений колагеном I типу, решта – неколагенові білки, які однак виконують різноманітні надзвичайно важливі функції. Так, вони забезпечують локальну регуляцію остеогенезу (фактор росту фібробластів, кісткові морфогенетичні білки, трансформуючий фактор росту), регулюють активність клітин кісткової тканини – протеоглікани (хондроїтинсульфат, гепаринсульфат) та її мінералізацію – глікопротеїни (кісткова лужна фосфатаза, остеонектин). За рахунок наявності в складі остеокальцину та протеїну-S γ -карбокситглютамінової кислоти ці білки можуть зв'язувати іони кальцію. Водночас фібронектин, остеопонтин, кістковий

сіалопротейн забезпечують адгезію клітин до кісткового матриксу, активно зв'язуються з кальцієм і беруть участь у мінералізації [34].

Після просочення органічного матриксу солями кальцію, тобто мінералізації, остеобласти виявляються замуrowаними в мінералізованій матрикс та перетворюються в остеоцити. Сусідні остеоцити залишаються з'єднані між собою цитоплазматичними відростками, при цьому вони розташовуються в заглибинах мінералізованого матриксу – лакунах, а їх відростки – в канальцях. Між стінками мінералізованого матриксу, остеоцитами та їх відростками є простір заповнений тканинною рідиною, циркуляція якої забезпечує обмін поживних речовин та сигнальних молекул. На остеоцитах є рецептори, які сприймають ці молекули, що забезпечує ефективний обмін біоінформацією [28, 35].

Остеокласти – це великі багатоядерні клітини розміром близько 100 мкм, основна функція яких – резорбція кісткової тканини. В місці резорбції поверхня остеокласта, що межує з кістковою тканиною має гофровану облямівку. Через неї шляхом екзоцитозу транспортуються гідролітичні ферменти (катепсин К та інші гідролази), які демінералізують кісткову тканину. Продукти розпаду гідроксиапатиту потрапляють у клітину та активно видаляються в міжклітинний простір. В результаті діяльності остеокласта формується заглиблення – лакуна Хаушипа. В подальшому вона заповнюється остеобластами, які синтезують органічний матрикс з наступною його мінералізацією. Остеокласти для виконання своїх функцій мають особливий набір трансмембранних рецепторів до кальцитоніну, вітронектину та специфічних інтегринів, які не містяться в інших клітинах [27, 36].

Процеси синтезу та резорбції в кістковій тканині нерозривно пов'язані та мають складну регуляцію. На процеси ремоделювання кісткової тканини впливає значна кількість різноманітних речовин, які поділяються на гормони (кальційрегулюючі та інші) і цитокіни (рис. 4).

Сучасні дослідження відкривають нові молекулярні механізми регуляції остеогенезу за допомогою цитокінів – суперсімейства фактора некрозу пухлин, їх лігандів та рецепторів, які об'єднують у систему «RANKL-RANK-OPG». RANKL (ліганд активатора ядерного рецептора NF каппа) – це ліганд, активатор RANK (рецептора активації ядерного фактора транскрипції κB), який синтезується остеобластами та здатен зв'язуватись з RANK-рецепторами на попередниках остеокластів, що стимулює їх проліферацію та дозрівання. RANK-L є потужним активатором остеокластогенезу, а гуморальні регулятори остеорезорбції – паратгормон, простогландин E_2 , інтер-лейкін-1, проявляють свою дію опосередковано через активацію утворення RANK-L клітинами-продуцентами [34, 37].



Рис. 4 – Гуморальні регулятори кісткового метаболізму
 (за С.Б. Болевич, В.А. Войнов, 2012).

Остеопротегерин (OPG) – глікопротеїн, який належить до сімейства рецепторів фактора некрозу пухлин, синтезується різними типами клітин та є потужним інгібітором остеорезорбції. Механізм антирезорбтивної дії інгібіторів остеокластогенезу пов'язаний саме з підвищенням синтезу OPG, який є розчинним білковим рецептором-пасткою для цитокіна RANKL, що і зумовлює його функціональну активність [30, 34, 38].

Тобто, остеопротегерин є рецептором-пасткою для цитокіна RANKL, який не дозволяє йому зв'язатися з RANK-рецепторами, що попереджає включення механізму проліферації, диференціювання та активації остеокластів. Від співвідношення між RANKL та OPG залежить швидкість остеокластогенезу та, відповідно, процесів росту і ремоделювання кісткової тканини.

3. МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

Консолідація перелому – це складний біологічний процес, який проходить низку послідовних стадій і завершується формуванням в зоні фрактури кісткової тканини ідентичної тій, що існувала до перелому. Хоча перебіг репаративного остеогенезу є стадійним, однак межа між окремими його стадіями доволі умовна, а їх уніфікована класифікація наразі відсутня. При цьому різні дослідники виділяють від трьох до п'яти стадій (фаз) консолідації фрактур (рис.5) [39, 40].

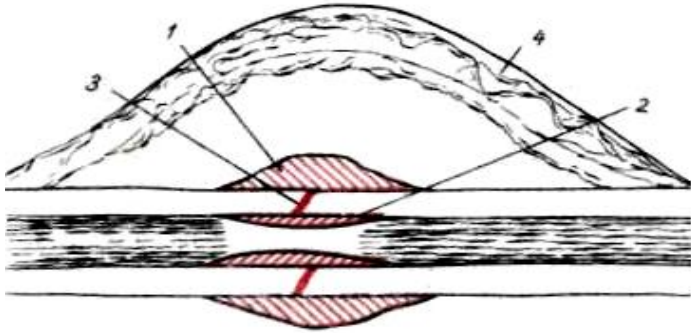


Рис. 5 – Складові частини кісткової мозолі: 1 – періостальна, 2 – ендоостальна, 3 – інтермедіарна, 4 – параоссальна.

Перебіг репаративного остеогенезу залежить від багатьох загальних (вік, стать, гіповітаміноз, анемії тощо) і місцевих (порушення кровообігу в місці перелому, стабільність фіксації кісткових уламків та наявність кісткових дефектів) факторів та має складну регуляцію. Водночас кісткова тканина має унікальну властивість – повністю відновлюватись після пошкодження без утворення рубця за умови неускладненого перебігу репаративного остеогенезу. Консолідація переломів кісток відбувається шляхом первинного або вторинного зрощення [41].

Первинне кісткове зрощення (без утворення фіброзно-хрящової мозолі) можливе за стабільної фіксації кісткових уламків з відстанню між ними менше 0,1 мм. У цьому випадку остеокласти перетинають лінію перелому та формують заглиблення (лакуни), які остеобласти заповнюють кістковою тканиною. Таким чином, відбувається одночасно зрощення перелому та формування гаверсових каналів.

Вторинне зрощення, яке найчастіше зустрічається у клінічній практиці, характерне для більшості переломів, за наявності діастазу та навіть незначних мікрорухів між кістковими уламками. При цьому репаративний остеогенез проходить ряд послідовних стадій і супроводжується

формуванням спочатку фіброзно-хрящового регенерату (мозолі). Його об'єм залежить від стабільності перелому та збільшується за зменшення її рівня.

Нестабільність кісткових уламків під час консолідації фрактур є найбільш поширеною причиною розвитку ускладнень (незрощень, формування псевдосуглобів) репаративного остеогенезу. Також цьому можуть сприяти недостатня васкуляризація кісткових фрагментів, наявність вільних імплантантів (секляжного дроту) або кісткових дефектів, які часто супроводжують осколкові переломи [42].

Репаративний остеогенез за фрактур трубчастих кісток супроводжується тривалими, до двох тижнів після травми, гіперкоагуляційними зрушеннями в системі гемостазу, які характеризуються як коагулопатія споживання. При цьому розвивається ендотеліальна дисфункція із зниженням синтезу оксиду азоту, що негативно впливає на ангіогенез і репаративні процеси. Також перша стадія репаративного остеогенезу за переломів трубчастих кісток у собак супроводжується надмірною запальною реакцією, яка проявляється значним підвищенням рівня білків гострої фази (гаптоглобіну, церулоплазміну, фібриногену, С-реактивного білка), а також маркерів сполучної тканини. Доведено, що надмірний прояв реакції гострої фази уповільнює консолідацію перелому [1, 43, 44].

Регуляція репаративного остеогенезу відбувається на системному та локальному рівнях. Біологічні речовини, які беруть участь у локальній регуляції кісткової репарації, поділяють на три групи: прозапальні цитокіни, фактори росту, ангіогенні фактори (додаток 1) [45].

Прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6) і фактор некрозу пухлин-альфа, які продукуються макрофагами і нейтрофілами, стимулюють хемотаксис мезенхімальних та запальних клітин. Пік концентрації TNF- α спостерігається на 1-шу добу після травми та знижується до норми з 3-ої доби. Цитокіни TNF- α та IL-1 індукують вироблення IL-6, який

стимулює формування хрящової мозолі, ангиогенез та диференціювання остеобластів і остеокластів [45, 46].

Фактори росту – це група специфічних біологічно активних речовин, які стимулюють остеогенез на різних стадіях консолідації перелому. До них належать: кісткові морфогенетичні білки (bone morphogenetic proteins – BMPs), трансформуючі фактори росту (transforming growth factor-beta – TGF- β 1, - β 2, - β 3), тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor – PDGF), фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor – FGFs), інсуліноподібний фактор росту (insulin-like growth factors – IGFs), диференціюючий фактор росту (growth and differentiation factors – GDF-1, -5, -8, -10). При цьому найбільш потужними остеоіндукторами, які стимулюють диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти є кісткові морфогенетичні білки. Так, у мишей з інактивованою мутацією BMP-2 кісткова мозоль не утворюється [47].

Ангіогенні фактори також відіграють провідну роль у процесі васкуляризації кісткового регенерату, який регулюється ангиопоетином та судинно-ендотеліальним фактором росту (vascular-endothelial growth factor – VEGF). Ангіопоетини, у першу чергу 1 і 2, є судинними морфогенетичними білками, їх експресія індукує васкуляризацію регенерату від судин окістя. Однак ключовим регулятором цього процесу є фактор росту ендотелію, оскільки він безпосередньо стимулює ангиогенез, накопичення і проліферацію мезенхімальних стовбурових клітин у судинні сплетіння [48]. Останні (mesenchymal stem cells – MSCs), які потрапляють у ділянку травми з кісткового мозку, прилеглих м'яких тканин та системного кровообігу, диференціюються за хондрогенним і остеогенним шляхами. Їх надходження у зону пошкодження регулюють кісткові морфогенетичні білки (BMP-7 та BMP-2). При цьому стромальний клітинний фактор (SDF-1) з подвійним G-

білковим рецептором CXCR-4 є ключовими регуляторами надходження специфічних мезенхімальних стовбурових клітин до ділянки травмованої кістки [49, 50].

Фрактури кісток супроводжуються пошкодженням кісткових балок, кісткового мозку, окістя, судин, м'яких тканин та інших морфологічних структур, які знаходяться в зоні перелому. Травма судин супроводжується крововиливом, активацією коагуляційного каскаду та формуванням кров'яного згустка в зоні перелому, який повністю або частково заповнює навколівідламковий простір.

Внаслідок розриву судин порушується кровообіг, розвиваються різного ступеня деструктивні процеси, некроз клітин і тканин у ділянці перелому та на деякій відстані від нього, що є пусковим механізмом для розвитку запалення і першою стадією репаративного остеогенезу, яка триває близько 5-ти діб [51].

Найбільше розбіжностей виникає саме за тлумачення цієї першої стадії. Відтак її називають по-різному – репаративна реакція, ранні посттравматичні зміни, запалення, формування фібрин-кров'яного згустку. Неускладнений перебіг цієї стадії є надзвичайно важливим, оскільки більшість порушень кісткової репарації закладаються саме в цей період. За різних варіантів дисрегенерації відмічається схожість гістологічної картини, яка характеризується наявністю в регенератах значних ділянок волокнистої сполучної тканини, що свідчить про порушення диференціювання остеогенних клітин в остеобласти [52].

Гематома, яка утворилась в зоні перелому, має важливе значення для подальшого перебігу репаративного остеогенезу, оскільки вона є джерелом остеогенних клітин та факторів росту (PDGF, VEGF, TGF- β), які стимулюють формування кісткової тканини. Це підтверджується дослідженнями з трансплантації гематоми з ділянки перелому – в ектопічних місцях вона викликає ендохондральний остеогенез [53].

Першими клітинними елементами, які виявляються в місці травми є нейтрофіли, вони секретують численні цитокіни, що регулюють запальний процес, проліферацію та диференціювання клітин. Дещо пізніше з'являються макрофаги, поступово по ходу судин приєднуються поодинокі малодиференційовані стовбурові клітини, які мають високу проліферативну активність [51].

Регулюється цей процес IL-1, IL-6, TNF- α , які виділяються макрофагами, запальними клітинами та стимулюють хемотаксис інших запальних і мезенхімальних клітин. Фактори росту PDGF та TGF- β виділяються дегранульованими тромбоцитами на ранніх стадіях репаративного остеогенезу і стимулюють мітогенез мезенхімальних клітин та остеобластів, а також хемотаксис запальних і мезенхімальних клітин. BMP-2 – перший із кісткових морфогенетичних білків, який з'являється в місці перелому і запускає процес консолідації, стимулює хондрогенез, регулює експресію інших BMP (-2, -6, -9), які є найбільш вагомими індукторами диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти [54].

В подальшому в гематомі відбувається деградація формених елементів крові та формується багата фібрином грануляційна тканина, в межах якої утворюється м'яка кісткова мозоль. На моделях тварин (кролі, щури) пік її формування припадає на 7–9 добу. Це друга стадія репаративного остеогенезу, яку дослідники називають – міграція і проліферація мезенхімальних клітин або диференціювання клітин та формування тканиннспецифічних структур у зоні перелому. За різними даними вона триває 4–10, 2–30 дів [55].

У цей період навколо кісткових уламків починає формуватись манжетка з кісткового регенерату, яка виконує функцію стабілізації перелому. Це відбувається завдяки проліферації клітин камбіального шару кісткової тканини в складі строми кісткового мозку, остеогенних клітин періосту, остеонів і ендоста. Найбільша інтенсивність проліферації

спостерігається в глибокому шарі окістя, яке розташоване біля місця перелому. Внаслідок активного розмноження камбіальних клітин окістя поступово формується періостальна частина кісткової мозолі [56].

Ріст остеогенних клітин, розташованих у поверхневих шарах кісткового регенерату відбувається швидше, ніж капілярів із окістя, тому ці клітини опиняються в умовах недостатньої оксигенації та мають тенденцію перетворюватись у хондроцити, що призводить до формування хряща в зовнішній частині кісткової мозолі. Натомість остеогенні клітини, розташовані ближче до кровоносних судин періосту, в умовах оптимальної оксигенації диференціюються в остеобласти [57].

На утворення тканини кісткової мозолі впливає кількість мезенхімальних стовбурових клітин. При цьому важливе значення відіграють трансформуючий фактор росту (TGF- β) та члени цієї суперродини β 2, - β 3, GDF-5, які регулюють хондрогенез та ендохондральну осифікацію. В цей період знижуються рівні інтерлейкінів (IL-1, IL-6), натомість підвищується активність кісткових морфогенетичних білків (BMP-5 і -6), які індукують клітинну проліферацію за інтрамембранної осифікації. Ангіогенез у цю стадію регулюється ангіопоетином-1 [58].

Манжети кісткових уламків продовжують рости завдяки проліферації остеогенних клітин у зовнішніх шарах і, меншою мірою, за інтерстиціального росту хряща в середніх шарах кісткової мозолі. Завдяки цьому манжети обох уламків потовщуються і випинаються назустріч одна одній, що приводить до їх з'єднання. Клітини ендоста також проліферують, але вираженість цього процесу дещо менша, ніж у періості. Крім того, остеогенні клітини і капіляри гаверсових каналів проростають у проміжок між кістковими уламками і також формують внутрішню частину кісткової мозолі [59].

Хрящ кісткової мозолі існує тимчасово і в подальшому, в міру росту судин у середину регенерату та покращення оксигенації його внутрішніх шарів, хрящові клітини, які розташовані найближче до новоутвореної кістки, гіпертрофуються, а міжклітинна речовина мінералізується, що призводить до їх загибелі. В результаті весь хрящ заміщується ретикулофіброзною кістковою тканиною [60].

Механізм кальцифікації хряща забезпечують мітохондрії, які накопичують кальцієвмісні гранули в гіпоксичному середовищі перелому. Після резорбції хрящової мозолі, гранули кальцію транспортуються в екстрацелюлярний матрикс, преципітуються із фосфатом та стають ядром для формування кристалів гідроксиапатиту. Ці процеси об'єднують у третю стадію репаративного остеогенезу – утворення кістково-хрящового регенерату або реорганізація тканинних структур та їх мінералізація, яка триває від 9–25 діб до 16 тижнів після травми [39, 52]. Однак інші дослідники об'єднують другу та третю стадії у фазу репарації [27, 61].

Регулюється третя стадія репаративного остеогенезу макрофаг-колієстимулюючим фактором (M-CSF), TNF- α , RANKL і ORG, які ініціюють резорбцію мінералізованого хряща. При цьому вони стимулюють активність кісткових клітин, прискорюючи формування кісткової тканини. Так, фактор некрозу пухлин – TNF- α стимулює диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин в остеогенні та ініціює апоптоз хондроцитів. У цей період знижується активність факторів росту TGF- β , β 2, β 3 та GDF-5, натомість підвищується активність кісткових морфогенетичних білків (BMP-3, -4, -7, -8), які регулюють процеси резорбції хряща та мінералізації кісткової мозолі. Ріст та розвиток судин у кістковому регенераті в цей період регулюється за рахунок активації судинно-ендотеліального фактора росту. За найбільш активного остеогенезу повторно підвищується

активність IL-1 та TNF- α , рівень яких залишається досить високим і під час ремоделювання кісткового регенерату [62].

Для завершення репаративного остеогенезу необхідно, щоб у пошкодженій ділянці кістки була відновлена її органоспецифічна структура. При цьому зменшується об'єм періостальної мозолі, а губчаста кісткова тканина заміщується на компактну. В результаті кістка стає більш міцніша і трабекули, які знаходяться по периферії кісткових уламків, більше не укріплюють їх, а тому поступово резорбуються. Також відновлюється сполучення остеонів кісткових уламків, ендостальна частина кісткового регенерату резорбується і відновлюється прохідність каналу кісткового мозку [63].

У результаті цього процесу конфігурація кістки повністю відновлюється, а місце перелому рентгенологічно не виглядає як потовщення. Це четверта стадія, або третя фаза консолідації перелому, яку більшість дослідників називають – ремоделювання або функціональною адаптацією. Вона займає близько 70 % усього терміну консолідації перелому та може значно варіювати – від кількох місяців до 6–9 років [52].

За даними [39], виділяють ще й п'яту стадію – розрішення, яка характеризується наявністю істинного остеогенезу і формуванням кісткової тканини, що не відрізняється від оточуючої непошкодженої кістки з відновленням її форми і функції.

Процес ремоделювання супроводжується зниженням активності факторів росту – TGF- β 1 - β 3, GDF-10 та більшості кісткових морфогенетичних білків. При цьому спостерігається підвищення активності IL-1, TNF- α та BMP-2, які локально регулюють перебіг репаративного остеогенезу в цей період [64].

Хоча репаративний остеогенез переважно регулюється локально, на його перебіг також впливають системні фактори – паратгормон, соматотропін, естрогени, кортикотропні гормони. Так, відразу після травми в 14 разів підвищується

концентрація АКТГ та в 3 рази рівень альдостерону. Активність кальцитоніну поступово підвищується в 4 рази з піком на 42–49-у добу після травми. Основна його дія – активація біосинтезу лужної фосфатази і стимуляція проліферації остеобластів. Естрогени, в свою чергу, індукують фазу регенерації та ендохондральну осифікацію, прискорюючи консолідацію фрактур [30, 34].

Паратгормон опосередковано стимулює активність остеокластів, які резорбують на початкових етапах некротизовані фрагменти кісткових уламків, а у фазу ремоделювання – надмірний періостальний та ендоостальний регенерати. Активність паратгормону збільшується в 3,5 рази протягом першого тижня після травми з максимальною активністю на 14 добу [30, 65].

Зазвичай для контролю перебігу репаративного остеогенезу використовують результати клініко-рентгенологічних, значно рідше томографічних і гістологічних досліджень [66, 67]. Проте, його об'єктивна оцінка неможлива без визначення патохімічних критеріїв запально-репаративного процесу та кісткового метаболізму. В зв'язку з цим, дослідниками встановлено діагностично-прогностичне значення маркерів сполучної тканини [44], показників системи гемостазу [1] та функціонального стану ендотелію [43].

Однак, лише нещодавно для оцінки метаболізму кісткової тканини у собак запропоновано ряд специфічних до кісткової тканини біохімічних маркерів: лужна фосфатаза та її кістковий ізофермент, остеокальцин, с-термінальний телопептид колагену I типу, тартрат-резистентна кисла фосфатаза [68, 69] (табл. 1). Проте ці дослідження проведені на невеликій кількості тварин, а в деяких випадках їх діагностична інформативність залишається дискусійною [70].

Таблиця 1– Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини

<i>Остеогенез</i>	Резорбція кісткової тканини
-------------------	-----------------------------

<p><i>Сироватка крові</i> <i>Остеокальцин</i> (кістковий гла- протейн) Загальна і кістковоспецифічна лу- жна фосфатаза Карбокситермінальний пропептид колагену I типу</p>	<p><i>Плазма</i> Тартратрезистентна кисла фосфатаза Піридинолін і піридиноліноутри- муючі пептиди <i>Сеча</i> Піридинолін, дезоксипіридинолін («зшивки» колагену) і піридино- лінутримуючі пептиди в сечі Кальцій і гідроксипролін в сечі (дослідження проводиться натщесерце) Глікозиди гідроксилізіну в сечі</p>
---	--

4. МЕТОДИ І ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК

Більшість методів і засобів лікування переломів кісток у тварин запозичена із гуманної ортопедії, зокрема методи металоостеосинтезу. Завдяки сучасним досягненням у вивченні молекулярно-біологічних механізмів репаративного остеогенезу та його регуляції, удосконаленню методів остеосинтезу, розробці високотехнологічних полімерних і біоматеріалів стало можливим цілеспрямовано впливати на репаративні процеси у кістковій тканині та скоротити термін консолідації фрактур і кількість післяопераційних ускладнень [5, 8].

Водночас, зважаючи на багатофакторність репаративного остеогенезу, проблематичними залишаються як ускладнені переломи з утворенням кісткових дефектів, так і ускладнення, які виникають у результаті лікування переломів – незрощення, уповільнене зрощення, неправильне зрощення, остеомієліт, саркома в місці перелому. У собак ускладнення кісткової репарації складають 8,7–31,6 %. Серед

них уповільнене зрощення – 15,8, незрощення –8,8, остеомієліт – 7,0 %. Однак причиною каліцтва тварин найчастіше є хвороби перелому – контрактура суглобів, гіпотрофія м'язів, остеопороз, тому дослідники значну увагу приділяють функціональному остеосинтезу, який дає можливість у найбільш ранні терміни відновити функцію ушкодженої кінцівки [1, 6, 11].

Для вибору оптимального методу лікування переломів їх доцільно поділяти на стійкі (прості поперечні або з клиноподібним фрагментом меншим 50 % діаметра кістки) і нестійкі (косі з лінією зламу більше двох діаметрів кістки, спіральні, осколкові). За стійких переломів кісткові уламки після інтрамедулярного остеосинтезу не мають тенденції до вкорочення. Для їх успішної консолідації досить попередити кутову деформацію та ротацію уламків шляхом застосування шини чи гіпсових пов'язок, інтрамедулярних чи екстракортікальних фіксаторів.

Натомість за нестійких фрактур кісткові уламки не з'єднані, а тому мають тенденцію до різноманітних видів зміщення. Для їх консолідації необхідна жорстка фіксація, яка дозволить зберегти довжину кістки та попередити кутову деформацію і ротацію уламків, що потребує застосовування більш складних оперативних методів лікування (блокуючий інтрамедулярний чи комбінований накістковий остеосинтез або ж апаратами зовнішньої фіксації). При виконанні остеосинтезу необхідно проводити адекватне знеболювання [71], яке краще досягається поєднанням засобів місцевої та загальної дії (додаток 2).

Найбільш широко для фіксації кісткових уламків у ветеринарній ортопедії використовують інтрамедулярний остеосинтез (рис. 6 а), який полягає у введенні фіксаторів (штифтів, спиць, цвяхів) у кістково-мозковий канал (додаток 3). Тоді круглий штифт, введений в інтрамедулярний канал, попереджує кутове зміщення кісткових уламків, але не усуває ротаційної нестабільності. З огляду на це нерідко його комбінують із зовнішнім фіксатором (рис. 6 б), а за косих

фрактур додатково застосовують серкляжний дріт (рис. 6 в). Досить часто замість одного штифта більшого діаметра використовують декілька менших (рис. 6 г), що дозволяє збільшити число точок фіксації [72, 73].

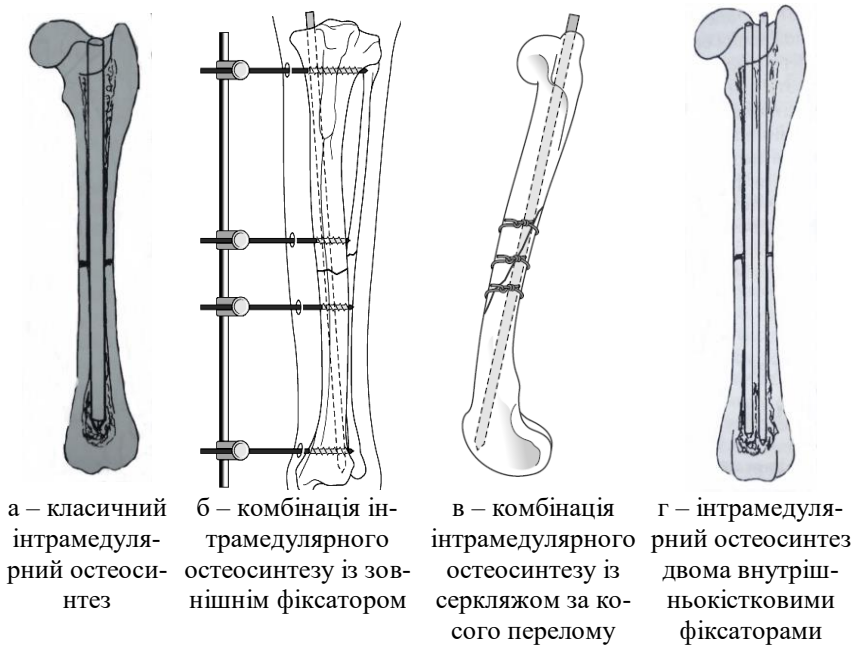


Рис. 6 – Інтрамедулярний остеосинтез.

Ще одним недоліком штифтів є можливість їх міграції, тому для профілактики цього ускладнення розсвердлюють інтрамедулярний канал, штифти обладнують різьбою для фіксації їх у губчастій речовині кістки, а також використовують анкерні елементи, що дозволяє нерухомо закріпити штифт. Однак, головним недоліком інтрамедулярного остеосинтезу є недостатня ротаційна стабільність, а за осколкових переломів він взагалі не забезпечує поздовжньої підтримки кісткових уламків.

Досить надійним методом фіксації нестійких переломів у собак вважається екстракортикальний (накістковий)

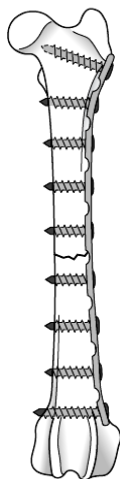
остеосинтез із використанням металевих пластин та гвинтів, що забезпечує стабільність ділянки перелому, раннє функціональне навантаження на ушкоджену кінцівку, профілактує атрофію м'язів та контрактуру суглобів (додаток 4 А). Адже функціональне навантаження покращує трофіку м'язів та кісток, що сприяє консолідації фрактури (рис. 7 а) [74].

На сьогодні у ветеринарній ортопедії хоча і використовується великий різновид пластин, але фактично вони є нестандартизованими за біомеханічними, анатомо-топографічними і конструкційно-технічними ознаками. Лише за функціональним призначенням їх поділяють на компресійні, опорні та нейтралізуючі. Також є спеціальні пластини: Т-подібна, вертлюжна, реконструкційна, для потрійної тазової остеотомії тощо (рис. 7 б–е).

Перевагою використання пластин є створення компресії між кістковими уламками, що дозволяє наблизити консолідацію перелому до первинного зрощення. За стійких переломів використовують компресійні пластини, які мають сферичні отвори для гвинта. Після репозиції перелому та фіксації пластини на одному з уламків ексцентрично свердлять отвір у протилежному уламку через спеціальний сферичний отвір, під час закручування в ньому гвинта відбувається зміщення пластини та компресія перелому. Тоді навантаження передається з одного уламка на інший, обминаючи пластину.

За косих та осколкових переломів з великими уламками доцільно використовувати нейтралізуючу пластину. Після репозиції великих осколків та фіксації їх гвинтами, до проксимального та дистального уламків фіксують пластину без компресії в місці перелому. Пластина нейтралізує кутове та поздовжнє зміщення, ротацію дистального і проксимального уламків, захищаючи ділянку перелому від надмірного навантаження, яке розподіляється між кісткою та пластиною [75].

Однак у випадках значної кількості роздроблених осколків та неможливості їх репозиції, утворенні посттравматичних кісткових дефектів для збереження довжини кістки і підтримання кутового співвідношення між суглобовими поверхнями використовують опорні пластини, які не містять отворів у місці дефекту та здатні витримати навантаження маси тіла тварини. Вони фіксуються на проксимальному та дистальному уламках, минаючи місце дефекту, а тому навантаження з одного уламка на інший передається не безпосередньо, а лише через пластину (рис. 7 г). За неможливості встановити пластину з потрібною кількістю гвинтів поєднують різні види остеосинтезу (рис. 8 а–б).



а – екстракортикальний остеосинтез пластиною



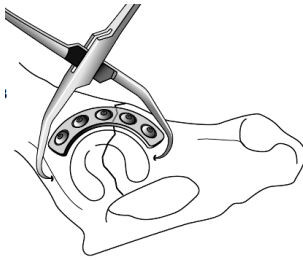
б – екстракортикальний остеосинтез Т-подібною пластиною



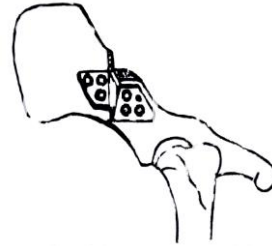
в – реконструкційна пластина



г – екстракортикальний остеосинтез опорною пластиною



д – вертикальна пластина



е – пластина для потрійної тазової остеотомії

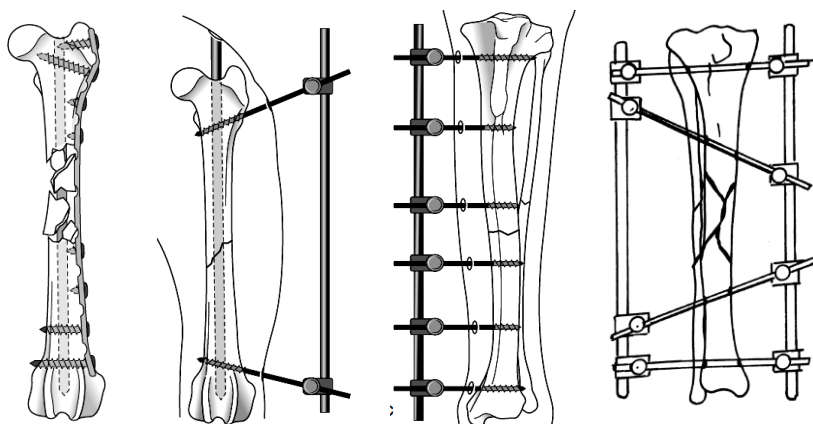
Рис. 7 – Екстракортикальний остеосинтез спеціальними пластинами.

Водночас недоліком використання пластин є необхідність широкого скелетування кісткових уламків, потреба в додатковому стандартизованому обладнанні (дрель, викрутка, мітчик тощо) (додаток 4Б), обов'язкове видалення пластини після консолідації фрактури, що супроводжується більш значною травмою, ніж видалення інтрамедулярного імплантата. Також іноді виникає подразнення м'яких тканин за малого їх об'єму над пластиною (передпліччя, гомілка), особливо за низьких температур зовнішнього середовища, коли пластина охолоджується більше, ніж навколишні тканини. Це супроводжується кульгавістю тварини чи утворенням гранульом від розлизування. Проте найчастішими помилками за екстракортикального остеосинтезу є невідповідність розмірів пластини і фіксуючих гвинтів анатомо-топографічним і біомеханічним параметрам ділянки перелому, що зумовлює надмірну компресію чи її недостатність, зміщення самої конструкції відносно кістки, порушення біомеханіки м'язового апарату з розвитком низки ускладнень (атрофії м'язів, контрактури суглобів, незрощення, формування псевдосуглобів) [72, 76].

Поступово у ветеринарну ортопедію починають впроваджувати апарати зовнішньої фіксації, що складаються з фіксуючих стержнів (з різьбою чи без) або спиць, які закріплюються через шкіру в обох кортикальних шарах

кістки, а ззовні фіксуються один з одним за допомогою спеціальних затискачів чи акрилового матеріалу (рис. 9 а–б). Є різні модифікації таких апаратів, які не стандартизовані, але конструкційно подібні до апарату Ілізарова Г.А. для дистракційного остеосинтезу. Конструкції застосовують односторонні та одноплосинні, як правило, для фіксації плечової чи стегнової кісток. Кістки нижче колінного чи ліктьового суглобів доцільно фіксувати двосторонніми одноплосинними чи кільцевими апаратами [77–79].

Стержні (спиці) таких апаратів за фіксації уламків необхідно проводити через м'які тканини по «безпечних коридорах» – місцях, позбавлених великих кровеносних судин та нервів. Але в ділянці стегна та плеча є незначна кількість таких «коридорів», що не завжди дозволяє встановити потрібну кількість фіксаційних стержнів, тому за фрактур стегнової та плечової кісток зовнішні фіксатори рекомендують поєднувати з інтрамедулярними для досягнення необхідної стабільності в місці перелому [80–81].



а – комбінація інтрамедулярного та екстракостального остеосинтезу

б – комбінований остеосинтез за допомогою внутрішньокісткового фіксатора та апарата зовнішньої фіксації

а – односторонній, одноплосинний позавогнищевий остеосинтез

б – двосторонній, одноплосинний позавогнищевий остеосинтез

Рис. 8 – Комбінація різних видів остеосинтезу.

Рис. 9 – Застосування апаратів зовнішньої фіксації (позавогнищевий остеосинтез).

Застосування зовнішніх фіксаторів забезпечує мінімальну травматичність м'яких тканин, стабільну фіксацію кісткових уламків та можливість раннього функціонального навантаження на ушкоджену кінцівку. Їх доцільно використовувати за відкритих та інфікованих переломів, оскільки це дозволяє стабільно зафіксувати кісткові уламки, при цьому фіксаційні стержні знаходяться на певній відстані від місця травми, що запобігає поширенню інфекційного процесу. Крім того значно спрощується лікування рани, оскільки до неї буде відкритий доступ, що знижує вірогідність післяопераційних ускладнень. Знімаються вони досить просто: спиці (стержні) звільняються від фіксаторів або скусуються при їх фіксації в акриловому матеріалі та викручуються або виймаються з кістки.

Недоліки апаратів зовнішньої фіксації включають необхідність догляду за зовнішньою частиною фіксатора, обробки місць виходу спиць (стержнів) зі шкіри протягом усього періоду консолідації перелому. Можливість ускладнень зі сторони м'яких тканин – утворення спайок, виділення ексудату з каналу утвореного стержнем, а також обмеженість їх використання як монофіксації за переломів стегнової та плечової кісток [82].

За останні кілька десятиріч досить інтенсивно вивчалися можливості використання фізичних методів стимуляції репаративного остеогенезу, які однак належать до категорії неспецифічних. Зокрема, встановлено [83] позитивний вплив перемінного електромагнітного поля високої частоти на

процес регенерації кісткової тканини і лікування його інфекційно-запальних ускладнень за рахунок покращення внутрішньосудинного компонента мікроциркуляції та селективної активації експресії гена кісткового морфогенетичного білка.

Для стимуляції репаративного остеогенезу широко може використовуватися низькоінтенсивне гелій-неонове лазерне опромінення, яке зумовлює як покращення кровонаповнення судин у ділянці перелому, так і формування нових судин, що сприяє активній проліферації остеогенних клітин. Лазерне опромінення зони перелому активує місцевий імунітет і стимулює активність остеобластів, що зумовлює більш ранне диференціювання молодого кісткової тканини в зрілу [84].

Найбільш вивчені біологічні механізми впливу на кісткову тканину низькочастотного ультразвуку як у випадку свіжих, так і за порушень консолидації переломів [85, 86]. У діапазоні інтенсивності 5-300 Вт/см² ультразвук посилює експресію гена аггрекана – протеоглікана, який зв'язує фібрили колагену II типу і сприяє утриманню води, тобто бере участь у синтезі колагену і енхондральному остеогенезі. Тоді ж існує пряма кореляція між рівнем експресії гена аггрекана і міцністю кісткової мозолі. Під впливом ультразвуку інтенсивність поділу хондроцитів збільшується в 1,4–1,6 рази. Також за його дії підвищується експресія генів трансформуючого фактора росту, активується тромбоцитарний фактор росту та неоангіогенез, збільшується вміст кальцію у хондроцитах. Тобто, особливо в умовах відсутності абсолютної стабільності кісткових уламків, ультразвук стимулює ріст хондробластів і хондроцитів та відповідно активізує формування первинної мозолі, а у подальшому прискорює енхондральне окостеніння.

Як свідчать результати низки досліджень, репаративний остеогенез потребує фармакологічної корекції, оскільки остеосинтез є додатковою травмою і зумовлює більший рівень реакції гострої фази, посилення протеолізу та розвиток ендотеліальної дисфункції, імунологічний

дисбаланс і порушення гемостазу аж до формування різних форм коагулопатій. Також консолідація переломів кісток істотно залежить від мінерального статусу організму тварин [1, 43, 44].

Фармакологічна корекція репаративного остеогенезу передбачає усунення травматичного ендотоксикозу, надмірного рівня продукції медіаторів запального процесу та гемостазологічної реакції, особливо за ускладнених переломів і остеосинтезу як додаткового травмуючого фактора, раннє відновлення мікроциркуляції та гемодинаміки в зоні пошкодження, покращення енергетичного обміну, нейроендокринної та імунологічної регуляції, забезпечення прискорення процесів мінералізації кісткового регенерату та його ремоделювання.

На сьогодні репаративна регенерація кісток може бути оптимізована за рахунок фармацевтичних препаратів різних груп (вітамінно-мінеральні, антибактеріальні, протизапальні, антиоксиданти, гормональні, імуномодулюючі). Під час їх застосування необхідно враховувати основні фактори, які впливають на репаративний остеогенез, а саме: стадійність процесу, міжклітинні і міжтканинні взаємодії на різних етапах загоєння перелому, стан органів і систем організму. Виходячи з цього, фармакологічна корекція остеогенезу за переломів кісток має бути спрямована на профілактику тромбозів, захист судин та відновлення мікроциркуляції, зниження інтенсивності запальної реакції та больового синдрому, профілактику хірургічної інфекції, посилення біосинтезу білка та нуклеїнових кислот, стимуляцію проліферації та диференціювання клітин, регуляцію мінералізації, посилення енергетичних процесів, активацію імунологічної реактивності організму травмованої тварини.

За переломів довгих трубчастих кісток розвивається гіперкоагуляційний синдром з можливістю виникнення тромбозів, у зв'язку з чим необхідно використовувати лікарські препарати, які впливають на судинну систему, ендотелій і агрегаційний стан крові. У випадку загрози

тромбозів за складних, осколкових і відкритих переломів після остеосинтезу можуть бути використані низькомолекулярні гепарини.

Для нормалізації чи посилення ендоостальної та періостальної мікроциркуляції у випадках значних за об'ємом пошкоджень кісткової тканини з відшаруванням періоста і структур м'яких тканин та за використання масивних металоімплантатів необхідно застосовувати ангіопротективні чи венотонізуючі препарати (пентоксифілін, но-шпа, нікотинова кислота, дипиридамол, актовегін тощо).

Для зменшення інтенсивності больового синдрому та запальної реакції на ранніх стадіях репаративного остеогенезу застосовують ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби.

Проведення остеосинтезу потребує ретельного дотримання правил асептики й антисептики, а за відкритих переломів показана антибіотикотерапія ще у доопераційний період. Зважаючи на можливий мікробний пейзаж контамінацій відкритих переломів і гнійно-запальних ускладнень після остеосинтезу, остеотропність фармакодинаміки і фармакокінетики ряду антибіотиків, препаратами вибору вважають цефалоспорини II і III поколінь, фторхінолони, лінкозаміди (лікоміцин), глікопептиди (таргоцид). Однак єдиним антибіотиком, який у високій концентрації накопичується в кістковій тканині та має високу активність до полірезистентних грампозитивних бактерій, є таргоцид.

Травматичні пошкодження кісткової тканини призводять як до локального, так і системного порушення її мінеральної щільності, особливо за дії одного чи кількох факторів ризику розвитку дисрегенерації, що зумовлює ентеральне чи парентеральне застосування остеотропних фармакологічних засобів. Однак їх використання у тварин наразі недостатньо обґрунтоване. Зокрема, встановлено [5] позитивний ефект на

процеси остеогенезу за переломів кісток у собак комбінованого застосування вітамінних препаратів: (катозал 0,5 мл 10 днів) + юнікаб (1 табл./10 кг протягом 30 діб) та остим-100 + катозал і новокаїнових блокад окремих нервів та нервових сплетінь травмованої кінцівки. Застосування ж після остеосинтезу в собак лазеротерапії у поєднанні із багатокомпонентним препаратом «Комбідаф-1» (800 мг/кг в раціон), до складу якого входять життєво важливі макро- та мікроелементи (кальцій, фосфор, сірка, азот, манган, ферум, купрум, цинк, натрій та калій), покращувало основні біохімічні процеси в організмі та прискорювало консолідацію переломів у середньому на 6-14 діб [87]. Введення після остеосинтезу переломів довгих трубчастих кісток у собак гомеопатичного препарату "Кафорсен" у дозі 1 мл на добу також оптимізує мінеральний обмін, завдяки наявності в його складі карбонату, фосфату, фториду кальцію, оксиду кремнію і фосфору. Це активізує фібро- і остеобласти у зоні консолідації, що свідчить про формування вторинної кісткової структури вже до 30-ї доби остеогенезу [88].

Використання у комплексі лікувальних заходів за переломів кісток опроміненої лазером аутокрові (довжина хвилі 632,8 нм, потужність 25 мВт, експозиція 5 хв, доза 1-3 мл), починаючи з першого дня після остеосинтезу з інтервалом 10–14 днів, дозволяє скоротити термін консолідації фрактур у середньому на 10–14 діб [89], а застосування внутрішньом'язово 4 ін'єкцій цитратної крові (1 мл) із тривітом (3 мл) з інтервалом 4 доби – досягнути її на 34–36-у добу післяопераційного періоду [17].

Під час застосування мінеральних і вітамінних препаратів остеотропної дії необхідно враховувати стан вітамінно-мінерального обміну в тварин та надзвичайно важливу біологічну закономірність щодо перерозподілу мінеральних речовин у скелеті для забезпечення процесів

репаративного остеогенезу, а звідси і його стадію. Встановлено [90, 91] на підставі динаміки біомаркерів остеогенезу та ультразвукової денситометрії щільності кісткової тканини, що застосування остеотропних, вітамінних і мінеральних препаратів є доцільним з кінця 2-го тижня репаративного остеогенезу.

Ефективною виявилась фармакологічна корекція репаративного остеогенезу метаболітотропними та імуномодулюючими препаратами (додаток 5). Зокрема, застосування 5 % розчину натрію нуклеїнату по 2,5-5 мл 10 днів підряд і 2,5 % розчину тіотриазоліну по 2 мл з такою ж кратністю і терміном після остеосинтезу довгих трубчастих кісток у собак усуває тромбофілітичний стан, посилює інгібіторний і антитромбіновий потенціал крові, активує тканинний активатор плазміногену і, відповідно, покращує мікроциркуляцію, що сприяє скороченню терміну прояву клінічних ознак запалення в 1,5-2 рази та прискорює консолідацію переломів на 13-15 діб [1].

Також застосування тіотриазоліну у поєднанні із протеолітичним ферментним препаратом – хімотрипсин (у кісткову рану із розрахунку 0,4 мг/1см³ кісткового дефекту), та полівітамінним – супрадин (одне драже/добу протягом 60 діб), сприяє більш швидшому очищенню ран, стимулює перерозподіл макро- і мікроелементів у ділянку зрощення кістки та скорочує його термін у середньому на 19 діб [92].

Позитивний ефект отримують [93] від застосування «Імуном-Депо», що пов'язано з наявністю у його складі донатора оксиду азоту – L-аргініну. Препарат підвищує рівень оксиду азоту, усуває надмірний кініногенез, дисфункцію ендотелію, стимулює секрецію тканинного активатора плазміногену та нормалізує агрегацію тромбоцитів і тим самим покращує реологічні властивості крові, що в цілому позитивно впливає на ангиогенез та мікроциркуляцію в ділянці перелому. Окрім L-аргініну, до складу препарату «Імуном-Депо» входить інтерферон, який зменшує продукцію цитокінів, що стимулюють резорбцію

кісткової тканини. Це сприяє скороченню терміну фази резорбції кісткових уламків та, відповідно, швидшому початку репаративних процесів.

Також застосовують імуномодулюючий препарат тимоген у дозі 3 мкг/кг один раз на добу протягом 10 днів [94] репаративного остеогенезу, що профілактує післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення та сприяє відновленню опорної функції травмованої кінцівки на 5 діб швидше без надмірної періостальної мозолі. Поряд з цим доведено [95] високу терапевтичну ефективність за переломів трубчастих кісток у собак рекомбінантного 1L-2 людини (ронколейкіну) в дозі 20000 ОД на 1 кг, підшкірно на 1, 2, 4-у добу після операції.

Інтенсивність репаративних процесів у кістковій тканині залежить не тільки від ступеня стабілізації кісткових уламків, інтенсивності запальних та обмінних процесів, але і від об'єму крововтрати. Розвиток кровотечі, як правило, призводить до гіповолемії, порушення мікроциркуляції, ендотеліальної дисфункції, мобілізації біологічних мембран із вивільненням медіаторів запалення, що створюють умови для дисрегенерації. У зв'язку з цим з метою зменшення рівня операційної крововтрати та оптимізації фази запалення нами запропоновано спосіб регуляції репаративного остеогенезу [44], який полягає у застосуванні перед остеосинтезом препарату транексамової кислоти «Тугіна» в дозі 15 мг/кг внутрішньовенно та в післяопераційний період внутрішньом'язово нестероїдного протизапального препарату «Ацелізін» протягом 5-ти днів у дозі 30 мг/кг. Завдяки антифібринолітичній дії транексамової кислоти операційна крововтрата за остеосинтезу трубчастих кісток зменшується в 1,4 рази. Застосування транексамової кислоти та ацелізину дає позитивний результат вже на 3-ю добу після операції, про що свідчать значно нижчі рівні гострофазних білків у крові тварин. Зменшення рівня операційної крововтрати та оптимізація фази запалення сприяє прискоренню консолідації переломів на 15–17 діб.

Використовуючи фармакологічні засоби за травм кісток необхідно уникати застосування глюкокортикоїдів, оскільки,

наприклад, преднізолон на ранніх стадіях гальмує репаративний остеогенез, а гідрокортизон ускладнює демінералізацію кісткової тканини і пригнічує її остеоіндуктивний потенціал. Нестероїдний протизапальний препарат індометацин на ранніх стадіях репаративного процесу порушує формування клітинної бластоми, зумовлює демінералізацію кісткової тканини, але стимулює процеси остеоіндукції. Короткотривале застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірин) після остеосинтезу урівноважує запальну реакцію, що прискорює перебіг репаративного остеогенезу, але тривале її використання (більше тижня), навпаки, впливає на нього несприятливо. Також порушують регенерацію цитостатики.

Водночас, фармакологічні засоби системного впливу на остеорепарацію неспроможні компенсувати необхідний їй потенціал за наявності суттєвих дефектів кісткової тканини в зоні перелому. В цьому разі необхідно застосовувати різноманітні трансплантати, які за походженням поділяють на біогенні та синтетичні – штучного походження (кальційфосфатна кераміка).

Серед біогенних трансплантатів найбільш широко донедавна використовували аутогенний імплантат з губчастої кістки, який називали «золотим стандартом» кісткової аутопластики, оскільки він має остеоіндуктивні, остеокондуктивні та остеогенні властивості. Однак, його використання пов'язане з додатковою травмою, можливістю розвитку ускладнень у місці забору трансплантата, які можуть зустрічатися в 20 % випадків, а також з обмеженою його кількістю, умовами і терміном зберігання [96]. Це спонукає до пошуку інших матеріалів для заміщення кісткових дефектів та стимуляції репаративного остеогенезу. У гуманну ортопедію та остеостоматологію досить активно впроваджуються матеріали на основі фосфатів кальцію (синтекст, Bio-Oss, кергап та ін.) [97], а також композити (коллаган, комбас, остеоматрикс) на основі колагену та гідроксиапатиту [98]. Ці матеріали застосовують для

заміщення кісткових дефектів, які утворюються після видалення пухлин, травм, а також внаслідок остеомієліту. Однак, у ветеринарній ортопедії використанню остеотропних матеріалів для заміщення дефектів кісткової тканини та стимуляції репаративного остеогенезу присвячені лише поодинокі дослідження. При цьому основна увага надається остеотропним матеріалам на основі фосфатів кальцію (кергап, остим-100) [99] та біокомпозитам [100].

5. КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОЗИТНИХ ОСТЕОТРОПНИХ МАТЕРІАЛІВ

Для заміщення дефектів кісткової тканини запропоновано різноманітні біологічні та синтетичні матеріали. Кожен із них має власні біологічні чи фізико-хімічні характеристики та особливості взаємодії з кістковою тканиною. Їх класифікують за походженням, остеointegraційними ознаками, характером впливу на організм, фізико-хімічною структурою та функціональним призначенням.

За походженням розрізняють кісткові трансплантати **біогенні** (біологічного походження) та **синтетичні** (штучного походження). У свою чергу біогенні трансплантати поділяють на: *ауто*трансплантати, які одержують із кісткової тканини і пересаджують у межах одного організму; *ало*трансплантати, отримані від інших тварин одного виду; *ксено*трансплантати, отримані від тварин іншого виду.

За здатністю впливати на процеси остеогенезу (за остеointegraційними ознаками) розрізняють: **остеоіндуктивні** матеріали, які зумовлюють трансформацію недиференційованих клітин в остеобласти; **остеокондуктивні** – пасивна матриця для формування кісткового регенерату; **остеоінтеграційні**, що утворюють прямий структурно-функціональний зв'язок між

материнською кісткою і трансплантатом (без формування між ними шару фіброзної тканини); **остеогенні**, що сприяють репаративному остеогенезу за допомогою остеобластів, які наявні в самому трансплантаті; **остеонейтральні**, які використовуються для заповнення афункціональних просторів, не впливають на остеогенез і не резорбуються.

За впливом на організм розрізняють: **токсичні** матеріали, які зумовлюють негативні імунні та патологічні зміни в організмі реципієнта; **біоінертні** – нетоксичні матеріали, стійкі до біохімічних впливів організму та обмежуються шаром фіброзної тканини; **біоактивні**, які інтегруються з кістковою тканиною, поступово резорбуються та заміщуються без проявів токсичності.

За фізико-хімічною природою та функціональним призначенням композитні матеріали бувають: **синтетичні полімери** – *нерозсмоктувані* (поліметилметакрилат) та *розсмоктувані* (полігліколід, полідіаксанон); **керамічні матеріали** – *біоінертна кераміка* (оксиди алюмінію та цирконію) та *біоактивна кераміка* (кальцій-фосфатна); **біоскло** – *нерезорбне* (охолоджені розплави SiO_2 , MgO , P_2O_5 , Al_2O_3 та ін.), *резорбне* (охолоджені розплави Na_2O , K_2O , CaO та ін.); **біоситали** – *нерезорбні* (кристалізоване нерозчинне скло), *резорбні* (кристалізоване розчинне скло); **склокераміка** – *нерезорбна*, *резорбна* (комбінація керамічних порошків із біоскломом); **сполучнотканинні матеріали** – *колаген-глікозаміногліканові* (остеодент та ін.); **багатокомпонентні матеріали різних типів** – *гідроксиапатит/колагенові* (коллапан, коллапол, гапкол та ін.).

Отже, матеріалів для заміщення дефектів кісткової тканини досить багато, а їх властивості можуть суттєво різнитися, тому за їх вибору потрібне наступне. Всі кісткові дефекти умовно поділяються на два типи. Перші, які не несуть значного навантаження (дефекти кісток щелеп, черепа), другі – дефекти функціональних ділянок кісток, що несуть значне навантаження (дефекти довгих трубчатих кісток, хребта). Тобто в першому випадку достатньо ефекту заміщення, в другому – необхідно відновити повністю функцію ушкодженої кістки.

На сьогодні для запровадження в практику гуманної ортопедії та стоматології запропоновано композити, в яких поєднуються матеріали різних типів, як правило колаген та гідроксиапатит (Коллапан, Колапол, Гапкол, Collagraft та ін.). Також є матеріали, які складаються тільки з колагену (Коллост) чи з колагену, насиченого сульфатованими глікозаміногліканами (Остеодент). У цьому разі колаген виконує роль матриці, на якій відбувається міграція остеобластів. Однак колаген, як чужорідний білок, може зумовлювати імунозалежні реакції, що відповідно призводить до посилення і подовження фази репаративного остеогенезу.

Іншу групу композитів представляють остеотропні матеріали на основі фосфатів кальцію (Біомін, Гідроксиапол). Серед різних фосфатів кальцію найбільш біосумісні з кістковою тканиною гідроксиапатит та β -трикальційфосфат. Проте, залежно від технології їх виготовлення, можна отримати матеріали з однаковим хімічним складом, але з різними властивостями (біосумісністю, остеointegraцією тощо). На сьогодні є широкий вибір біоактивних керамік, які можуть складатися тільки з гідроксиапатиту (Біомін Г), β -трикальційфосфату (Біомін Т) та їх сумішей (Біомін ГТ) у вигляді порошків, гранул і блоків різного розміру та форми (додаток 6).

Усі ці матеріали біоактивні та остеокондуктивні. Для надання остеотропним матеріалам остеогенних властивостей їх поєднують із червоним кістковим мозком реципієнта. Для посилення остеоіндуктивних властивостей керамічні матеріали легують кремнієм, змішують з багатою тромбоцитами плазмою, насичують лікарськими речовинами. Водночас все це поки що знаходиться на стадії експериментальних досліджень, а застосування композитних остеотропних матеріалів у ветеринарній травматології та ортопедії ще не отримало достатнього обґрунтування, наявні клініко-експериментальні дослідження щодо цієї проблеми нерідко носять дискусійний характер.

6. ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИТНИХ ОСТЕОТРОПНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ У ТВАРИН

З огляду на недостатню обґрунтованість і апробацію, особливо із урахуванням видових особливостей репаративного остеогенезу, та дороговизну, здебільшого імпортованих, остеотропних матеріалів, їх використання у вітчизняній ветеринарній ортопедії обмежене.

У зв'язку з цим виконана серія клініко-експериментальних досліджень [101–103], у яких проведена порівняльна оцінка імпортованого композитного матеріалу «Коллапан-Л» та вітчизняного «Біомін-ГТ», обґрунтована ефективність останнього за дефектів трубчастих кісток. Під час цього для об'єктивного оцінювання перебігу репаративного остеогенезу використовували комплекс клінічних, рентгенологічних, гістологічних, біохімічних, молекулярно-біологічних методів досліджень.

Лабораторні тварини. Кролів 7-и місячного віку розділили на 3 групи по 10 голів у кожній. Після анестезії (атропін – 0,02 мг/кг, підшкірно, 2,5 % розчин тіопенату – 10 мг/кг в/венно та блокада плечового сплетіння 2 % розчином лідокаїну – 5 мг/кг) готували операційне поле, через медіальний доступ до променевої кістки формували дорсоволарно кістковий дефект свердлом ($d=3$ мм). У тварин контрольної групи дефект залишали загоюватись під кров'яним згустком, у першій дослідній – його заповнювали гранулами «Коллапан-Л» виробництва ООО «Интермедапатит», РФ (гідроксиапатит, колаген та лінкоміцин), а у другій – гранулами «Біомін ГТ-500» виробництва ЦНТП «Рapid», Україна (з гідроксиапатиту та β -трикальційфосфату $\leq 50\%$).

На 21-у добу репаративного остеогенезу кролі всіх груп повноцінно опиралися на травмовану кінцівку, ознаки запальної реакції були відсутні. Рентгенологічно в тварин

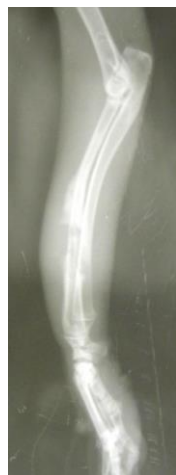
першої дослідної групи (рис. 10) в зоні дефекту була досить широка ділянка підвищеної рентгенощільності в зв'язку з утворенням кісткового регенерату та процесами його мінералізації. Реакція з боку періосту помірна. У кролів другої дослідної групи (рис. 11) рентгенощільність у зоні кісткового дефекту була ще більш вираженою за незначної періостальної реакції. Натомість у кролів контрольної групи (рис. 12) рентгенологічно в зоні дефекту виявили слабо виражений сполучно-тканинний регенерат з розмитими краями дефекту та масивною періостальною реакцією поза зоною дефекту.



**Рис. 10 – Рентгено-
грама кінцівки кроля
1-ої дослідної групи
на 21-у добу після
операції.**



**Рис. 11 – Рентгено-
грама кінцівки кроля
2-ої дослідної групи
на 21-у добу після
операції.**

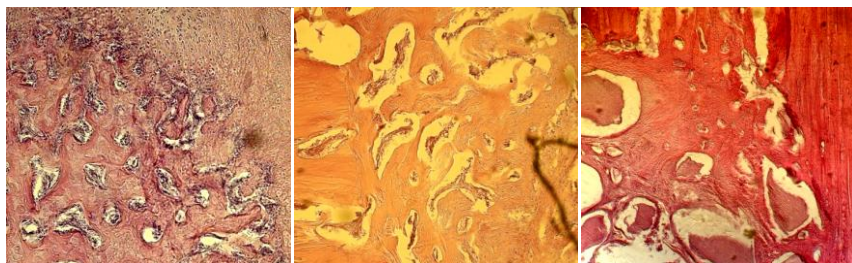


**Рис. 12 – Рентгено-
грама кінцівки кроля
контрольної групи на
21-у добу після опера-
ції.**

Гістологічно у тварин контрольної групи (рис.13-а) на 21-у добу репаративного процесу кістковий дефект заповнювався ретикулофіброзними елементами кісткової та хрящової тканин. Наявність останньої, ймовірно, пов'язана з локально недостатньою васкуляризацією ділянок регенерату. У випадку внесення

в дефект гранул «Коллапану-Л» (рис.13-б) його периферична частина була заповнена ретикулофіброзною кістковою тканиною з розвиненою мережею капілярів та судинних каналів, які мали невпорядкований характер. Центральна частина дефекту виявилася заповненою фіброзною тканиною, залишками матеріалу та відмежованою демаркаційною лінією.

Після внесення в кістковий дефект Біоміну ГТ-500 на 21-у добу (рис. 13-в) контакт між його гранулами відсутній, а проміжки між ними заповнені фіброзною тканиною, яка виконує функцію остову (каркасу) для гранул гідроксиапатиту за вектором біомеханічного навантаження. Інтерстиціальна фіброзна тканина, яка оточує гранули по типу губчатої кісткової тканини, містить капіляри, навколо яких починають формуватися молоді остеони.



13-а

13-б

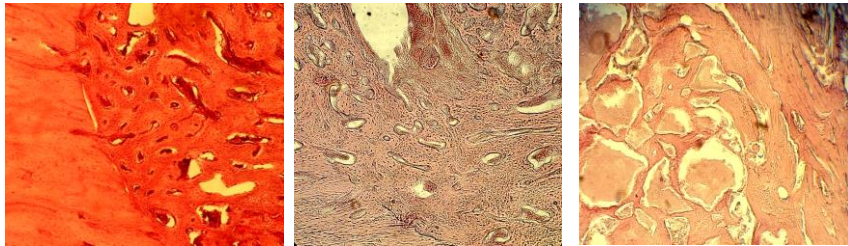
13-в

Рис. 13 – Гістоструктура кісткового регенерату кроля на 21-у добу: 13-а – контрольна, 13-б – перша дослідна, 13-в – друга дослідна групи. Окуляр 10, об'єктив 12,5.

На 35-у добу репаративного остеогенезу в кролів контрольної групи (рис. 14-а) дефект був заповнений ретикулофіброзною кістковою тканиною. Межі з непошкодженою ділянкою кістки виявилися нерівними, капіляри та судинні канали мали невпорядкований характер. Лінія цементації залишалася добре помітною, через неї проходять гаверсові канали.

У тварин 1-ї дослідної групи (рис. 14-б) в цей період майже весь дефект виявився заповненим ретикулофіброзною

кістковою тканиною, лише незначна центральна частина містила залишки композитного матеріалу. Кількість судинних каналів та капілярів у периферичній частині дещо збільшилась. Вони проростали в бік колагену, що, ймовірно, пов'язано з його резорбцією.



14-а

14-б

14-в

Рис. 14 – Гістоструктура кісткового регенерату кроля на 35-у добу: 14-а – контрольна, 14-б – перша дослідна, 14-в – друга дослідна групи. Окуляр 10, об'єтив 12,5.

У 2-й дослідній групі (рис.14-в) на 35-у добу репаративного остеогенезу кістковий дефект містив гранули «Біоміну ГТ-500», проміжки між якими були заповнені компактною кістковою тканиною. Тобто, в зоні дефекту утворився кістково-керамічний композит, який здатний повноцінно виконувати функціональне навантаження.

Отже, застосування біокомпозитних матеріалів у зону кісткового дефекту оптимізує перебіг репаративного остеогенезу в кролів, який за результатами морфологічних досліджень більш якісний і динамічний у випадку використання Біоміну. За використання ж Коллапану фаза запалення більш інтенсивна і тривала у часі, в зв'язку з чим кістковий регенерат більш масивний порівняно із застосування Біоміну.

Собаки. Дослідження виконували на собаках з осколковими діафізарними переломами стегнової кістки і дефектами кісткової тканини, які надходили до хірургічної клініки Білоцерківського НАУ.

Тваринам усіх груп після премедикації, загального та місцевого знеболювання (додаток 2) проводили підготовку операційного поля та латеральний доступ до стегнової кістки з екстракортикальним остеосинтезом опорною пластиною. Під час цього об'єм біокомпозитних матеріалів для заміщення кісткових дефектів визначали гравіметрично (за об'ємом тимчасово внесеного в дефект альгінату натрію).

У 1-й дослідній групі (n=7) дефект заповнювали гранулами «Коллапан Л» на 2/3 об'єму, оскільки гранули в подальшому набухають. У 2-й дослідній групі (n=7) використовували гранули «Біоміну ГТ». У контрольній групі (n=7) дефект не заповнювали. Рану ушивали пошарово. У післяопераційний період тваринам застосовували цефазолін у загальноприйнятих дозах протягом 7 днів. Клінічні критерії репаративного остеогенезу представлені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Клінічні критерії репаративного остеогенезу за використання біокомпозитних матеріалів після остеосинтезу в собак

Клінічні критерії	Група тварин		
	контрольна (n=7)	перша дослідна (n=7)	друга дослідна (n=7)
Загальний стан	пригнічений до 4–6 доби	пригнічений до 3–4 доби	пригнічений до 3–4 доби
Зникнення набряку тканин	8–9 доба	6–7 доба	6–7 доба
Нормалізація температури тіла	6–7 доба	3–5 доба	3–5 доба
Зникнення болючості	7–8 доба	3–5 доба	3–5 доба
Початок опирання на травмовану кінцівку	9–10 доба	7–8 доба	6–7 доба
Повне відновлення функції опори	35–37 доба (35,8±0,3)	23–26 доба (24,1±0,5***)	21–25 доба (22,7±0,6***)
Консолідація	55–59 доба	44–47 доба	42–46 доба

переломів	(57,1±0,5)	(45,7±0,4***)	(43,6±0,5***)
-----------	------------	---------------	---------------

Примітка. Значення p : *** – $<0,001$, порівняно з показниками контрольної групи.

Дослідженням встановлено, що активність загальної лужної фосфатази мала подібну динаміку в усіх групах (рис.15). Пікового значення вона досягала на 3-ю добу після остеосинтезу, а в подальшому до 60 доби знижувалася: в дослідних групах, починаючи з 14-ої, а у контрольній – з 30-ої доби, що свідчить про менш виражену реакцію організму дослідних собак на травму (додаток 7, 8).

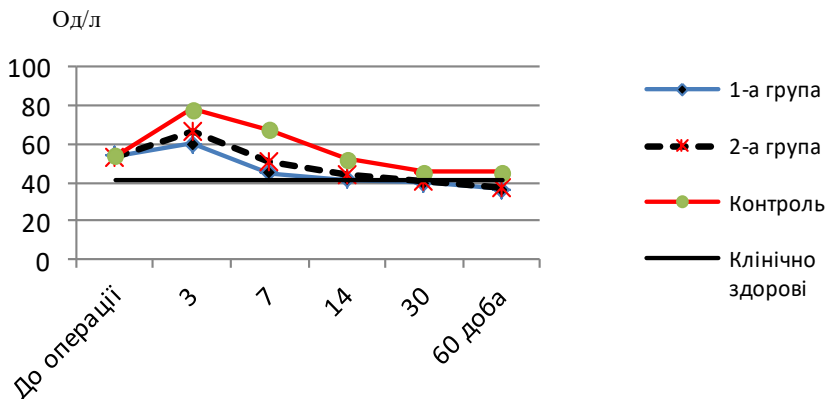


Рис. 15 – Активність лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові собак за репаративного остеогенезу.

У тварин 1-ї дослідної групи (рис. 16) відбувалось поступове підвищення активності КЛФ в сироватці крові з двома піками: на 3-ю та 14-у добу, що перевищувало показники клінічно здорових собак в 1,2 ($p<0,05$) і 1,1 раз, відповідно з вірогідною різницею на 3-ю добу ($p<0,001$) між дослідною і контрольною групами. Така динаміка свідчить про підвищену активність остеобластів і збільшення їх кількості в період активного формування кісткової мозолі.

Однак, зниження її активності на 7-у добу до рівня клінічно здорових собак з одночасним піком активності ТрКФ свідчить про пригнічення функції остеобластів та посилення процесів резорбції, пов'язаних із наявністю в

композиті колагену великої рогатої худоби, який зумовлює імунозалежні реакції.

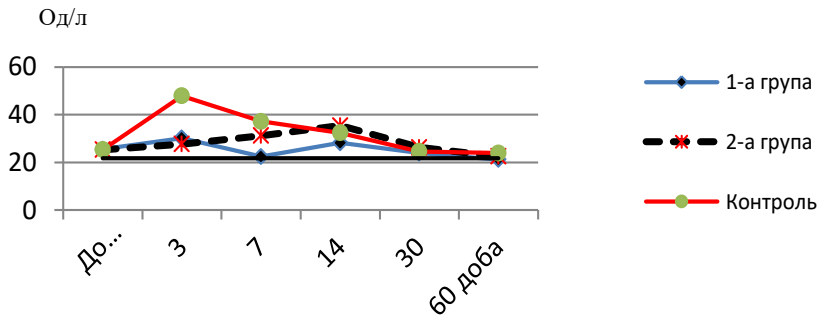


Рис. 16 – Активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази (КЛФ) в сироватці крові собак за репаративного остеогенезу.

Натомість у собак 2-ї дослідної групи (біомін) спостерігалось поступове збільшення активності КЛФ на 3-ю добу (в 1,3 раза, $p < 0,05$) порівняно з клінічно здоровими собаками з вірогідною різницею між дослідною та контрольною групами ($p < 0,001$). Пік її активності припадав на 14-у добу та перевищував показники клінічно здорових тварин в 1,5 раза ($p < 0,01$). У подальшому спостерігалось зниження її активності до 60 доби. Така динаміка свідчить про більш динамічний та помірний перебіг репаративного остеогенезу. Водночас у собак контрольної групи активність КЛФ максимально підвищувалася лише на 3-ю добу – в 2,2 раза ($p < 0,001$). Далі вона поступово знижувалася, але її активність залишалась досить високою на 7-у і 14-у добу, що в 1,7 ($p < 0,01$) та 1,5 ($p < 0,05$) раза перевищувало показники клінічно здорових тварин. Така динаміка свідчить про надмірну та неконтрольовану активність остеобластів, що проявляється значною періостальною реакцією.

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза продукується остеокластами та генерує активні кисневі з'єднання, які руйнують матричні компоненти кісткової тканини, і відображає ступінь резорбції кісткової тканини. Так, до

операції та на 3-ю добу після остеосинтезу відбувалося зниження активності ТрКФ – в 1,3 раза у першій та в 1,4 раза – у другій дослідних групах (рис. 17), що свідчить про зниження функціональної активності остеокластів у фазу гострого запального процесу.

На 7-у добу відмічалось збільшення активності цього ферменту в 1,5 раза ($p < 0,001$) в 1-й дослідній та контрольній групах і в 1,6 раза ($p < 0,001$) у 2-й дослідній порівняно з 3-ю добою, що свідчить про збільшення активності остеокластів у зв'язку з резорбцією кісткових уламків у зоні перелому.

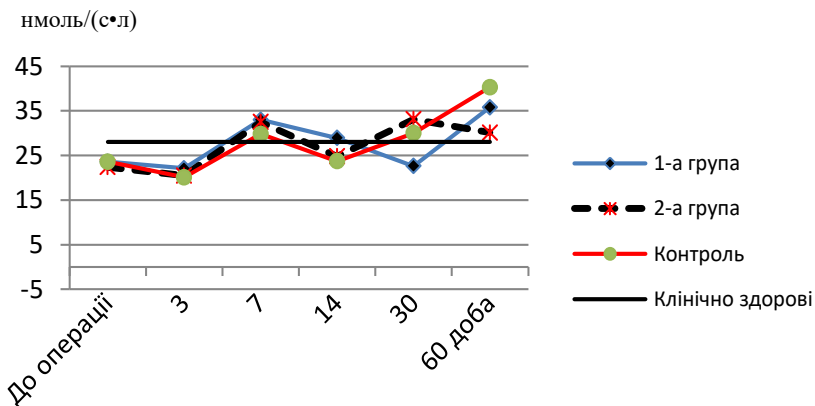


Рис. 17 – Активність тартат-резистентної кислоти фосфатази (ТрКФ) в сироватці крові собак за репаративного остеогенезу.

Надалі активність ТрКФ знижувалась до 14 доби в усіх групах, а в 1-й дослідній – до 30 доби, після чого її активність мала тенденцію до підвищення. В контрольній групі, починаючи з 14 доби, відбувалось підвищення активності ТрКФ в 1,3 раза ($p < 0,01$) на 30-у та в 1,7 раза ($p < 0,001$) – на 60-у добу порівняно з доопераційним періодом. Натомість в 2-й дослідній групі активність ТрКФ збільшувалась в два піки на 7-у та 30-у добу. На 60-у добу спостерігається підвищення активності ТрКФ в 1,2 раза ($p < 0,001$) в 1-й дослідній групі та в 1,4 раза ($p < 0,001$) в контрольній групі з вірогідною різницею між ними

($p < 0,05$). Натомість в 2-й групі відбувалося зниження цього показника до рівня клінічно здорових собак.

Отже, процес резорбції за використання композитних матеріалів проходить більш динамічно. В період 60 доби кістковий регенерат закономірно піддається ремодельованню, яке за рівнем ТрКФ менш виражене в дослідних групах, а зниження цього показника в 2-й групі на 60-у добу свідчить про завершення процесів ремодельовання кісткової мозолі і відповідно швидший перебіг стадій репаративного остеогенезу. Натомість значне збільшення активності ТрКФ в контрольній групі на 60-у добу свідчить про резорбцію більш масивної кісткової мозолі, яка утворилась у зоні дефекту. Тобто використання композитних матеріалів у зоні кісткового дефекту сприяє оптимізації репаративного остеогенезу та помірному перебігу запальної реакції.

Використання Біоміну ГТ для заміщення кісткових дефектів сприяє скороченню терміну загоєння переломів в 1,3, а Коллапану-Л – в 1,2 рази ($p < 0,001$). Однак, наявність у складі останнього колагену може зумовлювати імунозалежні реакції та нерідко сприяти розвитку ускладнень.

Для оцінювання перебігу репаративного остеогенезу важливо досліджувати специфічні біомаркери кісткової тканини, які відображають стан кісткового метаболізму. Один з таких – остеокальцин (ОС) – найпоширеніший неколагеновий, кальцій-зв'язуючий білок органічного матриксу кістки, який синтезується остеобластами. Маркером резорбції кісткової тканини є продукти деградації колагену I типу – С-телопептиди (СТХ). Колаген I типу становить більше 90 % органічного матриксу кістки, синтезується безпосередньо остеобластами, а при резорбції кісткової тканини невеликі пептидні фрагменти потрапляють у кров, де можуть бути ідентифіковані.

У клінічно здорових собак уміст у сироватці крові ОС і β -СТХ встановлено на рівні $25,7 \pm 1,65$ і $0,34 \pm 0,03$ нг/мл відповідно. На різних стадіях репаративного остеогенезу осколкових переломів стегнової кістки за умов заміщення кісткових дефек-

тів біоміном (1-а група) рівень ОС був у 1,6-1,8 раза ($< 0,05$) вищим, ніж у клінічно здорових тварин. При цьому на 7-у і 14-у добу його концентрація перевищувала показники контрольної групи в 1,2 і 1,7 раза ($< 0,05$) відповідно (табл. 3).

Таблиця 3 – **Вміст біомаркерів кісткового метаболізму в сироватці крові собак з переломами трубчастих кісток**

Показник	Клінічно здорові (n=8)	7-а доба	14-а доба	30-а доба	60-а доба
ОС (нг/мл)	25,7±1,65	$\frac{42,4 \pm 0,56^{***+}}{27,0 \pm 1,14^{++}}$	$\frac{45,3 \pm 2,74^{***++}}{30,9 \pm 2,71}$	$\frac{44,6 \pm 5,50^{**}}{34,4 \pm 3,22^*}$	$\frac{44,0 \pm 6,78^*}{26,6 \pm 3,37}$
		$\frac{35,7 \pm 2,18^{**}}{0,60 \pm 0,02^{***}}$	$\frac{27,0 \pm 3,64}{0,76 \pm 0,10^{**}}$	$\frac{38,3 \pm 4,85^*}{0,62 \pm 0,06^{**}}$	$\frac{31,9 \pm 6,87}{0,44 \pm 0,05^+}$
		$\frac{0,38 \pm 0,07^+}{0,58 \pm 0,03^{***}}$	$\frac{0,46 \pm 0,06^{++}}{0,85 \pm 0,05^{***}}$	$\frac{0,61 \pm 0,09^*}{0,65 \pm 0,03^{***}}$	$\frac{0,67 \pm 0,07^{**}}{0,72 \pm 0,09^{**}}$
β-СТх (нг/мл)	0,34±0,03				

Примітки: 1) I – перша дослідна група – собаки з переломами стегнової кістки та використанням біоміну (n = 5); II – друга дослідна група собак – з переломами передпліччя та використанням біоміну (n = 5); III – контрольна група – собаки з переломами передпліччя (n = 5); 2) значення p: * - $< 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$, решта - $> 0,05$ порівнянню з клінічно здоровими тваринами; 3) значення p: + - $< 0,05$; ++ - $< 0,01$; решта - $> 0,05$ між дослідною і контрольною групами.

Концентрація β-СТХ також була в 1,8-2,2 раза ($< 0,05$) вища, ніж у клінічно здорових собак протягом 30 днів після остеосинтезу і тільки на 60 добу знизилася до $44,0 \pm 0,05$ нг/мл, хоча це не мало достовірної різниці з показниками клінічно здорових собак. Слід звернути увагу, що у тварин I-ї групи показники кісткового метаболізму були істотно вищі, що, ймовірно, пов'язано з більшою площею зони перелому стегнової кістки порівнянню з фрактурою кісток передпліччя і, як наслідок, більшою активністю кісткових клітин: остеобластів і остеокластів. Водночас піковий рівень β-СТХ спостерігався на 14-у добу репаративного остеогенезу, що свідчить про інтенсивність остеорезорбції. Стабільно високий рівень остеокальцину в усі періоди дослідження вказує на інтенсивний остеогенез.

Рівень ОК в другій дослідній групі поступово підвищувався до 30-х діб, коли його концентрація в 1,3 раза

перевищила ($< 0,05$) показники клінічно здорових собак. При цьому на 7-у добу його рівень був у 1,3 рази ($p < 0,01$) нижчим, ніж у контрольній групі, що, ймовірно, пов'язано зі здатністю «Біоміну-ГТ» локалізувати репаративний процес у зоні перелому і, як результат, меншим розвитком періостальної реакції, яка більшою мірою спостерігалася у контрольній групі і супроводжувалася більшим умістом у сироватці крові ОС на 7-у і 30-у добу. Концентрація β -СТХ у контрольній групі була підвищеною протягом усього періоду досліджень у 1,7-2,5 ($< 0,05$) рази, що пов'язано з надмірною активністю остеокластів у початковий період резорбції відламків у зоні кісткового дефекту, а у більш пізньому – періостального регенерату. У 2-й дослідній групі динаміка β -СТХ характеризувалася поступовим підвищенням концентрації з піком на 60-у добу. При цьому його вміст у сироватці крові на 7-у і 14-у добу був в 1,5-1,8 рази меншим ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі, що свідчить про більш динамічний перебіг репаративних процесів у дослідних групах.

Таким чином, композитний матеріал «Біомін-ГТ» у зоні перелому виконує функцію остеокондуктивної матриці для формування кісткової мозолі, а пористість гранул сприяє просторовій орієнтації синтезованого остеобластами колагену, що прискорює консолідацію переломів.

7. ЗАСТОСУВАННЯ ФІБРИНОВОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ В СОБАК

7.1. Роль системи гемостазу в процесах регенерації

Травма будь-яких тканин в організмі супроводжується порушенням цілісності судин та кровотечею, зупинка якої забезпечується активацією системи гемостазу з подальшим утворен-

ням тромбу. На початкових етапах це реалізується завдяки активації та агрегації тромбоцитів, а в подальшому – через активацію каскадних механізмів плазмово-коагуляційного гемостазу. Новоутворений тромб забезпечує не лише місцевий гемостаз, але й виконує функцію тимчасової матриці для інтеграції клітинних елементів у процесі регенерації, яка починається за 3-4 дні після травми. У цей період у товщу фібринового згустку проростають нові капіляри, які забезпечують надходження в зону фібринової матриці лейкоцитів, фібробластів, які відіграють важливу роль у процесі загоєння. Зокрема, макрофаги забезпечують зону пошкодження безперервною цитокіновою підтримкою, що необхідно для стимулювання процесів фіброплазії та подальшого ангіогенезу.

У процесі ангіогенезу судинна базальна мембрана і фібрин або інтерстиціальний матрикс деградують разом із ендотеліальними клітинами. У цих місцях нові ендотеліоцити починають мігрувати в матрицю і проліферувати, формуючи нові капілярні трубки [104]. Фібробласти, експресуючи відповідні інтегрин-рецептори, вторгаються у фібрин/фібро-нектин-збагачений згусток ранової поверхні та синтезують екстрацелюлярний матрикс [105], який поступово заміщує тимчасову фібринову матрицю.

Система гемостазу, крім того, що забезпечує зону пошкодження тимчасовим фібриновим матриксом, опосередковує й функцію регуляції репаративних процесів. Зокрема, інфільтрація гранулоцитів та моноцитів у травмовані тканини регулюється хемоатрактантами, такими як фібринопептиди, які відщеплюються від фібриногену тромбіном [106], продукти деградації фібрину, утворені внаслідок деградації фібрину плазміном [107], фібронектин [108], ферментативно активний тромбін [109], тромбоцитарний фактор росту (PGF), трансформуючий фактор росту (TGF) [110].

Таким чином, система гемостазу відіграє одну з ключових ролей у механізмах регенеративних процесів у тканинах організму. Це, передусім, визначається активацією системи згортання крові та формуванням згустку в ділянці пошкодження, який у подальшому є остовом для формування грануляційної тканини.

У випадку ж травми кісток наявність фібринового згустку є не менш важливим фактором для регенеративних процесів, оскільки організований фібрин між обломками кісток є основою для розвитку сполучнотканинної мозолі. Поряд з цим спотанний кров'яний згусток, який формується відразу після пошкодження кістки зазвичай зривається під час репозиції кісткових уламків та безпосередньо при виконанні остеосинтезу.

7.2. Клініко-рентгенологічна характеристика репаративного остеогенезу в собак за використання фібринового гелю

Із метою відновлення первинного фібринового згустку після остеосинтезу нами [111, 112] запропоновано його реставрацію шляхом використання аутологічної плазми крові. Суть методу полягає в тому, що після проведення остеосинтезу, перед накладанням швів на м'які тканини, у зону перелому одноразово наноситься тромбіно-активована аутологічна плазма крові на початкових етапах полімеризації фібрину. Активація згортання крові досягається шляхом додавання до 100 μ кл цитратної плазми (9:1), 100 μ кл 0,025 М кальцію хлориду та 30 μ кл екамуліну (активатор протромбіну з отрути ефі багатолускової).

Попередньо метод апробовано на кролях після повної остеотомії діяфіза променевої кістки (рис. 18, 19).



Рис. 18 – Рентгенограма кісток передпліччя кроля дослідної групи на 3-тю добу.



Рис. 19 – Рентгенограма кісток передпліччя кроля контрольної групи на 3-тю добу.

На 7-му добу після травмування у дослідних кролів (фібриновий гель), відмічали суттєве зменшення набряку та болючості м'яких тканин. Тварини злегка опиралися на хвору кінцівку. Натомість у контрольних кролів були добре виражені набряк, болючість тканин.

На 18-ту добу в кролів дослідної групи були відсутні ознаки запалення, спостерігалися (рис. 20) помірна періостальна реакція зони перелому і формування мозолі (показано стрілкою) з вираженими процесами мінералізації (рентгенологічний остеосклероз). Тварини повністю опиралися на кінцівку. Водночас у тварин контрольної групи (рис. 21) був виражений набряк м'яких тканин (показано білою стрілкою) та помірна їх болючість, а рентгенологічно – масивна, нерівномірна періостальна реакція поза зоною дефекту (показано чорними стрілками). Тканинно-специфічні структури кістки в ділянці дефекту були на початкових етапах мінералізації.



Рис. 20 – Рентгенограма кісток передпліччя кроля дослідної групи на 18-ту добу.



Рис. 21 – Рентгенограма кісток передпліччя кроля контрольної групи на 18-ту добу.

На 35-ту добу репаративного остеогенезу у кролів дослідної групи (рис. 22) повна консолідація переломів рентгенологічно характеризувалася повністю сформованим кортикальним шаром кісток та ледь помітним потовщенням періосту (показано стрілкою). У тварин відмічали повне відновлення функції травмованої кінцівки. У кролів контрольної групи (рис. 23) на рентгенограмах також відмічали повну консолідацію уламків кісток, відновлення цілісності кортикального шару кістки, проте травмована кістка мала надмірну періостальну реакцію за межами дефекту (показано стрілками).



Рис. 22 – Рентгенограма кісток передпліччя кроля дослідної групи на 35-ту добу.



Рис. 23 – Рентгенограма кінцівки кроля контрольної групи на 35-ту добу.

У собак з поперечними переломами стегнової кістки, які надходили для лікування у хірургічну клініку Білоцерківського НАУ, протягом перших трьох діб після остеосинтезу виявили болочість і набряк у ділянці стегна більш виражені у собак контрольної групи, яким не застосовували фібриновий композит. Проте у собак, яким застосовували фібриновий гель, операційні рани були сухими, помічалось поступове включення кінцівки у функцію опору.

На 10-у добу після остеосинтезу операційні рани собак дослідної групи повністю епітелізуються без ознак запалення м'яких тканин, а тварини бережно опираються на кінцівку. Рентгенологічно спостерігається (рис. 24) незначний лізис країв уламків кісток, лінія перелому не більша, ніж 1 мм без вираженої реакції періосту.



Рис. 24 – Рентгенограма стегнової кістки собаки дослідної групи на 10-у добу після остеосинтезу.



Рис. 25 – Рентгенограма стегнової кістки собаки контрольної групи на 10-у добу після остеосинтезу.

У цей період у собак контрольної групи, незважаючи на повну епітелізацію операційної рани, виявили виражені набряк та болючість, а тварини оберігали кінцівку та майже не опиралися на неї. За пальпації відчувалося масивне потовщення ділянки перелому. Рентгенологічно (рис. 25) констатували суттєву реакцію з боку періосту подібну до секвестраційної коробки (показано стрілками), кінці уламків кісток у стані лізису, з лінією перелому не більшою ніж 1 мм.

На 30-у добу після остеосинтезу в дослідних собак функція ушкодженої кінцівки повністю відновлюється. На рентгенограмі (рис. 26) помітно консолидацію кісткових уламків, головним чином, за рахунок ендоостального остеогенезу. Реакція з боку періосту була майже відсутньою. У зв'язку з цим внутрішньокістковий імплантат-фіксатор видаляли в середньому на 37-у добу.

Водночас у контрольних собак кульгавість була вираженою, при пальпації відчувалося значне розростання

кісткової мозолі, а також болючість. Рентгенологічна картина (рис. 27) характеризувалася масивною періостальною реакцією не лише в зоні перелому, а й по всій довжині діяфізи (показано білими стрілками). Консолідація була помітною лише в ділянці проксимальної кортикальної пластинки з вираженою осифікацією періосту 2/3 довжини кістки. За відсутності цілісної візуалізації консолидації перелому (показано чорною стрілкою) екстракцію інтрамедулярного фіксатора відклали на пізніші терміни.

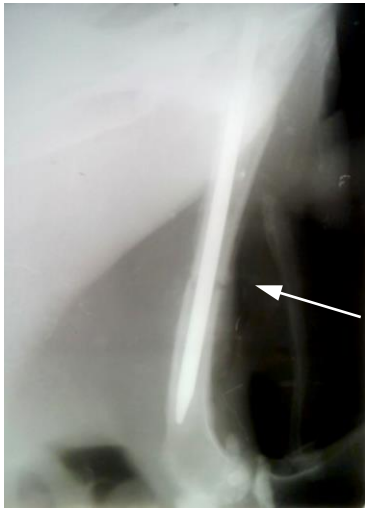


Рис. 26 – Рентгенограма стегнової кістки собаки дослідної групи на 30-у добу після остеосинтезу.

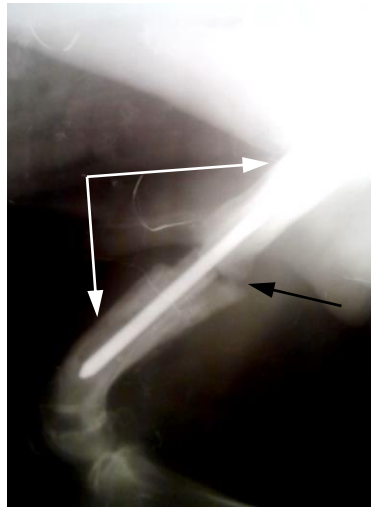


Рис. 27 – Рентгенограма стегнової кістки собаки контрольної групи на 30-у добу після остеосинтезу.

На 60-у добу у дослідних собак функція травмованої кінцівки повністю відновлена з рентгенологічно (рис. 28) повною консолидацією уламків кісток і початком їх ремоделювання за помірної періостальної реакції (показано білими стрілками) без утворення періостальної мозолі, що близько до первинного типу загоєння кісток. У контрольних собак клінічно за незначної кульгавості опертої кінцівки кістковий мозоль рентгенологічно (рис. 29) характеризувався

одночасно ознаками остеопорозу і остеохондрозу, що свідчить про вторинний натяг загоєння кістки.



Рис. 28 – Рентгенограма стегнової кістки собаки дослідної групи на 60-у добу після остеосинтезу.



Рис. 29 – Рентгенограма стегнової кістки собаки контрольної групи на 60-у добу після остеосинтезу.

Таким чином, застосування фібринового гелю для оптимізації перебігу репаративного остеогенезу локалізує регенеративні процеси в межах перелому, забезпечує регенерацію кісток за рахунок активації ендоостальної репарації, що прискорює консолідацію кісток за первинним натягом у 1,6 раза.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. – 22 с.

2. Телятніков А.В. Поширення переломів кісток у собак / А.В. Телятніков // Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 149–153.

3. Şirin Ö.Ş. Clinical and Radiological Outcomes of Locking Compression Plate System in Dogs with Diaphyseal Fractures: 32 Cases / Ö.Ş. Şirin, Ü. Kaaya, B. Olcay // Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. – 2013. – Vol. 19. – P.13–18.

4. Петренко О.Ф. Раціональні методи остеосинтезу та стимуляція репаративного остеогенезу у тварин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / О.Ф. Петренко. – Біла Церква, 2002. – 34 с.

5. Рубленко С.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки / С.В. Рубленко, О.В. Єрошенко // Вісник Сумського НАУ. – Суми, 2012. – Вип. 1 (30). – С. 150-154.

6. Семеняк С.А. Структура переломів кісток у собак в умовах мегаполісу / С.А. Семеняк, С.В. Рубленко, Ю.М. Данилейко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква. – 2014. – Вип. 13 (108). – С. 218–223.

7. Appendicular fracture repair in dogs using the locking compression plate system: 47 cases / P.J. Haaland, L. Sjöström, M. Devor et al. // Vet. Comp. Orthop Traumatol. – 2009. – Vol. 4. – P. 309–315.

8. Сахно Н.В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных: дис. д-ра вет. наук: 06. 02. 04 / Н. В. Сахно. – Орел, 2012. – 309 с.

9. Гавриленко Н.А. Использование методики внешней скелетной фиксации в ветеринарной костной хирургии разными типами фиксаторов на спицах киршнера / Н.А. Гавриленко, О.К. Суховольский // Вопросы нормативно правового регулирования в ветеринарии. – 2013. – № 3. – С. 89–91.

10. Сухонос В.П. Дисплазії суглобів кінцівок у собак (етіологія, патогенез, діагностика та лікування): дис. д-а вет. наук: 16.00.05 / В.П. Сухонос. – Біла Церква, 2006. – 36 с.

11. Київська Г.В. Вплив низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання на репаративні процеси при переломах кісток у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / Г.В. Київська. – Київ, 2007. – 20 с.

12. Ільницький М.Г. Особливості остеогенезу та репаративної регенерації кісток таза у собак / М.Г. Ільницький, О.В. Смурна // Вет. медицина України. – 2007. – № 7. – С. 35–37.

13. Kipfer N.M. Fixation of pelvic floor fractures in cats / N.M. Kipfer, P.M. Montavon // Vet. Comp. Orthop. Traumatol. – 2011. – Vol. 2. – P. 137–142.

14. Piermattei D.L. Fractures and luxations of the mandible and Maxillae / D.L. Piermattei, G.L. Flo, C.E. DeCamp // Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair. – Missouri: Elsevier, 2006. – P. 717–736.

15. Долецький В.С. Раціональне лікування переломів нижньої щелепи у собак та котів / В.С. Долецький, В.П. Сухонос // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2008. – Вип. 57. – С. 38–41.

16. Plesman R.L. Partial scapulectomy for treatment of an articular fracture of the scapula in a cat / R.L. Plesman, S. French, P.B. Nykamp // Vet Comp Orthop Traumatol. – 2011. – Vol. 24 (6) – P. 468–473.

17. Башкатова Н.А. Рациональные способы лечения и стимуляции остеосинтеза у собак при переломах трубчатых костей: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» / Н.А. Башкатова. – Воронеж, 2000. – 22 с.

18. Nunamaker D.M. On Bone and Fracture Treatment in the Horse / D.M. Nunamaker // Proceedings of the Annual Convention of the AAEP. – 2002. – Vol. 48. – P. 90–101.

19. Kofler J. Transfixation Pinning and Casting of a Comminuted Metacarpal Fracture in a 870 kg Bull / J. Kofler, G. Wetchy, G. Schöffmann // Veterinary Surgery. – 2014. – № 43. – P. 1014–1019.

20. Ягников С.А. Дисплазия тазобедренного сустава у собак. Состояние вопроса / С.А. Ягников // Ветеринарная патология. – 2006. – №2. – С. 46–48.

21. Денни Х.Р. Ортопедия собак и кошек / Х.Р. Денни, С.Д. Баттервоф. – М.: Аквариум-Принт, 2007. – С. 696.

22. Синяговська К.А. Остеосаркома трубчастих кісток собак (діагностика та лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / К.А. Синяговська. – Біла Церква, 2009. – 19 с.

23. Методология выполнения органосохраняющих операций в комплексном лечении опухолей конечностей у собак и кошек / Д.Г. Дюльгер, С.А. Ягников, Ф.А. Любозв и др. // РВЖ МДЖ. – 2011. – № 3. – С. 28–32.

24. Якунина М. Н. Консервативное лечение спонтанной остеосаркомы у собак: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. биол. наук.: спец. 16.00.02 „Патология, онкология и морфология животных” / М.Н. Якунина. – Москва, 2006. – 20 с.

25. Проблеми заміщення дефектів кісток і роль вуглець-вуглецевих імплантантів у їх вирішенні / О.А. Тяжелов, М.П. Комаров, Е.В. Чертьонкова та ін. // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 123–139.

26. Бабоша В.А. Замещение дефектов костей биоимплантантами после внутрисуставной резекции опухолей и опухолеподобных образований // В.А. Бабоша, Е.Ю. Русанов, Е.С. Чирах // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 19–22.

27. Лаврищева Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.

28. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани / В.Г. Гололобов, А.К. Дулаев, Р.В. Деев и др. Под ред. проф. Р.К. Данилова, проф. В.М. Шаповалова. – СПб.: ВМедА, 2006. – 47 с.

29. Хэм А. Костная ткань и кости. В кн. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 3. – С. 19–133.

30. Омеляненко Н.П. Костная ткань. Структурно-функциональная, биохимическая и молекулярно-биологическая характеристика ее компонентов. В кн. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) Т.2 / Н.П. Омеляненко,

Л.И. Слущкий; под ред. С.П. Миронова. – М.: Известия, 2010. – С. 190–363.

31. Фигурска М. Структура компактной костной ткани / М. Фигурска // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11. – № 3. – С. 28–38.

32. Снеткова П.О. Морфофункціональні особливості кісткової системи собак неонатального та молочного періодів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.02 / П.О. Снеткова. – Київ, 2010. – 23 с.

33. Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling / E.F. Eriksen // Rev. Endocr. Metab Disord. – 2010. – Vol.11. – №4. – P.219–227.

34. Таганович А.Д. Молекулярные механизмы образования и резорбции костной ткани. Остеопороз. В кн. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. – М.: Бинум, 2013. – С. 282–321.

35. Franz-Odenaal T.A. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. / T.A. Franz-Odenaal, B.K. Hall, P.E. Witten // Dev. Biol. – 2006. – Vol. 235. – P. 176–190.

36. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump / H.S. Blair, S.I. Teitelbaum, R. Giselli et al. // Science. – 1989. – Vol. 245. – P. 855–857.

37. NF- κ B p50 and p52 regulate receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and tumor necrosis factor induced osteoblast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1 / T. Yamashita, Z. Yao, F. Li et al. // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. – 282. – № 25. – P. 18245–18263.

38. Kohli S.S. Role of RANKL–RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implications / S.S. Kohli, V.S. Kohli // Indian J. Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 15(3). – P. 175–181.

39. Корж А.А. Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. – М.: Медицина, 1972. – 229 с.

40. Ирьянов Ю.М. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани. Клеточные источники репаративного остеогенеза. Гетерогенность клеточной популяции в области травматического повреждения кости / Ю.М. Ирьянов, Т.А. Силантьева // Гений ортопедии. – 2007. – № 2. – С. 111–116.

41. Современные представления об условиях консолидации переломов и возможность их обеспечения различными типами фиксаторов (обзор литературы) / И.И. Мартель, Ф.А. Мацукатов, В.М. Шигерев, С.П. Бойчук // *Гений ортопедии*. – 2012. – № 4. – С. 131–136.

42. Marsell R. The biology of fracture healing / R. Marsell, T.A. Einhorn // *Injury*. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 551–555.

43. Шаганенко В.С. Клініко-патогенетична роль оксиду азоту та корекція його рівня за хірургічної патології запального генезу в тварин різних видів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / В.С. Шаганенко. – Біла Церква, 2012. – 23 с.

44. Єрошенко О.В. Білки гострої фази і маркери сполучної тканини за репаративного остеогенезу та його фармакологічна корекція в собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / О.В. Єрошенко. – Біла Церква, 2013. – 20 с.

45. Dimitriou R. Current concepts of molecular aspects of bone healing / Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P. V. // *Injury, Int. J. Care Injured*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1392–1404.

46. Андрієць В.Г. Клініко-рентгенологічна характеристика та цитокінова регуляція репаративного остеогенезу у випадку інтрамедулярного остеосинтезу кісток у собак / В.Г. Андрієць // *Наук. вісник Львівського нац. ун-ту вет. медицини та біотехнології ім. С.Г. Ґжицького*. – 2014. –Т. 16. – № 3 (60). – Ч. 1. – С. 27–37.

47. Marsell R. The role of endogenous bone morphogenetic proteins in normal skeletal repair / Marsell R., Einhorn T.A. // *Injury*. – 2009. – Vol. 40(3) – P. 4–7.

48. Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF / N.C. Keramaris, G.M. Calori, V.S. Nikolaou et al. // *Injury*. – 2008. – Vol. 39(2). – P. 45–57.

49. BMP2 activity, although dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing / K. Tsuji, A. Bandyopadhyay, B.D. Harfe, et al. // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38(12). – P. 1424–1429.

50. Stromal cell-derived factor 1/CXCR4 signaling is critical for the recruitment of mesenchymal stem cells to the fracture site during skeletal repair in a mouse model / Kitaori T., Ito H., Schwarz E.M., et al. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2009. – Vol. 60(3). – P. 813–823.

51. Lieberman J.R. Bone regeneration and repair: biology and clinical applications / J.R. Lieberman, G.E. Friedlander. – New Jersey: Humana Press Inc. – 2005. – 398 p.

52. Попсуйшапка О.К. Клініко-морфологічні стадії процесу зрощення відламків кістки / О.К. Попсуйшапка, В.О. Літвішко, Н.О. Ашукіна // *Ортопедія, травматологія і протезування*. – 2015. – № 1. – С. 12–19.

53. Is human fracture hematoma inherently angiogenic / J. Street, D. Winter, J.H. Wang et al. // *Clin. Orthop. Rel Res*. – 2000. – Vol. 378. – P. 224–237.

54. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing / T. Kon, T.J. Cho, T. Aizawa et al. // *J. of Bone & Mineral Research*. – 2001. – Vol. 16(6). – P. 1004–1014.

55. Einhorn T.A. The cell and molecular biology of fracture healing / T.A. Einhorn // *Clinical Orthopaedics*. – 1998. – Vol. 355. – P.7–21.

56. Three-dimensional reconstruction of fracture callus morphogenesis / L.C. Gerstenfeld, Y.M. Alkhiary, E.A. Krall et al. // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 2006 – Vol. 54(11). – P. 1215–1228.

57. Oryan A. Bone injury and fracture healing biology / A. Oryan, S. Monazzah, A. Bigham-Sadegh // *Biomed. Environ Sci*. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 57-71.

58. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A / M.M. Deckers, R.L. van Bezooijen, G. van der Horst et al. // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 1545–1553.

59. Bone regeneration and repair / J. Panetta, M.D. Gupta, T. L. Michael et al. // *Current stem cell research & therapy*. – 2010. – Vol. 5(2). – P.122–128.

60. Marsh D.R. The biology of fracture healing: optimising outcome / D.R. Marsh, G. Li // *Br. Med. Bull*. – 1999 – Vol. 55(4). – P. 856–869.

61. Johnson A.L. AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat / A.L. Johnson, E.F. John, H.R. Vannini. – Switzerland: AO Publishing, 2005. – 530 p.

62. Beamer B. Vascular endothelial growth factor: an essential component of angiogenesis and fracture healing / B. Beamer, C. Hettrich, J. Lane // J. HSS. – 2010. – Vol. 6. – P. 85–94.

63. LaStayo P.C. Fracture healing: bone healing, fracture management, and current concepts related to the hand / P.C. LaStayo, K.M. Winters, M. Hardy // J. Hand Ther. – 2003. – Vol. 16(2). – P. 81–93.

64. Mountziaris P.M. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration / P.M. Mountziaris, A.G. Mikos // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2008. – Vol 14. – P. 179–186.

65. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1–34). / A. Nakajima, N. Shimoji, K. Shiomi et al. // J. Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 2038–2047.

66. Петренко О. Рентгенологічний і біопсійний методи контролю за репаративними процесами в кістковій тканині тварин при остеосинтезі / О. Петренко, Б. Борисевич, В. Лісова // Вет. мед. України. – 2001. – № 12. – С. 20–22.

67. Кореньков О.В. Комп'ютерно-томографічна оцінка загоєння дефекту довгої кістки у щурів після імплантації в його порожнину остеопластичного матеріалу на основі β -трикальційфосфату / О.В. Кореньков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 3. – С. 5–9.

68. Paskalev M. Changes in some serum bone markers after Experimental fracture and intramedullary Osteosynthesis in dogs / M. Paskalev, S. Krastev, J. Filipov // Trakia journal of sciences. – 2005. – Vol. 3. – P. 46–50.

69. Sousa C. Serum total and bone alkaline phosphatase and tartrate-resistant acid phosphatase activities for the assessment of bone fracture healing in dogs / C. Sousa, H. Abreu, C. Viegas // Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. – 2011. – Vol 63. – P.1007–1011.

70. The efficacy of the bone markers osteocalcin and the carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen in evaluating osteogenesis in a canine crural lengthening model / L. Theyse, J.A. Mol, G. Voorhout et al. // Vet. J. – 2005. – Vol. 171. – P. 525–531.

71. Механізми больової реакції та їх корекція у тварин: Метод. рекомендації / С.В. Рубленко, М.В. Рубленко, В.М. Власенко та ін. – Біла Церква, 2014. – 30 с.

72. Денни Х.Р. Лечение переломов. В кн. Ортопедия собак и кошек / Х.Р. Денни, С.Д. Баттервоф. – М.: Аквариум, 2007. – С. 105–192.

73. Moses P.A. Intramedullary interlocking nail stabilisation of 21 humeral fractures in 19 dogs and one cat / P.A. Moses, D.D. Lewis, O.I. Lanz // Australian Vet. J. – 2002. – Vol. 80.– № 6. – P. 336–343.

74. Retrospective comparison of minimally invasive plate osteosynthesis and open reduction and internal fixation of radius-ulna fractures in dogs. / A. Pozzi, C.C. Hudson, C.M. Gauthier, D.D. Lewis // Vet Surg. – 2013. – Vol. 42(1). – P. 19–27.

75. Функции и виды пластин и винтов в современном остеосинтезе / К.К. Романенко, А.И. Белостоцкий, Д.В. Прозоровский, Г.Г. Голка // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 1. – С. 68–75.

76. Петренко О. Ф. Ускладнення при лікуванні переломів у собак і кішок / О. Ф. Петренко, В. П. Сухонос, Ю. В. Сухонос // Науков. вісник нац. аграрн. ун-ту. – К., 1998. – Вип. 6. – С. 146–151.

77. Илизаров Г. А. Проблемы чрескостного остеосинтеза в травматологии и ортопедии / Г. А. Илизаров // Сб. науч. тр. – Курган, 1982. – С. 5–18.

78. Степанов М.А. Применение чрескостного остеосинтеза при лечении переломов плечевой кости у собак: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарная хирургия”/ М.А. Степанов. – Оренбург, 2007. – 23 с.

79. Heras M.J. Evaluation of sixty-eight cases of fracture stabilisation by external hybrid fixation and a proposal for hybrid construct classification / M.J. Heras, G.L. Rovesti, G. Nocco // BMC Vet. Res. – 2014. – Vol. 10. – P. 189–198.

80. Open reduction and plate stabilization, compared with closed reduction and external fixation of comminuted tibial fractures: 47 cases (1980–1995) / M. Dubley, A.L. Johnson, M.L. Olmstead et al. // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1997. – Vol. 211. – P. 1008–1012.

81. Management of humeral and femoral fractures in dogs and cats with linear- circular hybrid external skeletal fixators / К.А. Kirkby,

D.D. Lewis, M.P. Lafuente et al.// J Am. Anim. Hosp. Assoc. – 2008. – Vol. 44(4). – P. 180-197.

82. Ягников С.А. Стабильно-функциональный остеосинтез в травматологии, ортопедии и онкоортопедии собак / С.А. Ягников. – М.: Зоомедлит, КолосС, 2010. – 48 с.

83. Ерофеев С.А. Влияние электромагнитного поля высокой частоты на рост золотистого стафилококка (экспериментальное исследование) / С.А. Ерофеев, А.В. Прыткин, Н.В. Темникова // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 3. – С. 113–118.

84. Дробышев А.Ю. Исследование регенерации костной ткани после лазерного и механического воздействия / А.Ю. Дробышев, С.В. Тарасенко, В.В. Гемонов // Catherda. – 2000. – № 2. – С. 53–55.

85. EXOGEN ultrasound bone healing system for long bone fractures with non-union or delayed healing: a NICE medical technology guidance / F. Higgins, M. Glover, V. Vang et al. // Appl. Health Econ. Health Policy. – 2014. – Vol. 12. – № 5. – P. 477–484.

86. Low-intensity pulsed ultrasound for bone healing: an overview / K.N. Malizos, M.E. Nantes, V. Protopappas, F.Papachristos // Injury. – 2006. – Vol. 37. – Suppl. I. – P. 56–62.

87. Грищенко Н.В. Влияние лазерного излучения и препарата комбидаф на регенерацию костной ткани при переломах трубчатых костей у собак: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» / Н.В. Грищенко. – Воронеж, 2000. – 22 с.

88. Карпова А.И. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристики репаративного остеогенеза на фоне применения кафорсена / А.И. Карпова, В.В. Анников // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 170–172.

89. Білий Д.Д. Вплив аутокрові, опроміненої лазером, на перебіг регенеративних процесів при інтрамедулярному остеосинтезі у дрібних тварин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / Д.Д. Білий. – Харків, 1998. – 20 с.

90. Оптимизация фармакотерапии репаративной регенерации костей скелета / С.А. Хмызов, А.А. Тихоненко, В.Б. Поляков, Е.А. Федулочева // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 122–125.

91. Пустовіт Р. В. Застосування тіотриазоліну та нуклеїнату натрію для корекції гомеостазу і стимуляції загоєння переломів трубчастих кісток у собак / Р. В. Пустовіт, М. В. Рубленко // Вісник Білоцерківськ. держ. аграрн. ун-ту. Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 48. – С. 72–76.

92. Дорошук В.О. Стимуляція репаративної регенерації кісткової тканини при переломах у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / В.О. Дорошук. – Біла Церква, 2004. – 19 с.

93. Рубленко М.В. Патогенетична роль оксиду азоту в умовах запально-репаративного процесу при переломах трубчастих кісток у собак та його корекція Імуном-депо / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Біологія тварин. – 2011. – Т. 13 – №1–2. – С. 340–346.

94. Сахно Н. В. Влияние тимогена на реабилитацию оперированной конечности / Н. В. Сахно, И. И. Логвинов // Проблемы и перспективы развития аграрного производства: Мат. международ. науч. конф. – Смоленск, 2007. – С. 326-327.

95. Гессе И.Ю. Иммуноморфологические аспекты цитокиновой оптимизации репаративного остеогенеза у собак в условиях внешней стержневой фиксации: дис. канд. вет. наук: 16.00.05 / И.Ю. Гессе. – Саратов, 2008. – 193 с.

96. Швец А.И. Лечение переломов длинных костей с костным дефектом / А.И. Швец, А.А. Самойленко, Д.В. Ивченко // Травма. – 2011. – Т. 12. – №2. – С. 95–98.

97. Наноматеріали медичного призначення / Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В. та ін. За ред. В.В. Скорохода. – К.: Наук. думка, 2014. – 416 с.

98. Берченко Г.Н. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом Коллапан / Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян // Травма. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 282–286.

99. Смурна О.В. Застосування екстракортикального остеосинтезу та гідроксилапатиту "кергап" при переломах клубової кістки у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 „Ветеринарна хірургія” / О.В. Смурна. – Біла Церква, 2009. – 20 с.

100. Мезин А. Применение биокompозитного наноструктурированного материала «Коллапан» как

дополнительный фактор для ускорения остеогенеза при замещении диафизарных дефектов методом Мезина / А. Мезин // Современная ветеринарная медицина. – 2012. – № 5. – С. 12–14.

101. Биохимические маркеры костного метаболизма у собак с переломами трубчатых костей и замещением костных дефектов «Биомином-ГТ» / М.В. Рубленко, С.А. Семеняк, В.В. Поворознюк и др. // Ученые Записки УО ВГАВМ. – Т.51. – Вып. 1. – Ч. 1. – 2015. – С. 129–131.

102. Клініко-морфологічна характеристика використання остеотропних композитів для заміщення кісткових дефектів у тварин / С.А. Семеняк, Н.В. Ульянович, М.В. Рубленко та ін. // Міжвід. темат. наук. збірник «Ветеринарна медицина». – Харків. – 2015. – Вип. 100. – С. 157–161.

103. Рубленко М.В. Морфо-рентгенологічна і біохімічна характеристика репаративного остеогенезу за заміщення кісткових дефектів Біомином-ГТ у тварин / М.В. Рубленко, В.Б. Дудка, С.А. Семеняк // Вісник Білоцерків. нац. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2015. – № 1 (118). – С. 98–106.

104. Staton C.A. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis / C.A. Staton, N.J. Brown, C.E. Lewis // Expert Opin. Biol. Ther. – 2003. – Vol. 3. – P. 1105–1120.

105. Extracellular matrix-enriched polymeric scaffolds as a substrate for hepatocyte cultures: in vitro and in vivo studies / B. Zavan, P. Brun, V. Vindigni et al. // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 7038–7045.

106. Richardson D.L. Chemotaxis for human monocytes by fibrinogen-derived peptides / D.L. Richardson, D.S. Pepper, A.B. Kay // Br. J. Haematol. – 1976. – Vol. 32. – P. 507–513.

107. Gross T.J. CD11b/CD18 mediates the neutrophil chemotactic activity of fibrin degradation product D domain / T.J. Gross, K.J. Leavell, M.W. Peterson // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 77. – P. 894–900.

108. Cryptic chemotactic activity of fibronectin for human monocytes resides in the 120-kDa fibroblastic cell-binding fragment / R.A. Clark, N.E. Wikner, D.E. Doherty, D.A. Norris // J. Biol. Chem. – 1988. – Vol. 263. – P. 12115–12123.

109. Thrombin immobilized to extracellular matrix is a potent mitogen for vascular smooth muscle cells: nonenzymatic mode of action / R. Bar-Shavit, M. Benezra, A. Eldor et al. // Cell. Regul. – 1990. – Vol. 1. – P. 453–463.

110. Transforming growth factor type beta induces monocyte chemotaxis and growth factor production / S.M. Wahl, D.A. Hunt, L.M. Wakefield et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 5788–5792.

111. Клініко-рентгенологічна характеристика експериментального застосування фібринового гелю для оптимізації репаративного остеогенезу в кролів / М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць, Е.В. Луговський та ін. // Наук. вісник вет. медицини. – Біла Церква, 2014. – Вип. 14 (114). – С. 130–134.

112. Спосіб одержання аутологічного фібринового гелю для стимуляції регенерації кісткових і м'яких тканин і зниження інтенсивності запальних процесів С.В. Комісаренко, Л.Е. Луговской, М.В. Рубленко та ін. Пат. 100467 UA МПК (2015.01) А61Р 19/00 А61Р 31/00 А61К 35/14 (2015.01) А61К 35/16 (2015.01) Державна служба інтелектуальної власності України. Заявл. 13.02.2015; Опубл. 27.07.2015; Бюл. №14. – 2015 р.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Фактори регуляції кісткової тканини

Регуляторний фактор	Ефект дії
1	2
Соматотропний гормон	Стимулює проліферацію та диференціювання остеобластів і хондроцитів, синтез ІПФР-1 у печінці; регулює утворення ІПФР- зв'язуючих білків, посилює синтез остеобластами колагену I типу, ЛФ, α_1 -протеїну; сприяє трансформації транспортної форми вітаміну D в кальцитріол, тобто посиленню абсорбції кальцію у кишечнику, а фосфатів – у кишечнику і нирках, але не впливає на осифікацію
Гормони щитоподібної залози	Сприяють проліферації остеобластів, стимулюють біосинтез компонентів органічного матриксу. За гіпофункції уповільнюються ріст довгих кісток, формування вторинних центрів осифікації та кісткової мозолі, а за гіперфункції розвивається кісткова дистрофія із посиленням резорбції та схильністю до неоплазій
Паратиреоїдний гормон (ПТГ)	Стимулює формування кісткового матриксу. Пригнічує реабсорбцію фосфатів у канальцях нирок. За періодичного збільшення концентрації ПТГ посилюється формування остеобластів із преостеобластів, а за її постійного підвищення стимулюється активність остеобластів і підсилюється кісткова резорбція. Низька концентрація ПТГ проявляється спочатку стимуляцією активності ЛФ, а потім її гальмуванням, а за високої активності ЛФ інгібується.
Кальцитонін	Інгібує активність остеобластів і кісткову резорбцію, прискорює початок мінералізації кісткової тканини. Хондропротекторна дія: посилює проліферацію хондроцитів і продукцію глікозаміногліканів, дозу залежно знижує активність колагенази і фосфоліпази A_2 .
Паратгормон + кальцитонін + кальцитріол	Регулюють гомеостаз іонів кальцію і опосередковано – фосфатів. Кальцитріол стимулює мінералізацію на рівні транскрипції, посилюючи експресію остеокальцину. ПТГ збільшує вивільнення кальцію із кісток, знижує його екскрецію нирками, стимулює утворення кальцитріолу, у результаті чого підвищується рівень кальцію в сироватці крові. ПТГ активує остеокласти та посилює резорбцію опосередковано через остеобласти, які мають до нього рецептори.

1	2
Статеві гормони	Статеві гормони сприяють осифікації кісток. Резорбцію кісткової тканини естрогени пригнічують шляхом інгібування синтезу остеобластами ІІ-1, -6, ФНО- α , ГМ-КСФ, стимулюють синтез ТФР- β . 17- β -естрадіол активує синтез ІІФР-1 і -2, ТФР- β . Естрогени попереджують резорбційний ефект ПТГ. За дії естрогенів знижується синтез ПТГ, збільшується продукція кальцитоніну, знижується резорбційна дія кальцитріолу. Вони збільшують кількість і розміри остеобластів, стимулюють їх функціональну активність. Естрогени інгібують формування остеокластоподібних клітин, посилюють розпад остеокластів. У репродуктивний період підтримують кістковий баланс, мінеральний гомеостаз, стимулюють кісткоутворення. Андрогени підсилюють проліферацію остеобластів, синтез ними ЛФ, синтез колагену, підсилюють продукцію колагену, СТГ, ІІФР-1 сприяє розвитку і мінералізації епіфізарних зон росту кісток, формування скелету.
Глюкокортикостероїди	ГК стимулюють розпад білків, пригнічують всмоктування Ca^{2+} в кишечнику, знижують реабсорбцію кальцію в ниркових канальцях і тим самим підвищують його екскрецію з сечею. Вони пригнічують проліферацію остеобластів, синтез ними колагену, протеогліканів, неколагенових білків, виділення інтегринів.
Адреналін	Підвищує секрецію лізосомальних гідролаз в результаті дестабілізації лізосомальних мембран; позаклітинна концентрація остеокластних гідролаз, рівновага між їхніми інгібіторами і ферментами змінюється в бік останніх. В результаті порушується структура кісткової тканини в зоні резорбції. Опосередкований вплив адреналіну на метаболізм кісток здійснюється через підвищення екскреції ГК, розвиток ацидозу, посилення вільнорадикальних процесів
Інсулін	Стимулює синтез хряща, кісткового матриксу, сприяє диференціації остеобластів, мінералізації кісткової тканини, не впливає на процеси резорбції. Впливає на кісткові клітини через їх рецептори, а також опосередковано через продукцію ІІФР в печінці. Інсулін справляє анаболічну дію на білковий обмін. За дефіциту інсуліну порушується транспорт кальцію в клітини, підвищується розпад білків.

1	2
Глюкагон	Здійснює стимулюючий вплив на остеогенез опосередковано через кальцитонін, в культурі тканини пригнічує резорбцію кістки. Фізіологічні ефекти глюкагону протилежні ефектам інсуліну
Простагландини	Беруть участь у ремоделюванні кісткової тканини. ПГЕ2 впливає на формування і активність остеокластів, процеси резорбції кісткової тканини. Вплив ПГЕ2 на кісткове формування залежить від концентрації: в концентрації $19 \cdot 10^{-7}$ ммоль/л він підвищує кістковий синтез колагену, за концентрації 10^{-6} ммоль/л уповільнює. ПГЕ, прискорює вихід кальцію з кістки, стимулює вивільнення з кісткової тканини лізосомальних ферментів
ТФР- β , поліпептидні фактори росту із кістки	Стимулюють синтез макромолекул кісткового матриксу
ІЛ-1,ТФР- α , простагландини	Підсилюють резорбцію кістки
ІПФР-1,-2, ТФР- β , фактори росту фіброblastів	Стимуляція диференціювання остеобластів з клітин попередників, посилення кісткоутворення. ІПФР-1 і -2 близькі за структурою і функцією до інсуліну. Основною фізіологічною роллю ІПФР1 (соматомедина С) є ріст скелета і хрящової тканини, резорбцію кістки
ІЛ-1,-6,-11, ФНО- α	Сприяють дозріванню і активації остеокластів, підвищенню кісткової резорбції
ІЛ-4,-10,-13, антагоністи рецептора ІЛ-1 і інтерферону у	Пригнічують дозрівання і активність остеокластів, кісткову резорбцію. Інтерферон у інгібує резорбцію кістки, опосередковану ІЛ-1, ФНП- α , - β
Вітамін С	Необхідний для синтезу колагену, за його дефіциту сповільнюється ріст кісток, загострення переломів
Вітамін А	За його дефіциту гальмується остеогенез і ріст кісток. За надлишку – сповільнюється ріст кісток у довжину (заростання епіфізарних хрящових пластинок)
Ацидоз	Посилюється резорбція кісткової тканини остеокластами

Додаток 2. Анестезіологічне забезпечення остеосинтезу в собак [71]

Переломи кісток у собак та їх оперативне лікування (остеосинтез) супроводжує соматичний тип больової реакції.

Схема 1. Для премедикації та анестезії за 15 хв до ін'єкції основного анестетика внутрішньом'язово вводять ацепромал (0,5 мг/кг) в комбінації з каліпсоветом плюс (8 мг/кг). Безпосередньо перед остеосинтезом вводять внутрішньовенно повільно 5% розчин тіопенату в дозі 5 мг/кг маси тіла, а для подовження анестезії – 2,5 мг/кг.

Схема 2. Для премедикації та анестезії за 15 хв до ін'єкції основного анестетика внутрішньом'язово вводять седацил (2 мг/кг) у комбінації з каліпсоветом плюс (8 мг/кг), а безпосередньо перед оперативним втручанням – внутрішньовенно повільно 5% розчин тіопенату в дозі 5 мг/кг, а для подовження анестезії – 2,5 мг/кг.

Схема 3. Для премедикації за 15 хв до ін'єкції основного анестетика внутрішньом'язово вводять ацепромал у дозі 0,5 мг/кг у комбінації з 0,2% розчином буторфанолу тартрату – 0,6 мг/кг. За 5 хв до оперативного втручання внутрішньовенно вводять каліпсовет плюс у дозі 8 та 2,5 мг/кг за потреби подовження анестезії.

Схеми комбінованої анестезії собак за остеосинтезу на тазових кінцівках

Для всіх схем анестезії премедикація: атропіну сульфат (0,1% розчин в дозі 0,03 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово).

Схема 4. Седация: ксилазин (2 % розчин в дозі 2 мг/кг маси тіла в/м). Після заспокоєння тварини – епідуральна анестезія (поміж L₇–S₁ хребцями) бупівокаїном (0,5 % розчин в дозі 3 мг/кг маси тіла).

Схема 5. Седация: медетомідин (0,1 % розчин в дозі 0,04 мг/кг маси тіла в/м). Після заспокоєння тварини – епідуральна анестезія (поміж L₇–S₁ хребцями) лідокаїном (2 % розчин у дозі 6 мг/кг маси тіла).

Схема б. Седация: медетомідин (0,1 % розчин в дозі 0,04 мг/кг маси тіла в/м). Після заспокоєння тварини – епідуральна анестезія (поміж L₇–S₁ хребцями) бупівокаїном (0,5 % розчин в дозі 3 мг/кг маси тіла).

За остеосинтезу на грудних кінцівках у собак замість епідуральної анестезії застосовують блокаду плечового сплетіння 2% розчином лідокаїну в дозі 6 мг/кг маси тіла.

Застосування кетанову й ацелізину як компонентів анестезіологічного забезпечення у собак

Ацелізін являє собою 20 % розчин ацетилсаліцилової кислоти і належить до групи НПЗП із переважним блокуванням ЦОГ-1. Він чинить протизапальний і антипіретичний, а також помірний анальгезуючий ефекти. Кетанов – 3 % розчин кеторолаку трометаміну, належить до групи НПЗП із переважним блокуванням ЦОГ другого типу (селективний інгібітор ЦОГ-2). Він має значний анальгетичний ефект, а також проявляє помірну протизапальну і жарознижувальну дію.

Доза ацепромазину – 1 мг/кг, кетаміну – 5 мг/кг маси тіла (у вигляді 5 % розчину). Кетаміновий наркоз поєднують із застосуванням кетанова за 20 хв до анестезії у дозі 5–10 мг/кг або ацелізину за 30 хв у дозі 15–30 мг/кг.

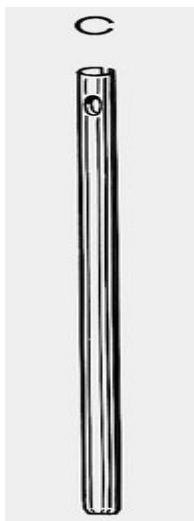
Додаток 3. Засоби для проведення інтрамедулярного остеосинтезу



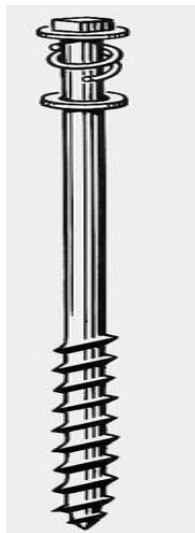
Спиця
Кіршнера



Штифт
Богданова



Штифт Дуброва



Штифт-штопор
Сиваша

Додаток 4. Засоби для проведення екстракортикального остеосинтезу

А. Засоби фіксації кісткових уламків



Гвинт кортикальний



Гвинт спонгіозний



Пластина пряма



Пластина Т-подібна

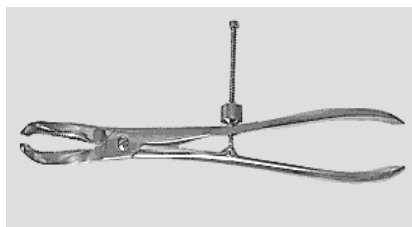


Пластина реконструкційна

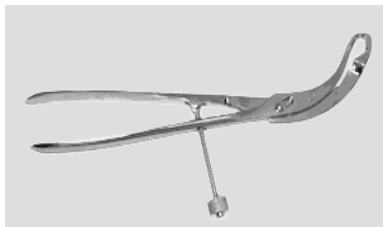


Пластина з обмеженим контактом

Б. Основний інструментарій для виконання екстракортикального остеосинтезу



Щипці кісткові прямі



Щипці кісткові зігнуті



Щипці кісткові



Викрутка



Елеватор кістковий



Направляюча втулка до свердла



Вимірювач довжини гвинтів



Свердло



Мітчик для нарізання
різьби



Ключ для моделювання
пластин

**Додаток 5. Препарати для оптимізації
репаративного остеогенезу**

Препарат	Спосіб застосування	Доза
1	2	3
Ацелізін (протизапальний)	внутрішньом'язово протягом 5-ти діб	30 мг/кг
Транексамова кислота (Тугіна) (зменшення об'єму операційної крововтра- ти)	за 30 хв до остеосинте- зу внутрішньовенно, крапельно	15 мг/кг
Натрію нуклеїнат (імунокорекція)	внутрішньом'язово двічі на добу протягом 10-ти діб	2,5 мл для собак вагою до 20 кг, а тваринам з більшою вагою – по 5,0 мл
Імуном-депо (Імунокоре- кція, донатор NO)	внутрішньом'язово один раз на добу з інте- рвалом 24 години до зняття швів	0,5 мл/10 кг
L-аргінін (5 % розчин) (донатор NO)	внутрішньовенно один раз на добу з інтерва- лом 24 години до зняття швів	300 мг/кг
Тіотриазолін (2,5 % роз- чин) метаболітотропний	внутрішньом'язово двічі на добу протягом 10-ти діб	2,0 мл
Юнікап (комплекс вітамі- нів та макро- і мікроеле- ментів)	1 раз на 3 доби впро- довж 30 діб	1 таблетка на 30 кг маси тіла
Хімотрипсин (протеоліти- чний фермент)	вводити в місце дефекту	0,4 мг сухої речови- ни на 1 см ³ кістко- вого дефекту
Супрадин (полівітамінний та полімінеральний ком- плекс)	внутрішньо протягом 60 діб	по 1 драже на добу
Остим-100 (паста) (синте- тичний гідроксиапатит)	вводити в місце дефекту	у об'ємі достатньо- му для закриття кісткового дефекту

Продовження дод. 5

1	2	3
Біомін-ГТ (гранули), (синтетичний гідроксиапатит + трикальційфосфат)	вносити в місце дефекту	у об'ємі достатньому для закриття кісткового дефекту
Цефалоспорини (цефтріакосон, цефазолін) антибіотик	внутрішньом'язово двічі на добу 5–7 діб	25 мг/кг
Лінкоміцин (антибіотик)	внутрішньом'язово двічі на добу 5–7 діб	10–20 мг/кг на добу
Тейкопланін (таргоцид) (антибіотик)	один раз на добу внутрішньовенно, внутрішньом'язово	перше введення 6 мг/кг, наступні 3 мг/кг 3 дні підряд. За необхідності продовжити курс, з 4-ї доби дозу зменшити в 2 рази

**Додаток 6. Кісткові імплантати
з біоактивної кераміки «Біомін» виробництва
Центра науково-технічних послуг «Рapid» (м. Київ)**



Додаток 7. Маркери кісткового метаболізму у собак із переломами стегнової кістки

Термін дослідження	ЛФ, од/л	КЛФ, од/л	ТрКФ нмоль/ (с•л)	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Mg, ммоль/л
Клінічно здорові n=33	41,0±1,74	21,8±0,89	26,6±0,73	2,5±0,05	1,2±0,05	0,78±0,012
До операції n=21	53,5±2,10	25,3±0,90	22,8±0,67	2,6±0,03	1,2±0,06	0,82±0,024
3-я доба	<u>63,8±4,27</u> 78,1±4,11 ⁺	<u>27,7±0,93</u> 47,9±2,01 ⁺⁺⁺	<u>20,4±0,85</u> 20,1±1,14	<u>2,7±0,04</u> 2,7±0,15	<u>1,5±0,07</u> 1,7±0,05	<u>0,87±0,031</u> 0,88±0,052
7-ма доба	<u>49,9±2,70</u> 67,5±4,92 ⁺⁺	<u>31,2±1,01</u> 37,2±2,73	<u>31,4±1,08</u> 29,8±1,32	<u>2,6±0,04</u> 2,7±0,14	<u>1,4±0,04</u> 1,5±0,11	<u>0,86±0,021</u> 0,76±0,032 ⁺
14-та доба	<u>42,7±1,96</u> 52,3±5,81	<u>34,5±1,11</u> 32,4±2,91	<u>28,4±1,30</u> 23,7±1,21 ⁺	<u>2,7±0,03</u> 2,6±0,13	<u>1,4±0,04</u> 1,5±0,12	<u>0,81±0,021</u> 0,76±0,023
30-та доба	<u>39,6±2,24</u> 45,4±5,24	<u>26,3±1,17</u> 24,6±1,52	<u>32,8±1,26</u> 30,0±1,68	<u>2,5±0,03</u> 2,4±0,09	<u>1,4±0,02</u> 1,3±0,09	<u>0,77±0,032</u> 0,78±0,031
60-та доба	<u>37,7±2,21</u> 45,7±6,32	<u>22,5±0,91</u> 23,9±1,71	<u>31,5±1,66</u> 40,3±1,48 ⁺⁺	<u>2,4±0,04</u> 2,5±0,10	<u>1,4±0,03</u> 1,3±0,12	<u>0,74±0,021</u> 0,79±0,047

Примітки: 1) чисельник (n=7) – дослідна (Біомін-ГТ), знаменник (n=7) – контрольна групи;
2) значення p: + – <0,05; ++ – <0,01; решта – >0,05.

Додаток 8. Маркери кісткового метаболізму у собак за переломів кісток передпліччя

Термін дослідження	ЛФ, од/л	КЛФ, од/л	ТрКФ нмоль/(с•л)	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Mg, ммоль/л
Клінічно здорові n=33	41,0±1,74	21,8±0,89	26,6±0,73	2,5±0,05	1,2±0,05	0,78±0,011
До операції n=12	55,4±3,22	29,6±2,45	21,3±1,19	2,3±0,02	1,1±0,03	0,82±0,013
3-тя доба	<u>63,2±4,18</u> 65,2±5,56	<u>31,4±2,95</u> 24,7±3,71	<u>21,4±1,64</u> 27,6±2,19	<u>2,4±0,04</u> 2,4±0,07	<u>1,4±0,03</u> 1,4±0,06	<u>0,87±0,044</u> 0,86±0,021
7-ма доба	<u>49,1±5,93</u> 60,4±4,08	<u>26,2±2,72</u> 35,0±2,59 ⁺	<u>22,3±2,72</u> 24,8±1,66	<u>2,3±0,07</u> 2,6±0,04 ⁺⁺	<u>1,2±0,09</u> 1,3±0,04	<u>0,84±0,024</u> 0,82±0,033
14-та доба	<u>44,4±4,55</u> 51,4±4,31	<u>23,2±2,61</u> 23,6±2,35	<u>27,3±2,34</u> 20,3±1,35 ⁺	<u>2,4±0,08</u> 2,4±0,07	<u>1,2±0,06</u> 1,2±0,05	<u>0,81±0,021</u> 0,89±0,021 ⁺
30-та доба	<u>42,8±5,34</u> 50,6±5,16	<u>22,5±2,25</u> 29,4±1,86	<u>28,4±1,80</u> 32,8±2,62	<u>2,2±0,13</u> 2,4±0,04	<u>1,2±0,05</u> 1,2±0,03	<u>0,77±0,033</u> 0,81±0,024
60-та доба	<u>41,3±5,02</u> 43,3±5,25	<u>21,3±3,21</u> 24,2±3,64	<u>30,8±2,38</u> 29,6±2,39	<u>2,3±0,09</u> 2,3±0,09	<u>1,0±0,06</u> 1,1±0,05	<u>0,76±0,031</u> 0,81±0,034

Примітки: 1) чисельник (n=7) – дослідна (Біомін-ГТ), знаменник (n=5) – контрольна групи;
2) значення P: + – <0,05; ++ – <0,01; решта – >0,05.

Науково-практичне видання

**Використання композитних матеріалів
за переломів трубчастих кісток у тварин**

Науково-методичний посібник

Рубленко Михайло Васильович
Андрієць Володимир Григорович
Семеняк Сергій Анатолійович
Ульянчич Наталія Володимирівна
Луговський Едуард Віталійович
Платонова Тетяна Миколаївна
Чернишенко Тамара Мартинівна

*Редактор О.О. Грушко
Комп'ютерне верстання: С.І. Сидоренко*