

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ГЕНЕТИКИ,  
БИОТЕХНОЛОГИИ И ИНЖЕНЕРИИ ИМЕНИ Н.И. ВАВИЛОВА

*На правах рукописи*

**Артемьев Дмитрий Алексеевич**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ  
РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ МЕЛКИХ  
НЕПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и  
токсикология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

**Научный консультант:**

доктор ветеринарных наук,  
доцент **Козлов С.В.**

Саратов - 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
I. ВВЕДЕНИЕ	5
II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
2.1. Анатомо-физиологические аспекты костной ткани животных	15
2.1.1. Развитие и рост кости	16
2.1.2. Роль костей в поддержании гомеостаза кальция	19
2.1.3. Кровоснабжение костей	20
2.1.4. Биомеханические свойства кости	22
2.2. Диагностика и принципы лечения переломов	25
2.3. Консолидация. Замедленная консолидация и несращение	32
2.3.1. Классическое заживление перелома	32
2.3.2. Первичное заживление кости	35
2.3.3. Скорость заживления переломов	36
2.3.4. Замедленная консолидация и несращение	37
2.4. Трансплантация костной ткани	41
2.5. Лечение острых и хронических инфекций кости	48
2.6. Реабилитация в ветеринарной травматологии и ортопедии	57
III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1. Методология, материал и методы исследования	68
3.2. Результаты исследований и их анализ	80
3.3. Технология получения остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантатов	82
3.4. Общетоксические и антибактериальные свойства остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантатов	84
3.5. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантов	105
3.5.1. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокомпозиционного материала на лабораторных животных (кролики)	105
3.5.1.1. Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокомпозиционного материала у лабораторных животных (кролики)	105
3.5.1.2. Рентгенографический контроль костной ткани у лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного материала	114

3.5.2.	Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов на лабораторных животных (кролики)	118
3.5.2.1.	Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов у лабораторных животных (кролики)	118
3.5.2.2.	Рентгенографический контроль костной ткани у лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов	123
3.5.3.	Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного материала на целевых животных (собаки)	127
3.5.3.1	Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного материала у целевых животных (собаки)	127
3.5.3.2.	Рентгенографический контроль костной ткани у целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокomпозиционного материала	132
3.5.3.3.	Гистологические изменения костного биопсийного материала при использовании остеопластического биокomпозиционного материала у целевых животных (собаки)	135
3.5.3.4.	Цитокиновый профиль сыворотки крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокomпозиционного материала	141
3.5.4.	Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов на целевых животных (собаки)	148
3.5.4.1.	Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов у целевых животных (собаки)	148
3.5.4.2.	Рентгенографический контроль костной ткани у целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов	153
3.5.4.3.	Гистологические изменения костного биопсийного материала при использовании остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов у целевых животных (собаки)	156
3.5.4.4.	Цитокиновый профиль сыворотки крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов	162

3.6.	Анализ результатов специфической остеорепаративной активности разработанного остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантов на целевых животных	168
3.7.	Терапевтическая остеорепаративная эффективность остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантов к клинической практике	172
3.8.	Травматологические устройства оптимизации остеосинтеза: костодержатель, распатор и ортопедический дистрактор для животных	213
3.9.	Нейромышечная реабилитация мелких непродуктивных животных	227
IV.	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	233
V.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	240
VI.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	250
VII.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	252
VIII.	ПРИЛОЖЕНИЯ	302

## **I. ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Ветеринарная травматология и ортопедия как неотъемлемая часть общей патологии необходимы для формирования теоретических и практических основ лечения и профилактики болезней костного аппарата животных (Ю.А. Ватников, 2004; В.В. Анников, 2016; В.А. Елифанов, 2021).

Организация локомоторного аппарата является отражением онтогенеза в зависимости от условий питания, физических нагрузок, травматизма, генетических и инфекционных заболеваний в нео- и постнатальный периоды, и в этой связи системный алгоритм в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации пациентов травматологического и ортопедического профиля позволит замедлить, остановить или полностью восстановить качество их жизни (Р. Денни Хемиш, 2007; М.Т. Gillespie, 2007; Чарльз Э. ДеКамп, 2022).

Кроме всего прочего, перспективы развития ветеринарной травматологии и ортопедии, в настоящее время, связаны с созданием силового оборудования, травматологического инструментария, расходных материалов для проведения и ускорения оперативных вмешательств, способствующих снижению ятрогенного воздействия, созданию трансплантационных материалов, замещающих костную ткань или покрытий для имплантатов, оказывающих стимуляционную активность на костную структуру, а также для протезирования утраченных или необратимо повреждённых частей тела организма, реабилитацией.

Ретроспективный анализ литературных источников показывает, что среди патологий травматологического и ортопедического профиля встречаются: переломы костей, формирование ложного сустава, артроз, остеохондроз, остеопороз, остеолиз костей, деформация костной структуры, острые и хронические инфекции кости, контрактура суставов, приводящие к дегенеративно-дистрофическим нарушениям и, как следствие, инвалидизации (Ф.В. Шакирова, 2011; А.В. Смирнов, 2014; Д.С. Ульянов, 2016).

В связи с вышесказанным анализ структурно-функциональной закономерности формирования костного аппарата, а также поиск путей оптимизации лечебно-терапевтических мероприятий травматологических и ортопедических патологий и реабилитации представляется назревшим на фоне общего понимания обеспечения качества жизни животных.

На сегодняшний день отсутствуют данные, способные объективно оценить функционирование костных трансплантатов и покрытий на импланты для остеосинтеза, так как известны лишь одиночные исследования на экспериментальных животных, в том числе собаках и кошках (В.В. Бочкарев, 2015; Н.А. Кононович, 2018; А.А. Денисова 2021). Биоконпозиты на основе гидроксиапатита и фосфата кальция являются наиболее востребованными в качестве внедряемых материалов, а предлагаемые материалы адаптированы для человека (О.А. Малахов, 2002; Г.Н. Берченко, 2010; Ш.М. Ахмедов, 2015; В.А. Конев, 2021). В связи с этим они не способствуют, в большинстве случаев, разрешению аналогичных задач в ветеринарной травматологии и ортопедии.

Одновременно с этим, необходимы исследования по оптимизации репаративного остеогенеза посредством модификации биоконпозитов и покрытий для имплантов, повышающие остеоондуктивные, остеоиндуктивные, антибактериальные и регенераторные свойства, создание травматологического инструментария для препарирования и мобилизации тканей, дистракции и фиксации костных отломков, а также способов нейромышечной реабилитации (L.C. Burstiner, 2010; В.Ф. Лысов, 2012; Г.А. Оноприенко, 2017; В.А. Епифанов, 2021).

Разрешение данных задач, систематизация и оценка экспериментально-клинического материала определяют данную работу, по нашему мнению, актуальной для морфологии, фармакологии и ветеринарной хирургии.

## Степень разработанности темы

Фундаментальные исследования по изучению этиологии и патогенеза классического заживления перелома, а также методов диагностики и остеосинтеза у животных были осуществлены рядом зарубежных и отечественных ученых.

Универсальная классификация переломов АО/ASIF и AOVET сформировали базовые принципы лечения переломов, основанных на точной репозиции отломков, максимальном понижении ятрогенного воздействия, сохранении кровоснабжения отломков и окружающих тканей, формировании относительной и абсолютной стабильности и последующей реабилитации (P. Matter, 1975; G.A. Noser, 1977; D. Lindsey, 1980; J. Mast, 1989; S. Weller, 1991; M. Maller, 1991; R.M. McLaughlin, 1992; R.H. Palmer, 1993; S.A. Martinez, 1997; M.G. Ness, 2009; T. Nicetto, 2013).

Помимо базовых принципов лечения переломов, предложенными АО/ASIF и AOVET, учеными и практикующими врачами активно обсуждаются и внедряются костные трансплантаты, стараясь оптимизировать репаративный остеогенез трубчатых костей (J.D. Vacher, 1980; T.N. Bebchuk, 2000; T.J. Blokhuis, 2011; G.R. Ragetly, 2011; А.Э. Изосимова, 2016; Н.А. Кононович, 2019; В.А. Конев, 2021).

Несмотря на многолетнюю практику, на сегодняшний день не удалось создать эффективные ветеринарные биокомпозиционные остеопластические материалы и покрытия для имплантов, обладающие остеоиндуктивными, остеокондуктивными, антибактериальными и регенераторными свойствами (K. Hing, 2005; S.C. Hodge, 2011; P. Hernigou, 2012; Д.А. Коробейникова, 2019; В.И. Апанасевич, 2020).

Анализ имеющейся информации по ветеринарной реабилитологии характеризует разработки систем реабилитации животных с широким диапазоном мануального и инструментального приложения (С. Bassett, 1972; Д.С. Ульянов, 2016; В. Vockstahler, 2017). На сегодняшний момент, способы нейромышечной реабилитации для профилактирования, поддержки или восстановления первичных и вторичных заболеваний опорно-двигательного аппарата у мелких непродуктивных животных остаются не разрешенными (В.В. Александров, 2013; Лоренц Майкл Д., 2015; П.А. Берест, 2019).

**Цель исследования.** Оптимизация организации репаративного остеогенеза при диафизарных переломах, замедленной консолидации, формировании ложных суставов и наличия несращения у мелких непродуктивных животных.

Для достижения данной цели были определены следующие **задачи**:

1. Разработать биоматериал для ускорения консолидации диафизарных переломов, замедленной консолидации, формировании ложных суставов и наличия несращения у мелких непродуктивных животных.

2. Произвести доклиническую и клиническую оценку разработанного биоматериала.

3. Дать оценку гематологического, рентгенологического и гистологического исследования индуцированного остеосинтеза разработанным биоматериалом у целевых животных.

4. Дать оценку репаративным процессам на основе анализа отдельных цитокинов крови целевых животных при использовании разработанного биоматериала.

5. Разработать остеопластическое биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации диафизарных переломов, замедленной консолидации, ложных суставов и несращения у мелких непродуктивных животных.

6. Произвести доклиническую и клиническую оценку разработанного остеопластического биокомпозиционного покрытия.

7. Дать оценку гематологического, рентгенологического и гистологического исследования индуцированного остеосинтеза имплантатами с разработанным биокомпозиционным покрытием у целевых животных.

8. Дать оценку репаративным процессам на основе анализа отдельных цитокинов крови целевых животных при использовании имплантов с разработанным биокомпозиционным покрытием.

9. Разработать травматолого-ортопедические инструменты, способные минимизировать хирургическое вмешательство и затрачиваемое время на проведение процедур и манипуляций.

10. Разработать способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных.

### **Объект исследования**

Объектом экспериментальных исследований являлись клинически здоровые кролики, белые инбредные мыши, собаки. Объектом клинических исследований являлись кошки и собаки.

### **Предмет исследования**

Предметом исследования являлся гомеостаз организма животных, физико-химические и биофармацевтические свойства разработанных материалов, их терапевтическая эффективность при травматолого-ортопедических патологиях у мелких непродуктивных животных, кровь лабораторных и экспериментальных животных, клинические, биохимические, рентгенологические, гистологические, биомеханические, иммунологические исследования.

### **Научная новизна**

1. Впервые предложен оригинальный остеопластический биоконпозиционный материал для ускорения консолидации переломов животных (Патент № 2805654).

2. Впервые предложено оригинальное остеокондуктивное и остеоиндуктивное биоконпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных (Патент №2817049).

3. Доказано, отсутствие токсического действия разработанного биоматериала и покрытия для имплантов на лабораторных и целевых животных.

4. Доказаны антимикробные свойства разработанного биоматериала и покрытия для имплантов.

5. Впервые разработан способ оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных с применением биоконпозиционного материала (Патент № 2816808).

6. Впервые разработан способ прагматизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных с применением остеокондуктивного и остеоиндуктивного биоконпозиционного покрытия для имплантов (Патент № 2816809).

7. Разработан травматолого-ортопедический инструментарий для оптимизации остеосинтеза: ветеринарный костодержатель (Патент № 2800019), хирургический распатор для животных (Патент № 2784814) и ортопедический дистрактор для животных (Патент № 2779002).

8. Разработан способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных (Патент № 2820160).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Благодаря экспериментальным исследованиям, проведенных с применением широкого диапазона современных методов, определены ортопедические признаки и параметры структурной организации костной ткани, считающиеся фундаментальными при клинико-морфологической диагностике их состояния, а также оказания травматологической и ортопедической помощи.

Определены системные параметры прагматизации репаративного остеогенеза посредством применения биокомпозиционного материала и покрытия для имплантов, обладающие остеокондуктивными, остеоиндуктивными, антибактериальными, регенераторными, а также биоинтеграционными свойствами. Расширена информация по морфологическим, гематологическим, биохимическим, рентгенологическим, гистологическим параметрам и цитокиновому профилю физиологического и оптимизированного процесса репаративного остеогенеза.

В хирургическую практику ветеринарных врачей предложен:

- биокомпозиционный остеопластический материал и биокомпозиционное остеопластическое покрытие для имплантов, оказывающие ускорение консолидации при диафизарных переломах, замедленном сращении, формировании ложных суставов;

- травматологический инструментарий (распатор, костодержатель, дистрактор), способствующий снижению ятрогенного воздействия и минимизированию времени на проведение хирургических мероприятий;

- способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных, способствующий стабилизации и увеличению мышечного каркаса благодаря электростимуляции низкочастотными импульсными переменными токами.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на профильных кафедрах ФГБОУ ВО Российского государственного аграрного университета - МСХА имени К. А. Тимирязева, ФГБОУ ВО Волгоградского государственного аграрного университета, ФГБОУ ВО Мичуринского государственного аграрного университета, ФГБОУ ВО Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, ФГБОУ ВО Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова.

Биокомпозиционный остеопластический материал и покрытие для имплантов адаптированы и внедрены в производственный и лечебный процесс в УНТЦ «Ветеринарный госпиталь» (г. Саратов), ветеринарной клинике «DoctorVet» (г. Саратов), ООО «Энгельсская ветеринарная клиника» (г. Энгельс), ветеринарной клинике «Белый лис» (г. Санкт-Петербург), ветеринарной клинике «Байга» (г. Саратов), Саратовском ветеринарном исследовательском центре (г. Саратов), ветеринарной клинике «МАРГОША ВЕТ» (г. Саратов), ветеринарной клинике «VitaVet» (г. Саратов).

### **Связь исследования с научной программой**

Диссертационная работа выполнена в контексте научно-исследовательской работы согласно плану НИР ФГБОУ ВО Вавиловский университет, а также программе развития университета на 2021–2030 годы в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

### **Методология и методы исследований**

Методологической базой осуществленных научных исследований явились работы Ю.А. Ватникова (2004), В.В. Анникова (2006), И.Б. Самошкина (2008), Н.А. Слесаренко (2008), Ф.В. Шакировой (2011), Н.В. Сахно (2012), А.В. Красникова (2017), А.А. Стекольниковой (2019), Е.М. Марьина (2020).

В процессе научно-исследовательской деятельности освоили и использовали методы научного поиска, анализа, сравнения, обобщения. С помощью современных диагностических методов определяли имеющиеся патологические проявления заболеваний, а также осуществляли оценку деятельности разработанных материалов, инструментов и реабилитационных мероприятий. Благодаря данным диагностики определили параметры структурной и функциональной организации репаративного остеогенеза трубчатых костей мелких непродуктивных животных.

Для выполнения поставленных задач применен комплекс высокотехнологичного оборудования научного подразделения ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинико-морфологическая оценка остеорепаративных процессов при применении остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантов у мелких непродуктивных животных.
2. Динамический профиль цитокинов сыворотки крови при применении остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантов у мелких непродуктивных животных.
3. Способ оптимизации репаративного остеогенеза биокomпозиционным остеопластическим материалом при проведении остеосинтеза.
4. Способ прагматизации репаративного остеогенеза биокomпозиционным остеопластическим покрытием для имплантов при проведении комбинированного или интрамедуллярного остеосинтеза.
5. Травматологический инструментарий, снижающий ятрогенное воздействие хирурга, направленный на атравматичность анатомического доступа, distraction, компрессию, репозицию и временную фиксацию отломков.
6. Способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных.

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность проведенных исследований определена существенным объемом обработанного материала с применением высокоинформативных методов

исследования в лабораторных и производственных условиях на сертифицированном оборудовании с последующей статистической обработкой.

Значимые результаты и материалы диссертационной работы апробированы на: Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2022); Международной научно-практической конференции «От модернизации к опережающему развитию: обеспечение конкурентоспособности и научного лидерства АПК. Актуальные проблемы ветеринарной медицины» (Екатеринбург, 2022); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий» (Саратов, 2024); XVIII международном конкурсе научно - исследовательских работ «Технологические инновации и научные открытия» (Уфа, 2024); Международной научно-практической конференции (Дагестан, 2024).

**Личный вклад соискателя.** В работе представлены данные по исследованиям, проведенным в период с 2020 по 2024 годы. В ходе работы разработан остеопластический биоконпозиционный материал, а также остеокондуктивное и остеоиндуктивное биоконпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных. Проведена их сравнительная терапевтическая эффективность. Разработан травматолого-ортопедический инструментарий для оптимизации остеосинтеза, а также способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных. Основная часть клинко-экспериментальных работ, а также систематизация и анализ полученных результатов, выполнены автором лично.

**Публикации.** По результатам диссертационной работы опубликована 51 научная работа, из них 14 – в научных журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Получены 8 патентов РФ на изобретение. Общий объем публикаций составляет 29,18 п.л., из них 24,8 п.л. принадлежат лично соискателю.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа представлена на 330 страницах стандартного компьютерного текста, включающая в себя введение,

основную часть, заключение. Данная работа содержит 48 таблиц, 97 рисунков и 29 приложений. Список использованной литературы включает в себя 464 источников, из которых 183 отечественных и 281 иностранных авторов.

## II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1. Анатомо-физиологические аспекты костной ткани животных

Кость является живым твердым органом с определенными свойствами, где первостепенными определяются функции формирования опорно-двигательной системы, благодаря связочно-сухожильному аппарату и мышечной ткани, а также протекции внутренних органов организма. Объединение всех костей, хрящевой структуры и укрепляющих их связочного аппарата называется скелетом (А.И. Акаевский, 1984; Дж. С. Бойд, 1998; Ю.И. Денисов-Никольский, 2003; Р. Денни Хемиш, 2007; Е. Болдырева, 2014).

Скелет характеризуется резервуаром костного мозга, где осуществляется гемопоэз — процесс создания новых клеток крови взамен погибающих и отмирающих, а также принимает участие в обмене кальция в организме (К.Д. Жоглев, 2003; А.Ф. Климов, 2011; Т.О. Маккракен, 2015).

Как и любая ткань, кость состоит из клеточной структуры, включающей в себя остеобласты, остеокласты и остеоциты. Клетки, характеризующиеся мезенхимным происхождением, регулируют синтез, а также минерализацию основного вещества с дальнейшей резорбцией костной структуры, называются остеобластами. В процессе жизнедеятельности остеобласты переходят в остеоциты. Клетки, вовлеченные в процесс трансформации и резорбции костной ткани, происходящие из клеток моноцитарно-макрофагальной системы, являются остеокластами (Ю.М. Ирьянов, 2007; А.В. Смирнов, 2014; А.В. Смирнов, 2015; И.В. Зирук, 2022).

Самыми молодыми клетками костной ткани являются остеобласты, которые синтезируют межклеточное вещество — матрикс. По мере накопления межклеточного вещества остеобласты замуровываются в нём и становятся остеоцитами (S.P. Arnoczky, 1990; И.В. Хрусталева, 1994; К. Matsuo, 2008; Б. Фольмерхаус, 2014).

Остеобласты с остеоцитами поддерживают сцепление между близко расположенными клетками через каналы, благодаря формированию

компактного вещества. Данные клетки регулируют процесс гомеостаза кальция в крови, из-за способности мобилизации кальция с краев лакун без значительной травматизации костных структур (L.F. Bonewald, 1999; M.L. Knothe Tate, 2004; M.T. Gillespie, 2007; A.B. Смирнов, 2015; И.В. Зирук, 2022).

### **2.1.1. Развитие и рост кости**

Практически каждая кость осевого и периферического скелета изначально развивается как «хрящ», исключением являются определенные плоские кости черепа, превращающиеся благодаря эндохондральной оссификации в «кость» (L.F. Bonewald, 2002; Р. Денни Хемиш, 2007; В. Clarke, 2008).

В первую очередь, это начинается в эмбриональном периоде в процессе формирования первичных центров оссификации в диафизах, а позже уже во вторичных центрах – в эпифизах (E.D. De Margerie, 2004; E.F. Eriksen, 2007).

Согласно рентгенограммам конечностей пациентов месячного возраста определено, что процесс окостенения не завершен при рождении и характеризуется наличием существенного пространства между костями с закругленными окончаниями по причине неполной оссификацией хрящей (Р. Денни Хемиш, 2007; M.P. Yavropoulou, 2008).

Ближе к 5-ти месячному возрасту значительная часть хрящей преобразуется в кость и только внутри зоны роста, а также в дистальных участках суставных хрящей сохраняется процесс эндохондрального окостенения. Данный возраст характерен тем, что несущие суставные хрящи каждого конца эпифизов отделены физисами от метафизов, что характерно для каждой трубчатой кости (T.J. Martin, 2009).

Самой удлиненной частью кости, сформированной между метафизами, является диафиз. Наружная поверхность кортикалов на всем протяжении кости за исключением расположения суставного хряща или мест фиксации сухожилий, покрыта надкостницей, а внутренняя поверхность эндоостом. Эволюционно, процесс роста костей происходит в двух плоскостях, направленных на увеличение

диаметров диафизов, а также диафизарной зоны и объема эпифизов. Данный процесс характеризуется эндохондральной оссификацией внутри ростковой зоны костей и внутренних слоях суставного хряща (Bonewald, 1999; M.T. Gillespie, 2007).

Гистологическая структура костной ткани подразделяется на несколько зон. Зона покоя прилегает вплотную к эпифизу. Здесь находятся хондроциты, расположенные пучками, с межклеточным веществом. Следующая зона – зона пролиферации, которая характеризуется процессом митоза в хондроцитах. Данные клетки образуют колонки, располагающиеся одной линией вдоль продольной оси кости, где осуществляется аккумуляция гликогена. Последующий процесс гипоксии происходит из-за отстранения клеток от питающей эпифизарной артерии, при этом колонки увеличиваются в размере переходя в зону гипертрофии (Bonewald, 1999; M.T. Gillespie, 2007).

Дистальный отдел гипертрофии характеризуется минерализацией межклеточного вещества, что создает барьер для диффузии питательных веществ для хондроцитов от эпифиза. Гипоксия способствует гибели хондроцитов. Следующая зона характеризуется васкуляризацией кровеносных сосудов от центральной и периферических (метафизарных) артерий, вовлекающихся в поперечную балку с погибшими хондроцитами. Данный процесс не характерен для продольных балок из-за формирования ими костяка с образованием сети внутренних трабекул (R.W. Bucholz, 2002; M.P. Yavropoulou, 2008; A.B. Смирнов, 2014; И.В. Зирук, 2022).

Остеопрогениторные клетки развиваются вместе с капиллярной сетью. Несколько продольных пластинок секвестрируются под действием остеокластов. Сверху балок остеобласты формируют ячейки остеоида, что приводит к образованию первичных трабекул, имеющие ячеистый формат. Синергизм отложения и секвестрации клеточных элементов определяет процесс «моделирования» движения трабекул друг другу навстречу (А.В. Смирнов, 2015; С.К. Перис, 2020).

Слияние первичных трабекул образует вторичные, а далее и третичные трабекулы, что формирует трабекулярную структуру в интраметафизарной и

эпифизарной области кости. Формирование трабекул ведет к образованию компактного вещества, определяющего основу диафиза. Единичные клетки, попадающие в компактное вещество, преобразуются в остециты с оперативным образованием связей между близко расположенными клетками посредством канальцев. Аналогичный алгоритм происходит в эпифизах благодаря пролиферации хондроцитов в толщу суставного хряща, в связи с этим происходит васкуляризация от эпифизарной артерии в область гипертрофии и расположения трабекул под моделирование (А.В. Смирнов, 2014; А.В. Смирнов, 2015; Э.А. Надыров, 2021).

На сегодняшний день, процессы, формирующие активность хондроцитов, кальцификацию, образование трабекул с моделированием, уже выяснены, в них входят биохимические и биомеханические факторы (М.Р. Yavropoulou, 2008; В.Ф. Лысов, 2012).

Соматотропин (гормон роста) влияет на синтез инсулиноподобного фактора 1, способность активизации зоны роста кости. Тестостерон и эстроген снижают пролиферацию хондроцитов и рост костной структуры. Витамин D с его метаболитом 1,25-дигидроксиголекальциферолом определяют алгоритм минерализации межклеточного вещества сустава (М.Р. Yavropoulou, 2008; В.Ф. Лысов, 2012).

Биомеханика формирования костной структуры выражается законом Вольфа: «кость здорового человека или животного адаптируется к нагрузкам, которым подвергается». Это значит, что количество и направление трабекул, положение эпифизов, диафиза и апофизов адаптируются к подвергающимся воздействиям. Сформированная кость подвергается процессу «перестройки», постоянной работы последовательной резорбции и формирования костей «постоянное обновление» (Е. Seeman, 2006; Р. Денни Хемиш, 2007; В.Ф. Лысов, 2012).

Тем самым, скелет выполняет ряд функций: участвует в процессе гомеостаза кальция; регулирования своей структуры в соответствии с законом Вольфа; регенерации повреждений и микротрещин. Множество факторов, влияющих на

скорость данных процессов, в первую очередь зависят от возрастного контингента животного, а также заполнения остеонами безостеональной части компактного вещества согласно работе режущих конусов (E. Seeman, 2006; Р. Денни Хемиш, 2007).

В начале конуса располагаются остеокласты, которые «пробуравливают» отверстие диаметром 110-210 мкм. Сзади остеокластов скапливаются остеобласты по окружности зарождающейся кости. Образовавшийся туннель сформирован коническими ярусами кости с Гаверсовым каналом (остеон) в центре, где располагаются нервы и кровеносные сосуды. Множество Гаверсовых каналов идут вдоль продольной оси кости и стыкуются с каналами Вулкманна (поперечные каналы). Данный процесс непрерывен – старые остеоны заменяются новыми (В.А. Rahn, 1982; S.L. Teitelbaum, 2007).

### **2.1.2. Роль костей в поддержании гомеостаза кальция**

Роль костей в поддержании гомеостаза кальция невелика в сравнении с почками, тонким и толстым отделом кишечника. В разные временные периоды организма зависимость в кальции повышается, например, в период лактации. Благодаря тонкому слою неминерализованного коллагена, расположенного между поверхностями многих костей и слоев остеобластов, остеокласты, ответственные за резорбцию, не имеют контакта с костью и не могут активировать процесс (В.М. Боголюбов, 1999; D.J. Hadjidakis, 2006).

В случае понижения уровня кальция в сыворотке крови содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) повышается, рецепторы для этого гормона располагаются на остеобластах. Благодаря воздействию ПТГ на остеобласты происходит преобразование их формы, а также возможность освобождения коллагеназы, которая инактивирует коллагеновый слой, оголяя поверхность кости. Плазматическая мембрана остеокласта соприкасаясь с костью ворсинчатой каемкой приводит к увеличению зоны контакта. При этом ионы водорода выталкиваются из клетки через каемку и понижается рН окружающей среды, в

свою очередь это способствует лизису минерального содержимого межклеточного вещества. Данный процесс определяет возможность всасывания ионов кальция и их доставку в тканевую жидкость, а далее и в кровеносную систему (J.E.E. Houlton, 1992; Ю.А. Ватников, 2004).

Через ворсинчатую каемку транспортируются ферменты лизосом, они уменьшают концентрацию органических компонентов межклеточного вещества и способствуют облегчению рассасывания минеральных солей. Дефекты костного вещества, разрушенного в результате деятельности сплошного слоя остеокластов, получили название гаушиповых лакун (S. Perren, 1981; Ю.И. Денисов-Никольский, 2003).

### **2.1.3. Кровоснабжение костей**

Кровоснабжение сформированных костей происходит благодаря афферентным, эфферентным и промежуточным сосудам (Я.Р. Дубров, 1971; Н.В. Зеленовский, 2009).

Афферентные сосуды включают в себя главные питающие артерии, метафизарные артерии и сосуды надкостницы (Я.Р. Дубров, 1971; Ю.А. Ватников, 2004).

Главная питающая артерия внедряется сквозь поверхностный слой кости и подразделяется на восходящую и нисходящую медуллярные артерии с множеством маленьких ответвлений. Кровь поступает к поверхности эндооста здорового диафиза (И.Ф. Болаташвилли, 1985; Ю.М. Ирьянов, 2007).

Многочисленные метафизарные артерии окружают метафизы дистального и проксимального концов кости и далее распространяются по всей поверхности кости. Они создают анастомозы с медуллярными сосудами (Г.И. Лаврищева, 1985; Р. Латорре, 2019).

Сосуды надкостницы рудиментированы, кроме мест фиксирования фасций и сухожилий. Данные места прикрепления анастомозируются с сосудами медуллярных артерий. Они обеспечивают кровью от 1/4 до 1/3 внешней части

компактного слоя кости, лежащего под ней (Г.И. Лаврищева, 1985; S.P. Fritton, 2009).

Сосудистая система периоста не снабжает компактный слой, где нет мягких тканей, даже несмотря на анастомозы, при этом сосуды надкостницы компенсировать данную работу не могут. В данных случаях метафизарные сосуды снабжают компактный слой диафиза больше, чем сосуды надкостницы (S.E. Weisbrode, 1995; К.М. Мортелларо, 2017).

Эфферентные сосуды являются сосудами метафизарной и периостальной венозной системы, отходящими из метафизарной зоны и компактного слоя. Медуллярные артерии транспортируют кровь к периостальным сосудам, но кровь из компактного слоя, синергирующая с костным мозгом, выводится с помощью медуллярной вены (И.Б. Самошкин, 1996; Н.А. Слесаренко, 2006).

Мозговые полости сообщаются с системой синусоидов, взаимодействующих с питающей веной. Промежуточные сосуды объединяют афферентные и эфферентные сосуды. Слияние сосудов между трабекулами осуществляется в губчатом веществе (M. Streeter, 2011; S.D. Stout, 2011).

Стоит сказать, что имеются различия в структуре кровоснабжения сформировавшейся и несформировавшейся кости. Эпифизы с метафизами обогащаются кровью отдельно до того, как сосуды не пересекут эпифизарную пластинку.

Участок эпифиза без суставного хряща пронизан сетью капилляров, попадающих в кость через края суставного хряща, однако метафиз обогащается кровью через сосуды, проникающие по периферии, создавая анастомозы с медуллярными сосудами. При этом образуются U-подобные ветки по расположению к ростковой зоне кости (А.В. Смирнов, 2014; А.В. Смирнов 2015).

Данная особенность несформировавшейся кости определяется тем, что сосуды, подходящие к эпифизу, не образуют коллатерали, однако такая способность есть, что в свою очередь, при механических повреждениях, делает возможным появление кровоизлияний. Наличие множества петель капилляров

способствует развитию гематогенного остеомиелита из-за внедрения микрофлоры (И.И. Кузьмин, 2000; А.С. Зенкин, 2016 С.Н. Золотухин, 2017).

Экстенсивное обогащение надкостницы кровью обеспечивается продольными артериями, а отходящие от них сосуды снабжают кровью высокоактивный камбиальный слой надкостницы (А.В. Смирнов, 2014).

#### **2.1.4. Биомеханические свойства кости**

Биомеханические свойства кости можно объяснить с точки зрения физических параметров кости. При приложении силы к определенному объекту, он изменяется (деформируется), а корреляция между данными параметрами определена кривой силы или деформации (D.A. Hulse, 1995; Н.В. Зеленевский, 2009).

Энергопоглощение костной структуры происходит за счет устранения работы малых сил, при этом происходит возвращение исходной формы (эластичная деформация). При усиленных воздействующих силах, когда возвращения в исходное состояние не происходит, образуется точка прогиба (пластичная деформация) (Р. Денни Хемиш, 2007; Е.А. Житлова, 2015). Возможен вариант, когда энергия (сила) не способна поглотиться за счет деформации объекта и в результате происходит разрыв (точка разрушения). Деформацию в объекте можно интерпретировать как растяжение (изменение в длине на единицу длины), также данное растяжение формирует внутреннее напряжение (сила на единицу площади) (D.R. Carter, 1982). Нормальное растяжение создает сжатие структуры из-за формирования напряжения, действующего перпендикулярно к поверхности, в то время как урезанное растяжение создает угловую деформацию (вращение), действующее параллельно поверхности объекта. Зависимость растяжения и напряжения воздействующих сил от времени характеризует физические свойства костной структуры (M.J. Seibel, 2005).

Следует отметить, что точка прогиба определяется как предел прочности. Изучая кость, следует понимать, что структурные или физические параметры не

постоянны и одинаковы. Сотоподобная трабекулярная сеть в губчатом веществе при сжатии, напряжении и растяжении вначале определяют эластичные свойства.

Затем формируется пластическая деформация, приводящая к разрушению, и при дальнейшем усилении воздействия возникает коллапс трабекулярной сети. Губчатое вещество из-за разрыва трабекул рушится при растяжении и незначительных нагрузках. Губчатое вещество кости адаптировано к сжатию, также данная функция возможна в метафизах, где часто создаются силы сжатия (W.O. Brinker, 1978).

Компактное вещество является более плотным, чем губчатое и обладает варьирующими свойствами, определенными уровнем и направленностью действия нагрузки. Появление и возрастание эластичного модуля и предела прочности пропорционально нагрузке на кость. Таким образом, объем поглощаемой системой энергии, до точки ее разрушения тем больше, чем быстрее прикладывается нагрузка (В.М. Боголюбов, 1999). Данные свойства называются вязко-эластичными. При перпендикулярной нагрузке к остеонам и компактному слою кость определяется как хрупкая субстанция с малой способностью к пластической деформации по сравнению с нагрузкой, приложенной параллельно остеонам. Сила, разрушающая кость в продольном векторе, превышает силу, приложенную в поперечном направлении. Материалы, параметры которых определяются направленностью приложенной силы, называются анизотропными. Однако, физические параметры кости определены ее возрастом. Растущие кости устойчивее к переломам благодаря поглощённой энергии посредством деформации в силу высокой величины модуля эластичности. Приспособление кости к нагрузке из-за принятия определенной формы, является успешным преодолением приложенных сил. Данная устойчивость кости формируется благодаря пьезоэлектрическому эффекту в результате образования электрических потенциалов, генерируемых растяжением внутри кости (С.Г. Смолин, 2016; П. Тейлор, 2016).

Представление сущности данных биомеханических параметров кости помогает понимать алгоритмы переломов костей при превышающей предел прочности приложенной силой.

Сила растяжения способствует поперечной линии перелома, когда сжатие способствует образованию косой линии, так как кости немного искривлены, так как вектор растяжения и сжатия по ширине формирует изгиб (угол). Сила, вызывающая формирование искривления, характеризует растяжение и сжатие на противоположной стороне. Перелом в поперечном направлении со стороны формирования напряжения более косой, когда на противоположную сторону действует сила сжатия. При нескольких косых плоскостных переломах на сжимаемой стороне результатом является отломок в форме бабочки. Растяжение при разности формы кости формирует винтообразный перелом, чаще в большеберцовой, плечевой и бедренной костях, так как в диафизах имеется анатомический изгиб вокруг продольной оси. В практике ветеринарного врача травматолога – ортопеда встречаются клинические случаи, когда воздействующая сила приводит к одновременному растяжению, сжатию, изгибанию и вращению кости и перелом является «смесью» видов. Определение главенствующей силы, влияющей на формирование перелома, будет определять выбор дальнейшего остеосинтеза. Сама модель перелома дает исчерпывающую информацию повреждения. Сформировавшиеся кости при кратковременной нагрузке поглощают превалирующее количество энергии перед точкой разрыва (перелома). Иногда данной энергии достаточно для массивных повреждений близлежащих мягких тканей. Определив степень нарушения целостности кости на рентгенограмме, возможно оценить тяжесть травматизации мягких тканей (К.Д. Жоглев, 2003; Р. Денни Хемиш, 2007; Н.В. Зеленецкий, 2009).

При данных условиях повреждения возможно обосновать вектор силы, воздействующий на кость, но необходимо помнить о возможности перелома больной кости (патологический перелом) (Чарльз Э. ДеКамп, 2022).

Таким образом, анализ литературных источников показал важнейшие составляющие процесса остеогенеза в постнатальный период. Данная информация по формированию кровоснабжения, васкуляризации и расположение сосудистой системы эпифизов, апофизов, метафизов, диафизов, надкостницы и окружающих их тканей, в разные периоды жизни, является исключительной для правильного

проведения анатомических доступов во время хирургических вмешательств на опорно-двигательный аппарат. Данные по формированию и действию биомеханической составляющей костной структуры, адаптирующейся к нагрузкам и воздействиям с возможной деформацией и постоянно подвергающейся процессу последовательной резорбции и восстановления, являются крайне необходимы при проведении остеосинтеза и его прогнозирования.

## **2.2. Диагностика и принципы лечения переломов**

В основном, ортопедические нарушения животных достаточно редко представляют угрозу жизни организма, если не связаны с существенным кровотечением, полиорганной недостаточностью, инфицированием тканей и неврологическими дефицитами (J.C. Adams, 1978; M. Allgöwer, 1985; Ф.В. Шакирова, 2011).

Закрытые и открытые механические повреждения мягких и твердых тканей, в том числе раны, переломы и нарушения конгруэнтности суставных поверхностей костей вначале диагностируется с помощью клинического метода исследования (D.N. Aron, 1991; D.N. Aron, 1992; D.N. Aron, 1995). Часто специалисты концентрируются на данных нарушениях, пропуская достаточно существенные внутренние повреждения.

Одним из общих осложнений травматизма является повреждение грудной клетки, в частности пневмоторакс. При всех случаях высокоэнергетических травм или политравм необходим осмотр животного, проведение комплексных диагностических мероприятий для исключения существенных повреждений (С.Е. Blass, 1985; С.Е. Blass, 1986; F. Behrens, 1986; A. Bernarde, 2001; С.А. Blake, 2011; А. Ю. Полушина, 2017;).

Имеются «общие» и «местные» приоритеты при оценке и лечении травматизма. К общим приоритетам относятся: поддержка функции органов дыхания, стабильность общего циркулирующего объема крови (ОЦК) и обезболивание. К местным приоритетам относятся: нарушения в головной области,

грудной и брюшной полости, повреждения позвоночного столба и локомоторного аппарата. Следует отметить, что травматизация молодых животных дополнительно будет характеризоваться апофизарными повреждениями (W.O. Brinker, 1975; W.O. Brinker, 1977; В.М. Bouvy, 1993; A. Voero Baroncelli, 2013; В. Boudreau, 2013).

Вначале стоит уделять внимание сохранению работоспособности жизненно важных систем, и в связи с этим – восстановлению тканей и их функций. В первую очередь – лечение шокового состояния, временная и окончательная остановка кровотечения, стабилизация дыхательной деятельности, параллельно – хирургическая обработка имеющихся повреждений мягких тканей. Немаловажным является создание комфортных зоогигиенических условий и мониторинг состояния: необходимый тепловой фон, оксигенотерапию при необходимости, рацион и моцион (W.O. Brinker, 1948; W.O. Brinker, 1975; W.O. Brinker, 1975; W.O. Brinker, 1984; W.O. Brinker, 1985; С.В. Шерстнёв, 2018).

При осмотре пациента с переломом или подозрением на него необходимо дать оценку общего самочувствия животного, диагностику степени нарушения окружающих тканей потенциального перелома, а также других областей тела. Далее производится осмотр на предмет присутствия переломов, нестабильности сухожильно-связочного аппарата, мышечного каркаса или вывихов (J.P. Carney, 1952; S. Brüse, 1989; O. Cech, 1993; E.M. Clary, 1995; J.B. Cabassu, 2011; Э. Холлоуэй, 2022).

Стоит отметить, что не во всех случаях заметны видимые признаки перелома, однако, возможно визуализировать один или несколько симптомов, таких как: наличие болевой реакции с повышенной чувствительностью интересующей области; деформация или нарушение физиологических изгибов кости или дисконгруэнтность суставов; нарушение локомоторного движения или полная утрата функции; отек и крепитация тканей (С.Е. De Camp, 1988; M.J. Dallman, 1990; E.M. Clary, 1996; M. Davis, 1998; L.M. Dejardin, 2006).

Об имеющейся патологической подвижности костей обычно свидетельствует анамнез, наблюдение и клинические признаки, но в качестве дифференциальной диагностики и уточнения характера и вида перелома необходим

рентгенологический метод исследования (W.S. Dernell, 1993; R.T. Dueland, 1994; R.T. Dueland, 1997; R.T. Dueland, 1999; M. DeTora, 2008).

С учетом данного осмотра и проведения рентгенологического исследования определяют точные параметры перелома. Для облегчения работы используется система, определяющая локализацию, морфологические изменения и степень тяжести нарушения трубчатых костей. Данная система, предложенная объединением ветеринарных ортопедов AOVet, представляет собой буквенно-цифровую классификацию для регистрации данных о переломах (E.L. Egger, 1986; E.L. Egger, 1993; R.T. Dueland, 1996; I. Durall, 1996; B. Duhautois, 2003).

Точный диагноз, расчет оптимального варианта репозиции с последующей иммобилизацией производится на основе рентгенографии и компьютерной томографии (КТ). На сегодняшний день, компьютерная томограмма способна определить детали, уточняющие диагноз, что в свою очередь нельзя диагностировать на рентгенографии (D. Filipowicz, 2009; К.М. Мортелларо, 2017; Чарльз Э. ДеКамп, 2022).

В большинстве случаев рентгенографию необходимо делать в двух ортогональных проекциях (дорзо-вентрально, латеро-медиально), но из-за патологической подвижности отломков, болевого синдрома и страха у животных данное исследование рекомендуется проводить под седацией (A.M. Fruchter, 1991; K.L. Gibson, 1991; E. Gautier, 1992; S.J. Gentry, 1993; S. Gordon, 2010).

Однако, при нарушениях респираторного тракта, влияющих на дыхательную недостаточность, и наличии противопоказаний к анестезии, рентгенографию стоит делать в одной проекции для получения первичной информации по локализации и тяжести перелома (J.M. Gumbs, 1988; C.L. Horstman, 2004; P.J. Naaland, 2009; L.P. Guiot, 2011; T.G. Guerrero, 2014).

Даже на данном этапе проведенное мероприятие определит общий план терапии. Необходимо понимать, что для репозиции и стабилизации нарушения целостности кости необходимо наличие двух проекций рентгенографии для определения смещения отломков по длине и ширине, трещин, вколоченных и

компрессионных нарушений (P.E. Howard, 1983; A. Hulth, 1989; D.A. Hulse, 1994; D.A. Hulse, 1997; C.C. Hudson, 2009).

У растущего животного, а также животного с деформациями осевого скелета интерпретация снимков может вызывать сложность в связи с наличием неравномерного и непропорционального развития центров роста кости. В данных случаях необходимо билатеральное сравнение (J. Jenny, 1950; W. Jiunn-Jerr, 1984; A.L. Johnson, 1989; K.H. Kraus, 1999; I. Irubetagoiena, 2013).

Говоря о лечении переломов стоит определиться с целью данных мероприятий, она состоит из ранней мобилизации с полным восстановлением функции (D.G. Lewallen, 1984; K.H. Kraus, 1998; D.D. Lewis, 1999; S.K. Lauer, 2000; A. Larin, 2001).

Восстановление функций базируется на принципах лечения переломов, изложенных группой AO/ASIF. В них входит: максимально точная репозиция отломков исключительно при внутрисуставных и определенных диафизарных нарушениях; снижение ятрогенного воздействия хирурга, хирургической техники и инструментария, направленного на сохранение кровоснабжения отломков с окружающими мягкими структурами; создание относительной или абсолютной стабильности фиксации, исходя из биомеханических и клинических данных; профилактирование «переломной болезни» за счет ранней динамичной безболезненной реабилитации мышечного каркаса, сухожильно-связочного аппарата и суставов в зоне перелома (P. Matter, 1975; D. Lindsey, 1980; J. Mast, 1989; S. Weller, 1991; M. Maller, 1991; S.A. Martinez, 1997).

В последнее десятилетие обоснованность данных принципов, а самое главное расстановка по важности, претерпели ряд поправок с учетом признания доктрины о биологической фиксации (G.A. Noser, 1977; R.M. McLaughlin, 1992; R.H. Palmer, 1993; M.G. Ness, 2009; T. Nicetto, 2013).

Основой данной концепции является протекция окружающих мягких тканей с минимизированием нарушения кровоснабжения отломков. Исходя из данных представлений точное анатомическое соединение отломков по всем линиям излома является обязательным только для внутрисуставных и диафизарных переломов, с

учетом проведения межфрагментальной компрессии, благодаря винтам или серкляжа, с дальнейшей стабилизацией нейтральной пластиной (S.M. Perren, 1969; S.M. Perren, 1969; S.M. Perren, 1991; R.H. Palmer, 1992; R.H. Palmer, 1994;).

Данный алгоритм способствует первичному заживлению кости без формирования костной мозоли. Хирургическая помощь других вариаций переломов диафиза будет заключаться в сохранении кровоснабжения отломков без проведения полной реконструкции. Зона перелома собирается или благодаря мостовидным пластинам, фиксирующимся к концам кости, или внеочаговым аппаратом внешней фиксации, либо блокирующим интрамедуллярным стрежнем. С учетом данных методов лечения происходит непрямая консолидация с быстрым формированием существенной костной мозоли, способствующая стабилизации, при этом анатомическая реконструкция означает осевое сопоставление во фронтальной и сагиттальной проекции, предотвращение торсионных изменений с желательным воссозданием длины кости (S.M. Perren, 1969; S.M. Perren, 1980; F.E. Pollo, 1993; O. Pohler, 1998; D.L. Piermattei, 2004).

Стоит сказать, что восстановление длины кости у четвероногих организмов не так критично, как у двуногих.

Любой метод остеосинтеза должен способствовать правильному осевому расположению, ротационной стабильности и по возможности сохранению длины кости (F. Rhineland, 1968; F. Rhineland, 1968; B.A. Rahn, 1982; M.R. Reems, 2003; A. Pozzi, 2009). В процессе проведения межфрагментальной компрессии необходимо сформировать абсолютную стабильность в зоне диастаза для формирования прямого сращения с мостовидной гаверсовой перестройкой (G.W. Robinson, 1975; W.W. Rittman, 1979; W.W. Rittman, 1991; S.C. Roe, 1992; S.C. Roe, 1997).

При применении мостовидного метода остеосинтеза необходимо добиваться максимально жесткой стабилизации для возможности формирования костной мозоли. Несущественная межфрагментальная подвижность, в данном случае, предпочтительна, она также способствует формированию мозоли с постепенной стабилизацией зоны дефектов. Данный процесс влияет на распределение нагрузки

на устройство, тем самым защищая от механической перегрузки, усталости металла и, как следствие, поломки. Следует учитывать, что в каждом конкретном случае необходимо подбирать степень фиксации (R.I. Rudy, 1975; R.I. Rooks, 1982; J. Schatzker, 1991; J.T. Ross, 1993; J. Schatzker, 1998).

Согласно догматике атравматического проведения мостовидного остеосинтеза, необходимо акцентировать больше внимания максимальному сбережению кровоснабжения костных фрагментов. Стабильная внутренняя фиксация с достижением безболезненной мобилизацией локомоторного аппарата, что облегчает уход за животным в послеоперационный период и является в приоритете у ветеринарного хирурга-ортопеда (E.F. Schroeder, 1933; O. Stader, 1937; F.A. Ehmer, 1947; R.P. Schwach, 1979; J.E. Stambaugh, 1982; S. Stephenson, 1982; R. Seibel, 1985).

Научная и практическая деятельность хирургов-травматологов как гуманной, так и ветеринарной медицины подошли к единой концепции малоинвазивного остеосинтеза или малоинвазивного погружного остеосинтеза (МИО; МИПО), а также блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС). В данной концепции основополагающим является основа мостовидного метода с учетом малоинвазивного внеочагового анатомического доступа с проведением не прямой репозиции отломков, также к данным методам будут относиться стержневые и компрессионно-дистракционные аппараты и устройства (R. Shahar, 2000; J.T. Suber, 2002; C.S. Schwandt, 2005; H.G. Schmokel, 2007). При использовании малоинвазивного остеосинтеза, как и указанных ранее методов, не осуществляется хирургический доступ в зоне нарушения целостности кости, что способствует сохранению первичной гематомы, влияющей на потенциал консолидации отломков. Производятся минимальные оперативные доступы к кости в проксимальных и дистальных отделах от зоны перелома для не прямой фиксации отломков костными щипцами или костодержателями с последующей установкой фиксирующего устройства (E.L. Egger, 1983; J.P. Toombs, 1992; J.P. Toombs, 1994; C.T. Trostel, 1998; J.P. Toombs, 2003; J.M. Uhl, 2008). В связи с тем, что зона нарушения непосредственно не визуализируется, хирург-ортопед должен

руководствоваться анатомическими знаниями оперируемого участка и мануально-пальпаторной интуицией для осмотрительной репозиции костных фрагментов и дальнейшей установки фиксирующего элемента, при этом не акцентируя внимание на точном сопоставлении отломков (J. Wa, 1984; M. Unger, 1990; S. Weller, 1991; D.J. Von Pfeil, 2005; K. Voss, 2009).

Интраоперационная рентгеноскопия облегчает возможность соответствующей репозиции фрагментов и установки фиксатора с надлежащим контактом отломков (C. Etter, 1983; R.L. Willer, 1991; E.L. Egger, 1993; D.G. Wilson, 1995; N. Williams, 1997).

Проведение репозиции и фиксации нарушения целостности кости следует выполнять максимально быстро, как этого позволяет состояние организма. Неоправданная задержка в хирургической помощи затрудняет проведение репозиции из-за сокращения сухожильно-связочного и мышечного каркаса и воспалительного отека мягких тканей (C.S. Schwandt, 2005; H.G. Schmokel, 2007).

При некоторых обстоятельствах и причинах возможна хирургическая помощь в день обращения, однако, для формирования благоприятного анестезиологического фона, хирургическую помощь рекомендуется отсрочить на сутки или больше (D.J. Von Pfeil, 2005; K. Voss, 2009; Э. Холлоуэй, 2022).

Не рекомендуется ожидать спадения отека для проведения остеосинтеза, в связи с тем, что к данному времени реорганизация гематомы с формированием костной мозоли будет стремительно развиваться (R. Shahar, 2000; J.T. Suber, 2002; Ф.В. Шакирова, 2011). Костная мозоль препятствует визуализации диастаза, нервов и кровеносных сосудов, что в свою очередь повышает ятрогенное воздействие оперативного вмешательства и дополнительного кровотечения из-за повышенной васкуляризации в данной области (O. Pohler, 1998; D.L. Piermattei, 2004; Ф.В. Шакирова, 2011).

Местные циркуляторные изменения определяются уже на четвертые сутки после травматизма и, если проводить оперативную помощь до этого при благоприятном анестезиологическом фоне, то кровотечение будет наименьшим (S.K. Lauer, 2000; A. Larin, 2001).

На сегодняшний день существующая классификация AO/ASIF и AO VET, с изложенными принципами лечения нарушения анатомической целостности костей, в каждом случае максимально точно трактует выбор и метод стабильности, однако, возможность интеграции биоматериалов или биокompозитных покрытий для имплантов, снабжающих необходимыми остеокондуктивными, остеоиндуктивными, регенераторными и антибактериальными компонентами, формируют условия для оптимизации репаративного остеогенеза. В связи с этим создание остеопластических биокompозиционных материалов и покрытий для имплантов, профилактирующие септические осложнения и способствующие прагматизации остеогенеза, являются актуальными и востребованными.

### **2.3. Консолидация. Замедленная консолидация и несращение**

#### **2.3.1. Классическое заживление перелома**

Перелом костей сопровождается травматизацией окружающих мягких тканей с образованием первичной гематомы. В данной гематоме фокусируется большое число химических медиаторов, высвобождающихся из дистального и проксимального отломков кости (костный морфогенетический протеин, КМП) и прилегающих тканей (L.L. Blaeser, 2003; Анников В.В., 2006; Анников В.В., 2016; М.И. Баитова, 2021).

При процессе свертывания крови запускается активация каскада комплемента, благодаря которому происходит транспортировка воспалительных клеток в область перелома, трансформирующихся в интерлейкины (И.Ф. Болаташвили, 1985; А.Д. Белов, 1990; Н.К. Uhthoff, 2006; D. Ting, 2010; Н.А. Бессолицын, 2021).

Образуются простагландины, все тромбоциты, входящие в гематому, являются ценным источником фактора роста (трансформирующий фактор роста, ТФР-В). Данные химические медиаторы катализируют процесс митоза, дифференциацию стволовых (мезенхимальных) клеток, а также процесс

васкуляризации (ангиогенеза) (М.Т. Degna, 2000; Ю.А. Ватников, 2004; Г.А. Оноприенко, 2017; А.А. Еманов, 2021).

Надкостница и эндоост являются источником клеток и васкуляризации, также имеется и внекостное поступление от травмированных окружающих мягких тканей. Внутри первичной гематомы, фибрин является поддерживающей тканью в зоне перелома и пунктом внедрения кровеносных сосудов с мезенхимальными клетками (R.V. John, 1984; Н.В. Зеленевский, 2009; Е.А. Житлова, 2015).

Следует отметить, что ранней ответной реакцией организма на трещину костной структуры или перелом является секвестрация концов кости. Это характеризуется лишением внутреннего и внешнего кровоснабжения, также формированием и увеличением диастаза (ступенька) между дистальным и проксимальным отломками, что приводит к уменьшению напряжения располагающихся там тканей. В кратчайшие сроки, 1-2 дня после повреждения, происходит процесс пролиферации мезенхимальных клеток эндооста и надкостницы, контактирующих с сформированной гематомой (M.L. Faria, 2007; Г.П. Котельников, 2010; Н.В. Петровская, 2017; Е.С. Кувикова, 2022).

Данная пролиферация является результатом физико-химических и биологических факторов. Факторами роста, также становятся клеточные структуры, ответственные за физическое отслоение и секвестрацию эндооста и надкостницы. После воздействия медиаторов со сгустком возникает ангиогенез, происходящий от костномозгового канала, надкостницы и вне костных тканей. Мезенхимальные клетки распределяются на фибробласты и хондробласты (остеобласты) (И.Б. Самошкин, 1996; А. Ю. Полушина, 2017).

При соблюдении факторов компрессии и кислородного обогащения данной области эти клетки преобразуются в остеобласты, что оперативно формирует костную мозоль. Если условия стабилизации и кислородного потенцирования менее благоприятны, то остеобласты не выживают и мезенхимальные клетки трансформируются с хондробласты, формирующие гиалиновый хрящ с последующей минерализацией и эндохондральным окостенением (Н.В. Сахно, 2006; Н.В. Сахно, 2007).

Если ткани находятся под постоянным напряжением (отрывной перелом), то мезенхимальные клетки трансформируются в фибробласты, формируя фиброзную структуру. Фиброзная ткань внутри диастаза формирует барьер (ложный сустав), препятствующий консолидации. Также есть дифференциация костных мозолей, сформированных от внедренных мезенхимальных клеток, их делят на экзомозоль (формирующаяся из надкостницы) и эндомозоль (формирующаяся из эндооста). В первые 2 недели диастаз заполняется перекрывающей мозолью, образующейся от костных тканей, формирующих спайку концов травмированной кости, синергируя с гиалиновым хрящом (Н.В. Сахно, 2006; Ю.И. Сидорова, 2014).

При относительной стабильности отломков образуется утолщенная мозоль, что снижает кислородное потенцирование в данном участке. При абсолютной стабильности и адекватном ангиогенезе консолидация происходит в течение шести недель, при неблагоприятных факторах требуется больше времени (шесть и более месяцев) (S.C. Roe, 1997; Н.А. Слесаренко, 1996; J.C. Reichert, 2009; Н.А. Слесаренко, 2006).

Имеется пропорция: чем нестабильнее перелом, тем значительнее будет костная мозоль. Это способствует перераспределению и снижению нагрузки на этом участке ниже максимального, с которым взаимодействуют располагающиеся там клетки. При перекрытии костного дефекта, костная мозоль уплотняется и перестраивается в кость с компактным веществом благодаря остеобластам на трабекулах, замуровывая пространство между ними. Из-за режущему конуса, сформированного остеокластами, происходит перестройка мозоли, при этом формируются туннели через компактное вещество. В дальнейшем происходит возникновение гаверсовых систем (Чарльз Э. ДеКамп, 2022).

Исходя из закона Вольфа, дальнейшая перестройка мозоли выравнивается с последующим формированием первоначальной формы кости. Скорость и время зависит от возраста и выполняемой нагрузки. Алгоритм изменений при проведении консервативного лечения и при репозиции закрытым способом, с установлением внешней фиксации стабильного перелома, тот же самый (Е.Б. Хопта, 2002; Д.Э.Ф. Хаултон, 2016).

### 2.3.2. Первичное заживление кости

При анатомической репозиции и создании абсолютной стабильности перелом консолидируется без осложнений и формирования внешней мозоли. Для этого необходимо проксимальный и дистальный отделы точно совместить и создать необходимую компрессию между ними. При этом происходит перестройка с учетом активной работы режущего конуса с созданием новых остеонов, располагающихся поперечно линии перелома (Х. Шебиц, 2012; С.В. Чернигова, 2022).

При создании заполненных туннелей поперек линии перелома проксимальный и дистальный участки кости окончательно соединены между собой. Если диастаз менее 1 мм, с созданием абсолютной стабильности, щель заполняется костными пластинами (заживление щелей), формирующимися перпендикулярно продольной оси кости. Даже если диастаз быстро заполняется, данные участки являются слабыми местами, данная проблема исчезает после полной перестройки кости с приобретением первоначального строения (L.L. Blaeser, 2003; J. Vertran, 2013; Н.А. Бессолицын, 2021).

Следует отметить, что при точечной репозиции и уверенной стабилизации отломков разными способами, не предполагается образование мозоли, но на практике иногда образуются. Это объясняется механической травматизацией надкостницы или эндооста, чаще встречающиеся у молодых организмов (L. Chidgey, 1986; К.В. Cleveland, 2012; Анников В.В., 2016; М.И. Баитова, 2021).

При «первичном заживлении» есть преимущество перед «классическим заживлением», которое определяется в приобретении большей стабильности в короткие временные сроки, при этом возникает способность костных фрагментов переноса нагрузки через всю кость как единое целое. Это характеризует ускоренное восстановление и возвращение функционирования конечности в процессе сращения. Недостатком является время, затраченное на процесс перестройки, а возможные имплантаты и аппараты, необходимые для стабилизации зоны перелома, не могут быть удалены быстро. Консолидация данным вариантом

происходит в течении нескольких месяцев, а после удаления имплантатов есть возможность повторного перелома, так как соединение отломков, на первых этапах, достаточно хрупкое (M.T. Degna, 2000; P.J. Ehrlich, 2002; M.L. Faria, 2007).

Преимуществом является возвращением конечности к ее функционированию, что не способствует развитию патологических состояний: тугоподвижности суставов, контрактуры, мышечных атрофий, адгезий окружающих мягких тканей, остеопороза (R.V. Hohn, 1984; K. Kirkby, 2009; P. Guyver, 2012).

### **2.3.3. Скорость заживления переломов**

Скорость консолидации у мелких животных зависит от факторов: вида поврежденной кости; типа перелома по классификации AOVET; возраста пациента; метода лечения; других системных заболеваний (P. Laftman, 1989; K.H. Kraus, 1999; H.B. Сахно, 2006).

Переломы в области эпифизов и метафизов консолидируются быстрее, чем переломы диафиза благодаря усиленному кровоснабжению губчатого вещества и развитой врожденной клеточной активности (A.S. Lesser, 1994; S.J. Langley-Hobbs, 1997).

Оскольчатые и многооскольчатые переломы срастаются медленнее из-за относительной стабильности каждого отломка по отношению друг к другу и сниженного ангиогенеза и кровообращения фрагментов.

Следует помнить, что простые и не осложненные переломы, такие как поперечные, с нарушением кровоснабжения фрагментов, также будут заживать медленно.

Консолидация сильно замедляется при присутствии инфекционных агентов (открытые переломы) или если перелом возник в больных костях (патологический перелом), или иммуноопосредованных патологиях. Также сращение костей может отсрочиться из-за конкурентных или системных заболеваний: гипернадренкортицизм (болезнь Кушинга), хронические заболевания почек или

вторичный гиперпаратиреоз (D.D. Lewis, 1998; S.C. Manolagas, 2000; Ю.И. Сидорова, 2014).

У молодых пациентов первичное сращивание с последующей перестройкой зоны перелома происходит быстрее, чем у сформировавшихся или возрастных.

На скорость сращения любого вида перелома повлияет выбранный метод остеосинтеза, что определяется в большей степени тем, способствует ли он классическому заживлению или первичному заживлению (A. McAlinden, 2009; M. Milovancev, 2007).

#### **2.3.4. Замедленная консолидация и несращивание**

Большинство переломов костей срастаются без осложнений. На консолидирование любого перелома влияет множество аспектов, в том числе, возраст, масса, размер пациента, вид, тип и топография перелома, травматизм прилегающих мягких тканей, сопутствующие метаболические, инфекционные и неинфекционные заболевания, а также способ реконструкции (L.I. Plotkin, 2005; C.V. Pinel, 2012).

Замедленной консолидацией определяется случай, по мнению лечащего врача, когда перелом не сросся за предполагаемый промежуток времени, необходимый для данного типа перелома, а при отсутствии хирургической помощи имеется риск несращения (S.C. Roe, 1997; J.C. Reichert, 2009).

Другими словами, несращиванием определяют перелом, который без дополнительной хирургии не обладает возможностью консолидации.

В некоторых клинических случаях к несращиванию практикующие врачи относят термин «псевдоартроз» (ложный сустав), следует указать, что псевдоартрозом следует называть те случаи, когда склеротические концы кости представлены фиброзной «суставной капсулой», в которой преобладает сыворотка. Несращивание костной ткани возможно и без образования псевдоартроза (F.T. Stallings, 1998; G.D. Roodman, 2010).

Р. Денни Хемиш (2007) и Чарльз Э. ДеКамп (2022) утверждают, что наиболее распространенной этиологией этих процессов являются местные факторы, такие как:

1. несовершенная стабильность зоны перелома, включая невозможность поддерживать репозицию в течение длительного времени;
2. патологическая ступенька отломков за счет их смещения, предельный диастаз или внедрение окружающих мягких тканей в данную область;
3. расстройство кровоснабжения из-за травмы или ятрогенного фактора. Снижение васкуляризации, определенное размерами пациента и топографии зоны перелома.
4. инфицирование. Следует отметить, что консолидирование возможно и при наличии инфекционных агентов, однако потребуются больше времени для стабилизации процесса, при этом часто происходит расшатывание имплантатов при их использовании;
5. потеря кости или ее части, отломков в процессе хирургического лечения, открытой раны или резорбтивно-секвестрационных процессов.

Также на скорость консолидации оказывают влияние такие факторы как возраст пациента, прием кортикостероидов и системные патологии.

Достаточно важно помнить, что есть два основных типа переломов с несращением – жизнеспособный и нежизнеспособный. Данная система предложена Weber и Сеч и на сегодняшний день является наиболее полезной для клиницистов. Стоит сказать, что оба данных типа могут осложняться инфекцией (Н.К. Uhthoff, 2006; D. Ting, 2010).

Жизнеспособный тип – это васкулярноактивный перелом, характеризующийся разнообразным уровнем пролиферативной реакции костной ткани с интерпозицией хрящевой и фиброзной тканью, обнаруживающихся на рентгенограммах и гистологических срезах (B.G. Weber, 1976; Н.К. Uhthoff, 1983).

Визуализирование костной мозоли свидетельствует о полноценном кровоснабжении, а, с учетом повышения площади поперечного сечения, из-за

мозоли, увеличивается стабильность перелома. Р. Денни Хемиш (2007) классифицирует три подвида данного типа:

А. гипертрофический «слоновья стопа». Данный подтип представлен существенной, перекрывающей область зоны перелома мозолью, причем без оссификации, из-за гиперподвижности в зоне диастаза. То, что визуализируется склеротической тканью в области концов кости, является наросшей аппозиционной костью, не способной перекрыть диастазную щель из-за подвижности отломков.

Б. умеренно гипертрофический «конское копыто». Имеется костная мозоль, как при гипертрофическом подтипе, но слабее выражена, чем при «слоновья стопа».

С. олиготрофический. Данный подтип достаточно сложно дифференцировать от нежизнеспособных разновидностей. Характеризуется минимальной мозолью или ее отсутствием, при этом диастаз представлен фиброзной структурой. С помощью рентгенографии определяется размытие концов кости, даже если контур концов ровный и скругленный. Данная нечеткость создается васкуляризацией заданной области в отличие от деваскуляризованной костной ткани, выглядящей склеротической.

Нежизнеспособный тип (нереактивные, аваскулярные). Достаточно сложные варианты для достижения клинического сращения костной ткани из-за прекращения кровоснабжения, а также остеокондуктивного и остеоиндуктивного потенциала (J.A. Welch, 1997; L. Xing, 2005; Ю.И. Сидорова, 2014).

Р. Денни Хемиш (2007) вместе с Чарльзом Э. ДеКампом (2022) нежизнеспособный тип подразделяют на четыре подвида:

А. дистрофический. Визуализируется слабая васкуляризация с одной или обеих сторон кости от линии диастаза, редко из-за консолидирования отломка с одной стороны при сниженном кровоснабжении для присоединения к противоположному концу кости. Рентгенологически визуализируется диастаз, закругленные и четкие края кости со склерозом, затрагивающим кость на расстоянии нескольких миллиметров от ее края.

Б. некротический. Наличие подвижности, а также инфицирование костных участков, не фиксируются образующейся мозолью, при этом из-за отсутствия кровоснабжения они могут преобразоваться в секвестры. Секвестром называют некротическую часть кости, отцепившуюся от окружающих тканей. При этом имеется оболочка – инволюкр, представленный чехлом из реактивной кости, окружающим секвестр.

С. дефект. Дефект костной ткани кризисного размера определяется как наименьший объем (участок) кости, который не заживет самостоятельно в течение всей жизни организма. Объем данного дефекта зависит от вида животного, кости, параллельных дефектов окружающих тканей, возраста и сопутствующих патологий. Также возможно отсутствие крупных участков костной ткани, при открытых и особенно огнестрельных переломах с высокой энергией и, если образовавшийся диастаз более чем в 1,5 раза превышает диаметр кости, регионарный остеогенез может оказаться несущественным для моделирования и перекрытия щели мозолью независимо от качества стабилизации.

Д. атрофический. Конечный результат нежизнеспособных несращений, с секвестрацией, резорбцией и скруглением концов зоны перелома с иммобилизационным остеопорозным процессом, либо без него с тотальным прекращением остеогенной активности.

Подводя итог, следует сказать, что добавление в зону перелома биоинтегрируемых строительных компонентов, замещающих патологические ступеньки и дефекты, а также соединяющих дистальный и проксимальные отделы, будут оказывать стимуляционное и регенераторное действия, в связи с этим разработка и внедрение композитов и покрытий для имплантов является predisposing фактором для профилактики развития псевдоартроза и лизиса костной структуры.

## 2.4. Трансплантация костной ткани

Трансплантация костной ткани берет свое начало с конца 1800-х годов в гуманной медицине, однако принципы процесса трансплантации сформированы в последнее столетие. Следует сказать, что инфицирование, обусловленное трансплантацией у животных, минимально при соблюдении асептических рекомендаций, а также в случае, если трансплантат не вносят в контаминированную или незастибилизированную область (В.А. Бабоша, 2001; S.C. Hodge, 2011; Ш.М. Ахмедов, 2015; В.И. Апанасевич, 2020).

Применение костных трансплантатов долгое время проводилось за счет губчатых и кортикальных аутооттрансплантатов или аллотрансплантатов, но на сегодняшний день имеются варианты различных замещающих биоматериалов (Н.А. Башкатова, 2000; Г.Н. Берченко, 2001; Г.Н. Берченко, 2009; P. Hernigou, 2012).

На сегодняшний день изучается аспект введения ростковых факторов или остеопрогениторных клеток индивидуально, или с добавлением к костным трансплантатам, или их заменителями (L. Levitt, 1988; Р.В. Деев, 2007; Г.Н. Берченко, 2010; В.В. Бочкарев, 2015).

Превалирующее большинство переломов консолидируются по вторичному механизму, представленным симбиозом эндохондральной оссификацией и межмембранной оссификацией. Необходимыми условиями для консолидации являются наличие остеогенных клеток, остеокондуктивного матрикса, остеоиндуктивного стимула, стабильности зоны перелома, кровоснабжение и профилактрование контаминации (С. Myeroff, 2011; Е.А. Житлова, 2016; Е.А. Житлова, 2018; А.А. Денисова, 2021).

Следует отметить, костный трансплантат – не универсальное средство. Необходимым условием является правильное сочетание биолого-физиологической окружающей атмосферы и биомеханической стабильности. Применение аутооттрансплантата, аллотрансплантата или заменителя костной структуры при благополучных условиях оказывает положительный стимуляционный эффект на

сращение, однако при недостаточности указанных условий, ятрогенных ошибок или инфицирования – ожидаемый результат не будет достигнут (G.R. Ragetly, 2011; А.Э. Изосимова, 2016; Н.А. Кононович, 2019; В.А. Конев, 2021).

Трансплантация определена следующими условиями:

1. повышение скорости сращения при замедленной консолидации или несращении после хирургических манипуляций (остеотомии, артродез) (Н.А. Кононович, 2018; Д.А. Коробейникова, 2019; А.В. Красников, 2017).

2. перекрытие крупных дефектов при многооскольчатых переломах для образования монолитности костных фрагментов и восстановления кортикальных повреждений (N. Thompson, 1970; А.А. Ларионов, 2000; О.А. Малахов, 2002; Э.А. Надыров, 2019).

3. заполнение целых участков кортикальной структуры, из-за многооскольчатости перелома, иссечений новообразований, кист или патологического участка (J.W. Alexander, 1983; Н.В. Сахно, 2012; Г.П. Терасатуров, 2012).

Следует отметить, что трансплантаты приобретают благодаря четырем источникам:

1. аутотрансплантат (аутогенный трансплантат) – материал от собственного организма. Данный материал обладает отличным остеогенным эффектом и результатом, но его извлечение повышает время операции, при этом имеет ограниченный извлекаемый объем, может быть недостаточно для замещения (J.D. Bacher, 1980; T.N. Webchuk, 2000; T.J. Blokhuis, 2011).

2. аллотрансплантат (гомотрансплантат) – материал от другого организма одного вида. Недавно полученный материал обладает остеогенным, остеоиндуктивным и остеокондуктивным эффектами, но в большинстве своем отторгается иммунной системой реципиента, в связи с чем редко используется. Замороженные и прошедшие лиофильную сушку аллотрансплантаты являются аналогичным источником стимуляционных свойств, как и аутогенный материал, но отмечается задержка остеогенеза на несколько недель (2-3 недели) в сравнении с аутотрансплантатом. Однако, аллотрансплантат доступен в большом объеме,

получаемый из кортикальных зон (K.L. Brown, 1982; А.А. Ларионов, 2000; R.W. Bucholz, 2002; G.M. Calori, 2011).

Еще одним аллотрансплантатом является деминерализованный костный матрикс. Данный материал получают из кости путем ее экстрагирования кислотой. При проведении данной процедуры образуется костный морфогенетический белок с пептидными сигнальными клетками, зафиксированными на коллагеновом скелете, что дает возможность увеличить остеоиндуктивный эффект (S.D. Cook, 1994; J.A. Culvenor, 1996; О.А. Малахов, 2002; L.K. Cannada, 2010).

3. ксенотрансплантат – материал, полученный от другого вида животного. Из перечисленных источников, данный материал обладает наименьшим остеогенным потенциалом с повышенным риском вызвать аутоиммунную реакцию. Используется крайне редко (H.R. Denny, 1985; H.R. Denny, 1990; Jr. De, 2007).

4. синтетический аналог костного трансплантата – данные материалы используются благодаря наличию остеоиндуктивного эффекта. Имеющийся матрикс создает поддержку и является местом фиксации клеток для образования кости, причем некоторые виды способны быть временной биофизической опорой. Данные аналоги способны выделять антибиотики и обладают остеиндуктивными ростковыми свойствами (костный морфогенетический белок, остеопрогениторные клетки) (G.E. Friedlaender, 1976; J.F. Ferguson, 1996; P.V. Giannoudis, 2005; Э.А. Надыров, 2019).

Трансплантаты можно выделить из губчатой, кортикальной структуры или комбинировать оба варианта (губчато-кортикальная структура). Губчатый материал выделяют от метафизарной части кости животного, используя как аутооттрансплантат. Кортикальные материалы представлены замороженными или прошедшую лиофильную сушку аллотрансплантат. Комбинированный вариант возможен как свежий аутоматериал, так и лиофилизированный алломатериал. Данный вид материала забирают из ребер или подвздошной кости (P.V. Giannoudis, 2007; S.M. Graham, 2010; G. Hannink, 2011).

Принято считать, что костные трансплантаты имеют три свойства – остеогенез, остеиндукция, остеоиндукция (K. Hing, 2005; S.C. Hodge, 2011; P.

Hernigou, 2012). Синергия данных эффектов способствует ускоренному образованию мостовидной мозоли, это принципиально важно в случаях, при многооскольчатости перелома и невозможности имплантата взять на себя частично нагрузку. При этом, ранняя мозоль способна стабилизировать патологическую подвижность в надлежащей степени для снижения механической нагрузки. В случаях внедрения в существенные дефекты, сформированные за счет травмы, экстракции пораженной костной ткани новообразованием, кортикальные трансплантаты в незначительной степени способны обеспечить механическую составляющую несущей нагрузки опоры (К.А. Johnson, 1988; М.Ж. Hoffer, 2008; J.F. Innes, 2010).

Остеогенез – это способность остеобластов или остеопрогениторных клеток образовывать костную структуру. По имеющимся оценкам, жизнеспособность клеточной структуры трансплантата определяется на 15% при применении свежего ауто трансплантата с учетом оптимальной работы с ним (S.C. Kerwin, 1991; С.А. Kirker-Head, 1995; R.M. Kerry, 1999).

Одно их важных свойств, за счет которого костный трансплантат влияет на ускорение срастания костей, – остеоиндукция, данное явление характеризует процесс вовлечения мезенхимальных или плюрипотентных остеопрогениторных клеточных структур в зону перелома, далее вышеупомянутые клетки реорганизуются за счет митогенеза в хрящ и клетки кости. Отведена существенная роль в данном процессе костным морфогенетическим белкам (L. Levitt, 1988; A. Kolk, 2012; К.Н. Kraus, 2012).

Третья функция костного трансплантата, способствующая ускорению консолидирования, – остеокондукция, так как матричная структура трансплантата является каркасом или шаблоном для формирования новой кости. Неостеогенез берет начало с трехмерного алгоритма прорастания вглубь кровеносной системы (капилляры) периваскулярной структуры и плюрипотентных клеток от тканей реципиента в «строму» трансплантата. Следует отметить, что заново образовавшаяся кость претерпевает резорбционный процесс остеокластами и

подвергается ремоделированию (J.T. Marino, 2010; C. Myeroff, 2011; M.J. Lopez, 2013).

Механизм ремоделирования кортикальных трансплантатов достаточно медленный процесс и, как правило, неполноценный. Консолидация осуществляется благодаря кортикально-кортикальному заживлению, однако вначале оно является механически слабым соединением. Губчатая структура регенерирует с формированием эндохондральной кости в качестве остеокондуктивного каркаса и по завершению ремоделирования набирает физиологическую прочность (R.C. Penwick, 1991; R.V. Parker, 1995; M. Rabillard, 2009).

Важнейшим условием, незаменимым для благополучного использования трансплантатов и сращения переломов, является механическая стабильность. Созданию тканевой стабильности способствует использование кортикальных трансплантатов и части синтетических аналогов костного трансплантата, в то время как применение множества трансплантатов губчатой кости и синтетических заменителей не оказывают должного воздействия на механическую стабильность. При применении неструктурных материалов рекомендуется на определенное время не нагружать зону перелома для протекции трансплантата на ранних стадиях приживления (C.W. Schmiedt, 2007; G.R. Ragetly, 2011; B.G. Santoni, 2012). В процессе сращения наблюдается ремоделирование в соответствии с испытываемыми физическими нагрузками, воздействующих на кость (закон Вольфа) (K.R. Sinibaldi, 1989; D. Szentimrey, 1994; D. Szentimrey, 1995).

Большое количество трансплантатов имеют одно или несколько из трех свойств, при этом их следует использовать в зависимости от определенной ситуации. Когда в зоне перелома имеется необходимое количество остеогенных клеток, как в случае с дефектами метафизарной части дееспособной кости, возможно будет достаточно использование только остеокондуктивного матрикса. При этом в зоне с минимальным количеством остеогенных предшественников, при существенных повреждениях костной ткани, несращении со склерозом или в зонах с контаминацией может потребоваться применение симбиоза остеогенных клеток,

остеокондуктивного и остеоиндуктивного потенциала (N. Thompson, 1970; W.W. Tomford, 1999; M. Tshamala, 2006).

Аутогенный губчатый материал, на сегодняшний день, является приоритетным для трансплантации, благодаря наличию остеогенных факторов, в связи с чем ускоряется образование новой костной ткани, что несет в себе остеоиндуктивные факторы роста, причем матрикс является каркасом с существенной площадью поверхности для хорошей васкуляризации и остеокондукции. Губчатый трансплантат – единственный вариант для применения в контаминированную зону. Стоит сказать, что васкуляризация и остеокондукция в кортикальных трансплантатах осуществляется медленнее, из-за чего возможен процесс секвестрации (B.J. Van Vechten, 1993; G. Zimmermann, 2011; T.N. Vo, 2012; Д.А. Коробейникова, 2019). Для применения при восстановлении механического дефекта кортикальные трансплантаты имеют значительное преимущество, обеспечивающее определенную стабильность в заданной области. В сравнении с ауто трансплантатом губчатой части, кортикальный материал обладает относительно незначительными остеоиндуктивными и остеогенными свойствами.

Синтетические аналоги костного трансплантата – композиты, применяемые из-за их остеокондуктивных свойств и минимальных остеоиндуктивных свойств. Химический состав большого многообразия данных продуктов подобен составу истинной кости: соли кальция фосфата (гидроксиапатит, трикальция фосфат) или кальция сульфат в разнообразны формах. Данные составляющие могут отличаться по составу, адгезии, пористости, объему пор, контакты пор, аффинность к окружающим клеточным структурам, секвестрации и условиями применения (L. Levitt, 1988; С. Myeroff, 2011; G.R. Ragetly, 2011; Н.А. Кононович, 2018). Следует сказать, что из-за сложности взаимодействия и многообразия данных факторов достаточно трудно составить характеристики необходимого материала. Стоит отметить, что материалы имеющие минимальный размер пор 100 мкм, хорошо соединённых порами  $\geq 50$  мкм, с пористостью примерно 60%, являются оптимальными для транспортировки кислорода, питательных веществ,

васкуляризации и замещения внутрь костной ткани (А.Э. Изосимова, 2016; Т.Н. Вебчук, 2000).

Также из синтетических аналогов костного трансплантата рассматриваются такие составляющие, как керамика и цемент. Керамика, благодаря процессу производства превращается в твердую пористую структуру. Цемент является смесью фосфатов кальция, наносящегося в форме пасты с застывающим эффектом, имеющего ограниченную пористость, а также обладающим небольшим размером пор (L. Levitt, 1988; Г.Н. Берченко, 2001; А. Kolk, 2012;).

Отдельно стоит сказать, что к синтетическим трансплантатам относят биоактивное стекло и компоненты на базе полимеров. Большинство данных рассматриваемых синтетических материалов неустойчивые, требующие механической защиты за счет жесткой фиксации, из-за того, что имеют небольшую прочность на разрыв (Н.А. Башкатова, 2000; S.C. Hodge, 2011; P. Hernigou, 2012).

Применение части костного мозга для активации и стимуляции свойств консолидации изучают более ста лет, однако данный метод остается спорным. К значениям, влияющим на применение костного мозга, относятся: концентрация мезенхимальных структур, объем, а также алгоритм забора необходимого вещества. Также важны параметры пациента, такие как: возраст, локализация точки забора, вид получаемого матрикса, который сочетается с костным мозгом (С.W. Schmiedt, 2007; G.R. Ragetly, 2011; В.И Апанасевич, 2020). Даже с учетом удобства использования костного мозга в зонах перелома, эффективность данного способа не доказана. К аналогичному заключению пришли при применении PRP – технологии (обогащенной тромбоцитами плазмы), обладающей множеством ростковых факторов (трансформирующий фактор роста  $\beta$ , VEGF, FGFs, ИФР-1), которые, как известно, влияют на ускорение сращения костной ткани (О.А. Малахов, 2002; R.W. Vucholz, 2002; Ш.М. Ахмедов, 2015).

На сегодняшнее время при изучении трансплантатов, замещающие костную ткань применяется остеокондуктивный каркас с входящими в него ростковыми факторами или мультипотентными (стволовыми) клетками. Теоретически, применение мультипотентных клеток для регенераторного процесса костной ткани

предполагается многообещающим. Однако, отдельные аспекты, характеризующие источник клеток, каркаса материала, работу различных гормонов, а также факторов роста, биолого-механической среды изучены недостаточно для практического внедрения и применения.

Таким образом, создание биокompозитных материалов и покрытий для имплантов с последующим системным исследованием, их характеристик *in vitro*, а также *in vivo* с целью определения интеграционного, остеоиндуктивного, остеокондуктивного и антибактериального потенциала является достаточно актуальным направлением как в ветеринарной, так и в гуманной медицине. Проведенный на сегодняшний день анализ научно-практической литературы не позволяет считать вопрос решенным из-за отсутствия единого понимания в определении и выборе биоматериалов, покрытий для имплантов, так как одни композиты изучены недостаточно, а результативность других является спорной.

## **2.5. Лечение острых и хронических инфекций кости**

Остит или остеомиелит – это воспалительный процесс костной ткани с привлечением гаверсовых и фолькмановских каналов, а также костномозгового пространства и надкостницы. Инфекционная патология костей напрямую зависит от вида перелома (открытый, закрытый), ятрогенного фактора при оперативном вмешательстве, при использовании имплантатов и наличии системных патологий. Кусаные раны являются достаточно частой этиологией остеомиелита дистальных отделов конечностей, зубочелюстного аппарата, хвостовых позвонков животных (S. Stevenson, 1986; Г.Е. Афиногенов, 1993).

Под характер острой инфекции предполагается соответствующий анамнез, регионарная боль, отечный синдром, гиперемия, гипертермия ( $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ). На ранней стадии патологического процесса, в преобладающем большинстве случаев, рентгенологическая картина будет отсутствовать. Постоянно присутствующий лихорадочный процесс является наиболее ранним симптомом инвазии. Признаки инфекционного процесса костной структуры в послеоперационный период

развиваются в течении первых 48-72 часов, однако в данный временной период сложно дифференцировать начальное проявление остеомиелита от глубокой инфекции раневого процесса или послеоперационного отека, при этом для расхождения раны и формирования оттока необходимо 2-3 суток (Р. Muir, 1992; В.Н. Виденин, 2004; В. Ф. Войно-Ясенецкий (архиеп. Лука), 2006; В.И. Виденин, 2019).

При хроническом течении инфекции характерен соответствующий анамнез, экссудация из свищевых отверстий, снижение мышечной массы зоны патологии, контрактурный и фиброзный процесс с хромотой различной степени и характерными рентгенологическими изменениями (Л.Т. Волова, 2001; М. Rabilard, 2011; И.З. Гатиатуллин, 2019). Данные изменения характеризуют резорбтивные процессы, истончение кортикальных слоев, остеопороз, также ровный, экспансивный или спикурообразный рост новой костной структуры периостально, формирование секвестров с оболочками, рубцевание или отек окружающих мягких тканей. Секвестр – это некротизированный участок кости, отколовшийся от здоровой костной ткани в процессе омертвления, окруженный инфицированным экссудатом (Д. Гилберт, 2013; И.З. Гатиатуллин, 2019).

Стоит отметить, что секвестр не поддается резорбционным воздействиям с отсутствием стабильного кровоснабжения, он имеет усиленную рентгеноконтрастность и на рентгенограммах определяется как гиперинтенсивный участок кости с четкими неровными краями. Существенное количество диагностируется в интрамедуллярной полости или под накостными пластинами.

При формировании новой костной или фиброзной структуры может образовываться инволюкр - оболочка, или матрица окутывающая секвестр (Е.Г. Григорьев, 2006; А.В. Давыдова, 2017).

Достаточно часто остеомиелит вызван бактериями, также возможна грибковая и вирусная этиология, травмирующая кость и интрамедуллярное пространство. Стафилококковая инфекция (*Staphylococcus aureus*, *staphylococcus intermedius*) является основополагающей микрофлорой (50-60%), вызывающая инфекционный процесс в костной структуре у собак. Важно сказать, что большинство данных

бактерий резистентны к пенициллиновому ряду из-за образования бета-лактамазы (Н.А. Ефименко, 2004; Е.Н. Зарудная, 2021). В настоящее время вызвана обеспокоенность обнаружением метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MR3C) как превалирующего источника инфекции в зоне операционного поля в ветеринарии и гуманной медицине. Данный патоген имеет высокую резистентность к множеству антибиотиков и достаточно объемно распространен среди ветеринарных клиник (Ю.А. Захарова, 2008; А.С. Зенкин, 2016). В связи с этим, аспекты гигиены, меры личной безопасности при манипуляциях с пациентами, содержание, пред и постоперационный уход за раной и алгоритмы бактериального контроля, на сегодняшний день являются обязательными мерами, сконцентрированными для протекции с высокорезистентными микроорганизмами (А.В. Каплан, 1985; С.Н. Золотухин, 2017).

Аналогично, при остеомиелите часто обнаруживают *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, а также *Pasteurella* при кусаных ранах. Не стоит забывать существенную роль анаэробов в развитии остеомиелита, когда частота обнаружения данных бактерий составляет 64%. Подобные патогены включают микроорганизмы родов *Actinomyces*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* и *Fusobacterium*, при этом до 50% инфекций образованы одним патогеном, остальной процент – несколькими (И.И. Кузьмин, 2000; В.А. Конев, 2021).

Отдельно следует отметить пути передачи инфекции, они могут быть следующими:

1. естественное обсеменение при открытых переломах, операционных вмешательствах на мягких и твердых тканях, ранах. Достаточно существенный процент инфицированных переломов встречается при реконструкционных манипуляциях открытого перелома или открытой репозиции закрытых переломов с использованием металлоконструкций, имплантатов (В.А. Лукьяновский, 1984; А.Дж. Манграм, 2003).

2. естественное обсеменение от окружающих и близлежащих мягких тканей (Н.Е. Орлова, 2022).

3. обсеменение из кровеносной системы при таких заболеваниях, как вертебральный остеомиелит, дископондилит (*Nocardia*, *Staphylococcus*, *Brucella*) и бактериальный эндокардит (И.Б. Самошкин, 2008).

В общем порядке, костная структура достаточно устойчива к контаминации, как и любая ткань. Клиническая инфекция часто является следствием существенного и усугубленного патогенеза, чем просто бактериальной контаминации. Данный процесс сочетается с травмой окружающих мягких тканей за счет уменьшения или прекращения кровоснабжения, секвестрацией, присутствием ранее использованных имплантатов, нестабильностью костных отломков, а также понижением местных протекционных сил тканей и регенераторного фактора (J.E. Vardet, 1983; В.Н. Виденин, 2004; А.Н. Сизенцов, 2012).

При оперативном вмешательстве бактериальное обсеменение происходит в 71% случаев открытого и 41% закрытого нарушения целостности костей, при этом клиническое проявление инфекционного процесса развивается в несущественной части случаев. Не стоит забывать, что различные имплантаты для накостного и внутрикостного остеосинтеза играют существенную роль в контаминации костной структуры за счет неспецифического воспалительного процесса из-за подавления протекторных сил макро- и микроорганизма, тем самым образуя локальный очаг инфекции. Формируется биопленка за счет процесса гликокаликса патогенных бактерий. Данный процесс активизирует бактериальный рост, что защищает инфекцию от микрофагов, макрофагов и антител, при этом образуется способность бактериальной адгезии к имплантатам или материалам (В.Ф. Войно-Ясенецкий (архиеп. Лука), 2006; S. Boson, 2010; L.C. Burstiner, 2010).

Контаминация костной структуры образует застой сосудистого русла, отёк и развитие воспалительного экссудата в кости, оказывающие губительное действие на остециты и клеточную структуру костного мозга. Полиморфноядерные клеточные структуры образуют протеолитические ферменты, активирующие

механизм некроза тканей, понижение рН, деминерализацию остеомаатрикса и разрушение трабекул. Достаточно редко повреждение несет регионарную область, зачастую всю кость. Проникновение контаминированного экссудата активнее всего следует по интрамедуллярной полости, сосудистым каналам, в кортикальных слоях и под надкостницей. За счет увеличения объема экссудата повышается внутрикостное давление, что усиливает нагрузку на кровоток и участки, питающиеся от него, в большей степени страдающие от ишемии и некроза (D.N. Love, 1992; К.А. Johnson, 1994; В.И. Виденин, 2019).

При снижении острой фазы пиогенная фиброзно-грануляционная ткань атакует и адсорбирует некротическую губчатую ткань и формирует разделение в форме секвестров резорбционных частей кортикального вещества. Любое количество гноя в поднадкостничном просвете формирует отделение надкостницы от поверхностного слоя кортикала. В свою очередь надкостница создает ответную реакцию формированием новой кости с возможностью перекрывания и окружения инфицированной области, что приводит к образованию инволюкра. Данный процесс аналогичен классическому алгоритму формирования абсцесса. Стоит сказать, что инволюкр в себе имеет отводящие отверстия, образуя свищевые ходы, через которые оттекает гной, при этом окружающие ткани подвергаются обширному склерозированию, деформации и атрофии (P. Muir, 1992; M. Rabilard, 2011; Д. Гилберт, 2013).

Данный процесс отягчается нестабильностью костных отломков и, как следствие, понижением васкуляризации из-за межфрагментальной подвижности, увеличением диастаза в связи с резорбтивными процессами. Вовремя проведенное хирургическое и фармакологическое вмешательство способно остановить процесс распространения инфекции и погасить ее, после чего визуализируется поэтапное ремоделирование инволюкра в кортикальную структуру, похожую на базовую кость. Данный процесс несет в себе изменения некротизированной костной структуры, формирование молодой кости и изменение старой жизнеспособной кости (D.P. Smeak, 1987; M.M. Smith, 1989; С.А. Верещагина, 2004).

Некротическая костная ткань абсорбируется благодаря фиброзной ткани, формирующейся на ее поверхности, при этом губчатая составляющая может полноценно резорбироваться, сформировав полость. Некротическая кортикальная ткань в любом объеме поэтапно отделяется. После резорбции костная структура меньше разрушается и медленнее абсорбируется из-за склеротической ткани выстилающей стенки полости и облегающей секвестр. Иногда для тотальной абсорбции кортикальных секвестров у животных требуются годы и даже вся жизнь. Следует помнить, что некоторые секвестры не смогут абсорбироваться, что требует хирургического разрешения процесса (S. Stevenson, 1986; J.S. Weese, 2008; И.З. Гатиатуллин, 2019).

Молодая костная структура формируется от примитивных мезенхимальных клеток в зоне жизнеспособной надкостницы, эндооста и кортикальной структуры, при этом возможен рецидив инфекционного заболевания, что может привести к созданию прослойки инволюкра.

При остеомиелите жизнеспособные участки костной ткани усугубляются остеопорозом в острую фазу инфекционного процесса от дисфункциональной атрофии и деминерализации в процессе воспалительной гиперемии. После спада острой фазы и уменьшения инфекции функция пораженной зоны будет восстанавливаться с повышением плотности костной ткани (А. Ефименко, 2004; Е.Н. Зарудная, 2021).

Для установления диагноза, степени и уровня поражения определяющее значение имеет анамнез, клиническая картина и заключение радиологических исследований. Современные методы визуализации, такие как остеосцинтиграфия с технецием и магнитно-резонансная томография способны качественно определить инфекционный очаг костной ткани в различных зонах, что определяется большей чувствительностью методов в сравнении с рутинной диагностикой (S. Stevenson, 1986; И.З. Гатиатуллин, 2019).

Лечение базируется на антибактериальных препаратах, дренажах, хирургической обработке ран, методов стабилизации костных отломков, секвестрэктомии и применении трансплантатов и биокompозитных материалов.

Определенно, важным составляющим является бактериологический посев на анаэробы при хронических инфекциях и контаминированных ран. Следует производить забор из инфицированной зоны. При остром процессе правильнее производить тонкоигольную аспирационную биопсию из контаминированной зоны, при хроническом течении должен производиться посев материала, полученного в процессе секвестрэктомии. Макроорганизм настроен на сращение переломов даже с учетом инфекционных агентов, при этом процесс консолидации существенно замедлится (J.S. Weese, 2008; И.И. Кузьмин, 2000).

Р. Денни Хемиш (2007) и Чарльз Э. ДеКамп (2022) описывают то, что терапия острой инфекции определена быть агрессивной, направленная на профилактику хронических заболеваний:

1. системная антибиотикотерапия, изначально на основании эпидемиологии стационара (известные ятрогенные патогены) или знаний того, что значительная часть инфекций вызывается стафилококками, образующими бета-лактамазу, когда показано использование групп цефалоспоринов, линкозамидов, пенициллинов с клавулановой кислотой. Бактериальный посев с определением антибактериальной чувствительности устанавливает оптимальный препарат для терапии, на период 4-6 недель.

2. тщательная хирургическая санация инфицированных тканей.

3. постановка дренажной системы для раны при наличии экссудативных истечений. В некоторых ситуациях, возможно, потребуется после обработки оставить рану открытой. Так как сложно контролировать фиксацию дренажной системы у животных, гораздо безопаснее и легче лечить пациента с открытыми ранами, даже с учетом обнаженных имплантатов. Данный метод подразумевает с наложение влажных или сухих повязок, ежедневно меняющихся, до того времени, когда закончится экссудация из области раны при заполнении здоровой грануляционной тканью. Здоровая и чистая грануляционная ткань ускоренно закроет имплантат. В данный процесс возможно назначить внедрение аутогенного трансплантата от губчатой кости или биокомпозиционного материала, при этом отодвинуть рубцовую ткань и внести материал под нее.

В гуманной медицине часто проводят зашитие раны над дренажной системой, для проведения орошения и аспирации. Дренажную систему проводят через дно раны с выводом на поверхность кожи. Для санации используют антисептические жидкости, подбирающиеся по результатам бактериологического посева с тестом на чувствительность (В.А. Конев, 2021). Для животных использование данного метода затруднено, но возможно. Однако, открытое дренирование успешнее в случае тотальной эвакуации отделяемого и профилактирования создания хронического течения инфекции.

4. оценка и возможная модификация фиксации костных отломков для создания максимальной стабильности зоны патологической подвижности костных структур.

Лечение хронического течения инфекции включает следующее:

1. длительная антибиотикотерапия по аналогичной схеме, как и для острой инфекции с продолжительностью 6-7 недель и более. Высока вероятность проявления анаэробной микрофлоры, и для ее подавления необходимо назначение метронидазола и линкозамидов, а аминогликозиды и хинолоны – для подавления аэробных возбудителей (Н.А. Ефименко, 2004; Е.Г. Григорьев, 2006).

2. при определении секвестров применяется хирургическое устранение, при этом осуществляется аналогичный доступ, как и при открытой репозиции перелома. Необходимости проведения кюретажа области свищевания, также, как и добавления протеолитических ферментов и химических веществ после извлечения секвестров, нет. Следует удалить грануляционную костную ткань, вовлеченную в образование инволюкра, так как она может быть некротической и формировать повторный секвестр. Для того, чтобы не формировать существенную полость, удаляется костная структура до обнаружения точечного кровотечения от кортикального вещества. При сохранении свищевого отверстия следует провести повторную санацию для удаления оставшихся секвестров. Чаще всего процесс секвестирования наблюдается под накостной пластиной, в связи с этим назначается снятие металлоконструкции и санации ее ложа (А.В. Давыдова, 2017; Е.Н. Зарудная, 2021).

3. определение наличия стабильности зоны перелома. Если диагностирована с помощью рентгенограммы и биологической пробы консолидация с применением имплантатов при хронической инфекции, необходимо удалить импланты, однако, если консолидация еще не произошла, следует их оставить до сращения, после чего изъять. При диагностировании патологического люфта в области имплантатов их необходимо убрать и заменить подходящим устройством для фиксации. В таких случаях необходимо использовать внеочаговые аппараты внешней фиксации. После повторной стабилизации и обнаружения консолидации, следует убрать все имплантаты в данной кости, поскольку вокруг металла сохраняются бактерии (J.S. Weese, 2008; И.З. Гатиатуллин, 2019).

4. ситуация применения аутогенного трансплантата от губчатой кости возможна для сращения перелома при хроническом остеомиелите. Нельзя применять данные трансплантаты и биокомпозиционные материалы при наличии экссудата, например, в зоне секвестрэктомии. После извлечения резорбционных участков с учетом надлежащей терапии местной инфекции определяющим аспектом для ускорения сращения обширных участков или дефектов кортикальных частей является внедрение костного трансплантата или биокомпозиционных материалов в рамках последующей операции (Л.Т. Волова, 2001;).

5. в случаях, когда секвестр формирует всю толщину диафиза кости, данный процесс актуален для подрастающих питомцев (щенки) и, если удалить столь существенные объемы вскоре после травмы или в течение нескольких недель, окружающий надкостничный слой может выжить, а поднадкостничная гематома оссифицироваться. При данных ситуациях лучше отложить секвестрэктомию на несколько месяцев до формирования инволюкра от поднадкостничной кости, формирующего целостность диафиза. У некоторых молодых пациентов резорбция всей некротизированной костной структуры разрешается за несколько месяцев, но в случае удаления столь весомых участков секвестра, показано применение аутогенного трансплантата или биокомпозиционных материалов (Е.Н. Зарудная, 2021).

6. создание открытой раны и проведение хирургической обработки согласно методикам для острой инфекции (В.Ф. Войно-Ясенецкий (архиеп. Лука), 2006).

Подводя итог выше сказанному, следует считать, что травма или политравма, тем более ведущая к нарушению анатомической целостности кожных покровов, мягких тканей и костной структуры, ведет к активации воспалительных процессов, клеточного и гуморального иммунитета постепенно истощает ресурсы макро и микроорганизма. Собственно, пред и постоперационная премедикация, хирургическая санация является обязательным и даже необходимым фактором как в гуманной, так и ветеринарной медицине, профилактируя аэробные и анаэробные заболевания. Любое системное или точечное усиление бактерицидного и бактериостатического воздействия, даже исходящее от биоматериалов и покрытий, нанесенных на импланты, будет являться асептической и антисептической профилактикой, ведущей к ускорению восстановления организма. На сегодняшний день данный аспект является все еще актуальным.

## **2.6. Реабилитация в ветеринарной травматологии и ортопедии**

Концепция ветеринарной реабилитации пациентов, любого вида, возраста, пола состоит в том, чтобы как можно больше животных, утративших в процессе хронических заболеваний (приобретенные, врожденные), оперативного вмешательства и травматизации, реабилитировали свое физико-механическое, психологическое и социальное состояние при помощи скоординированных действий ветеринарных врачей, фельдшеров (В.В. Александров, 2013; Лоренц Майкл Д., 2015; П.А. Берест, 2019). Все это необходимо для возможности избежать инвалидизации или иметь минимальный уровень утраты трудоспособности и продуктивности, а также максимально приспособиться к новым переменам организма (Кодекс здоровья наземных животных. Франция, 2015).

На сегодняшний день, ветеринарная реабилитация является самостоятельным направлением, имеющим определенные методики исследования – применение

этиопатогенетических функциональных нагрузок, разнообразие специальных методов восстановления и терминологию (Дж. Морган, 2005; Д. Милс, 2010).

Ветеринарная реабилитология – раздел ветеринарной медицины, изучающий алгоритмы реабилитации, восстановление при разнообразных патологиях или после них, а также алгоритмы реабилитации инвалидизации или ограниченных физических и психических возможностей животных (А.А Стекольников, 2019; Е.А. Павловская, 2020).

По мнению А.А Стеколнкова (2019) и Е.А. Павловской (2020) целями ветеринарной реабилитологии как лечебного, восстановительного и профилактического направления в ветеринарии являются:

- образование системы, для стабилизации, восстановления и улучшения здоровья и продуктивности животных;
- реализация жизненного потенциала макроорганизма для ведения полноценной производственной и социальной жизни;
- понижение процессов старения, заболеваемости, несвоевременной смертности, инвалидизации;
- повышение продолжительности жизни и ее качество.

И.М. Телебокова (2018) и Л.Н. Трудова (2022) утверждают, что фундаментальные аспекты ветеринарной реабилитологии как раздела ветеринарной медицины подразделены на:

- методологический – понимание о биологической и социальной роли животных;
- биологический – физиологическое представление о функционировании систем организма, фенотипической адаптации и регенерации;
- социальный – целесообразность, а также социальная востребованность участия животных в общественной жизни человека (собака-поводырь);
- организационно-правовой – является самостоятельной научной дисциплиной как область практической деятельности;
- технологический – создание инвентаря и оборудования для изучения, исследования реабилитации;

– научно-ветеринарный – результаты ветеринарной медицины, тесно переплетающихся смежных наук и прогресс в техническом плане, формирующее результативное решение в направлении восстановительной и заместительной (имплантаты/протезы) терапии.

Синергия данных аспектов и формирует реабилитацию как самостоятельную дисциплину, включающую научные принципы воздействия на макроорганизм и окружающую среду (И.М. Телебокова, 2018; Л.Н. Трудова, 2022).

Следует отметить, что задачами лечебных мероприятий являются: устранение этиологического фактора, познание патогенетического механизма и выбор дальнейшего метода лечения, восполнение дефицитных состояний либо, при невозможности восстановления, минимизирование проявления заболевания и осложнений. Следовательно, задача лечебных мероприятий – ликвидация или снижение клинических признаков основного заболевания (M.W. Bromiley, 1995; Д.С. Ульянов, 2016; В.А. Епифанов, 2021).

Ветеринарная реабилитация применяется в ветеринарных клиниках, организациях и определяется комплексным применением лекарственной, немедикаментозной терапией, физическими и инструментальными методами.

M.W. Bromiley (1995), Д.С. Ульянов (2016) и В.А. Епифанов (2021) приходят к выводу, что ветеринарная реабилитация включает в себя:

– сбор анамнеза, проведение оценки и диагностики клинического состояния животного, изучение рисков осуществления реабилитационных манипуляций, факторов, ограничивающих проведения реабилитации; морфофизиологических параметров животных; психоэмоционального фона; оценка отсутствующего функционала;

- определение реабилитационного диагноза;
- установление реабилитационной обоснованности и способности;
- определение цели реабилитации и ее мероприятий;
- создание индивидуального алгоритма (программы) реабилитационных мероприятий;

- установление реабилитационного потенциала организма (перспективы восстановления);
- установление плана реабилитации;
- проведение лекарственной и немедикаментозной (физиотерапия, лечебная физическая культура, массаж, отрегулированное питание, рефлексотерапия, тепло-, холодо-, электротерапия) терапии, с учетом средств, оптимизирующих условия жизни к функциональным особенностям пациента, в том числе при помощи средств передвижения, протезирования и применения ортезов;
- установление прогноза реабилитации и определение необходимости пациента в дополнительных реабилитационных мероприятиях или их завершении;
- профилактика и диспансеризация при осложненных заболеваниях;
- гигиеническое нормирование.

На сегодняшний день выделяют несколько направлений ветеринарной реабилитации. Основополагающим является кинезиореабилитация, характеризующаяся восстановлением возможностей двигательных задач при различных условиях и аспектах жизнедеятельности: от самых минимальных (механических) до усложненных. Реабилитация локомоторной функции не только при нарушениях опорно-двигательного аппарата (костно-суставной, сухожильно-связочный), но и травматизации тканей, структур и функций центральной и периферической нервной системы (Д.С. Ульянов, 2016; Н.В. Шамсутдинова, 2020).

Отдельным направлением является вегетореабилитация, при которой происходит восстановление «трофического статуса» макроорганизма, стимулирующая функции внутренних органов, вегетативных и соматических процессов, метаболизма (W.H. Akeson, 1987; O.B. Шимко, 2012).

Также на основании данных W.H. Akeson (1987) и O.B. Шимко (2012) реабилитационный потенциал с позиции ветеринарии оценивается как:

- высокий – характеризуется достижения целостной реабилитации здоровья, всех обычных для пациента жизненных функций. При данном значении реабилитационного потенциала предполагается возвращение животного к полному объему физиологических функций;

– удовлетворительный – присутствие умеренно выраженного нарушения функций, частичного уменьшения качества и уровня жизнедеятельности, а также поддержки со стороны ветеринарного врача реабилитолога, владельца;

– низкий – определен медленно прогрессирующими острыми и хроническими патологиями, выраженными снижением функций, ограничивающих виды жизнедеятельности с отключением отдельных систем организма;

– отсутствие реабилитационного потенциала – резко выраженный дефицит функций при прогрессирующих течениях заболеваний при несостоятельности компенсации или самостоятельного регулирования аспектов жизнедеятельности животного.

Стоит отметить, что при общей оценке восстановительного потенциала определяющее значение имеет оценочный прогноз предполагаемого исхода реабилитации (С. Bassett, 1972; Д.С. Ульянов, 2016; В. Bockstahler, 2017).

С. Bassett (1972), Д.С. Ульянову (2016), В. Bockstahler (2017) определили систему реабилитации животных с широким диапазоном системного и инструментального приложения. Данная система включает следующее:

– манипуляции/мероприятия по предотвращению развития различных нарушений;

– профилактика вторичных проявлений патологий у пациентов с клиническими признаками (сосудистые, церебральные, метаболические, эндокринологические и др.);

– купирование и восстановление нарушений в острой фазе заболевания;

– восстановительная курация и реабилитация с максимально возможным результатом.

В связи с тяжестью состояния пациентов С. Bassett (1972), В. Bockstahler (2017), В.А. Епифанов (2021) определили следующие этапы реабилитации:

– первый этап ветеринарной реабилитации формируется в острый этап проявления заболевания или травматизации в ОРИТ ветеринарных клиник;

– второй этап ветеринарной реабилитации – поздний, отсроченный реабилитационный период при хронических течениях или вне обострения;

– третий этап – данный период характеризуется остаточными явлениями при хронических течениях патологий без фаз обострения с применением разных методов физиотерапии: лечебной физической культуры, рефлексотерапии, массажа, электростимуляции, терапевтического ультразвука, экстракорпоральной ударно-волновой терапии, гидротерапии, термотерапии.

Н.В. Шамсутдинова (2020) и В.А. Епифанов (2021) утверждают, что нарушения, сформировавшиеся в процессе патологического процесса, можно разделить на критерии оценки физического состояния организма:

– повреждение (impairment) – уменьшение или отклонение от референса анатомических, физиологических, психоэмоциональных структур и функций;

– инвалидность – утрата или объединенное ограничение навыков (disability) в функциях или структурах организма, из-за возникающих патологий.

Переходя к физиотерапии стоит сказать о ее разнообразии и важности для реабилитационных мероприятий.

Массаж – неотъемлемая составляющая физиотерапии, спортивной медицины, терапии в гуманной медицине. Следует сказать, что массаж достаточно распространен и эффективен в ветеринарии в связи с тем, что большинство животных получают удовольствие и сами заинтересованы в данной манипуляции (R. Coutts, 1982; H. Del, 1991; Н.В. Шамсутдинова, 2020).

Разнообразные техники массажа используют для достижение повышенного регионарного кровоснабжения, характеризующегося гиперемией. Повышение кровоснабжения увеличивает оксигенацию и эвакуацию продуктов обменных процессов, что улучшает эффективную мышечную активность и понижает болевой синдром из-за стимулирования и высвобождения эндорфинов, эндогенных веществ, влияющих на снижение боли (H. Dietl, 1995; P. Dosch, 1995; В.А. Епифанову, 2021).

Повышение местной температуры приводит к разогреву мышечного каркаса, увеличению эластичности сухожильно-связочного аппарата, как следствие катализирование процессов восстановления трофики и амплитуды движения, повышение венозного и лимфатического движения, реорганизации фиброзно-

склерозных процессов. Животным с неврологическими дефицитами данный вид физиотерапии применяется для повышения или понижения мышечного тонуса, улучшения проприорецепции и соматостезии (W.F. Enneking, 1972; C. Frank, 1984; Н.В. Шамсутдинова, 2020; В.А. Епифанову, 2021).

Отдельным аспектом, при применении массажа, является установление контакта или связи с пациентом (животным), что в свою очередь способствует эмоциональному и психическому расслаблению (R. Gelbermann, 1982; С.В. Frank, 1996).

Также массаж необходим при вторичном мышечном напряжении по отношению к компрессионным патологиям спинного мозга и ортопедическим заболеваниям, так как сегментарная чувствительность нервов, физическая перегрузка, атаксия приводят к ощутимым мышечным спазмам и напряжениям. Активизации кровоснабжения в зоне терапии или послеоперационного периода, травмы помогает предотвратить или улучшить приток крови в зоне поражения, сенсорное восприятие. В медицине и по терапевтическим показаниям массаж используется для подготовки окружающих мышечных, сухожильно-связочных структур к тренировкам, процессу «остывания» после прекращения нагрузок (А. Grodzinsky, 1983; O. Gillert, 1995).

Электростимуляция определяется как эффективный способ физиотерапии и реабилитации животных при ортопедических и неврологических патологиях. Преимуществом данного способа является возможность его применения при острой и хронической боли с мышечной атрофией. Стоит отметить, терапевтически применяют низкочастотные импульсные переменные токи, при этом моторный ответ на данную стимуляцию со стороны иннервируемой группы мышц зависит от частоты импульсов и частоты применения процедур (F. Nefti, 1995; J. Henke, 2001).

Последовательные импульсы, частотой от 25 – 85 Гц, стимулируют мышечный тонус, однако утолщенные миелиновые нервные волокна обладают более низким пороговым значением в сравнении с безмиелиновыми нервными структурами, что играет существенную роль в электротерапии. Быстро сокращающиеся волокна, в данном диапазоне частот, изначально сокращаются первыми, после происходит

сокращение медленно сокращающихся волокон. Данная концепция не характеризует физиологический алгоритм работы мышечной ткани «сила и выносливость». В связи с этим существенно важно синергировать электротерапию «сила» с усиленными тренировками на выносливость (Н. Jantsch, 1981; J. Jenrich, 2000).

Короткие малочастотные импульсы обладают стимуляционным воздействием на мышечную структуру только посредством контакта на двигательные нейроны, иннервирующие мышцы (С. Kisner, 1996; R. Klinkе, 1996).

Нейромышечную электростимуляцию используют в качестве консервативной монотерапии, а также постоперационного периода как ортопедических, так и неврологических заболеваний, контролируя острый или хронический болевой синдром (артрит, спондилез, спондилоартроз, мышечные спазмы, синдром конского хвоста, Вобблер синдрома, компрессионных заболеваний спинного мозга), при этом катализируются регенеративные процессы окружающих тканей, предупреждающие развитие атрофии (А. Lavigne, 1973; R. Lee, 1981).

Временные и дозированные режимы, частота электростимуляции подбирается индивидуально, отталкиваясь от типа и тяжести патологии, в соответствии с ответной реакцией организма (А. Pischinger, 1980; А. Lowj Reed, 2000).

Терапевтический ультразвук – звуковые колебания на частотах, больше диапазона человеческого слуха (16-20 кГц). Данный метод представляет собой механические колебания, образующиеся акустическим источником и распространяющиеся продольно к источнику звука. Для реабилитации применяется от 0,5 до 5 мГц, например, частота в 1 мГц поглощается глубиной 2-5 см (J.R. Ralphs, 1980; E. Preisinger, 1997).

Данный метод особенно эффективен при лечении ортопедических патологий суставных комплексов и заболеваний мышечной ткани, понижая болевой синдром, улучшая васкуляризацию и эластичность тканей. Для распространения ультразвуковых колебаний необходимо присутствие материи, при этом механическая работа в тканях трансформируется в теплоту, а ее количество

пропорционально зависит от структуры ткани и частоты ультразвука (R. Salter, 1980; M. Schafer, 2001).

Энергия напряжения волн образует вибрацию молекул в структуре тканей, формируя явление микромассажа. Однако, следует помнить, что при применении ультразвука возможен эффект кавитации/крепитации (формирование пузырьков газа в тканях), что может создать дополнительную травматизацию тканей (А.М. Schoen, 2003).

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) на сегодняшний день является относительно новым методом в реабилитации, так как изначально данный метод разработан в гуманной медицине для разрушения камней в урологии. Ударные волны – механические волны, определенные достаточно резким и скоростным повышением давления. Благодаря контактной среде (гель для УЗИ) происходит попадание ультразвуковых импульсов в интересующую тканевую зону организма (I.V. Senne, 2001; М.Ю. Готовский, 2017).

Долгосрочная анальгезия при использовании ЭУВТ объясняется физико-химическими трансформациями в клетках, где ударная волна активирует репарационные свойства, подавляя болевой синдром (I.V. Senne, 2001).

Гидротерапия. В гуманной и ветеринарной реабилитации физические свойства водной среды успешно используются врачами. Плавучесть понижает весовую нагрузку, в связи с чем уменьшается нагрузка на конечности, что формирует облегченную реализацию упражнений пациентов с ортопедическими патологиями (S. Taske, 2003).

Жидкостное давление, оказываемое на организм, понижает воспалительные реакции и отек. Энергия, потраченная на преодоление сопротивления жидкости, используется для стабилизации и укрепления мышечной ткани, при этом вязкость формирует стабилизационное действие из-за эффекта плавучести. Пациенты, не способные поддерживать положение тела в пространстве на суше, способны стоять в воде и выполнять терапевтические упражнения, однако, из-за поверхностного натяжения, задания на поверхности воды сложнее, чем в воде (S. Taske, 2003).

Следует помнить, что гидростатическое давление повышает давление на грудную клетку, а теплая вода способствует нагреванию организма и повышению сердечно-сосудистого стресса.

На сегодняшний день, потенциал гидротерапии разнообразен: при ортопедических и неврологических заболеваниях, для улучшения мышечной силы и подвижности суставов (F. Van Den Berg, 1999).

Термотерапия – это использование физических агентов или средств для согревания или охлаждения тела организмов. Тепло стимулирует поверхностные структуры, что способствует высвобождению медиаторов (гистамин, брадикинин, простагландины), расширяющих кровеносные сосуды. Вызванная теплотой активизация терморцепторов и васкуляризация в зоне терапии способна снизить болезненность за счет «воротной теории боли», а также понижения активности ноцицепторов (Т. Videmann, 1987; Л.Н. Трудова, 2004).

Тепло повышает эластичные свойства фиброзной, соединительной ткани, сухожильно-связочного аппарата. Для проявления терапевтического эффекта, температуру тканей следует увеличить на 3 °С. Перечисленные положительные эффекты затрагивают только поверхностные ткани, ультразвук используется для транспортировки теплоты в глуболежащие слои. Тепловые аппликации применяются для лечения хронических дегенеративно-дистрофических патологий, а также для согревания организма перед активными и пассивными упражнениями (А. Zohmann, 1994; Лоренц Майкл Д., 2015).

Следует сказать, что невозможно сформировать стандартный (базовый) реабилитационный протокол, подходящий каждому пациенту. Каждый алгоритм реабилитации учитывает индивидуальные аспекты животного и владельца. Данный протокол определяется типом и степенью тяжести первичной патологии, доступностью физиотерапевтических методов, фармакологическими препаратами, хирургическим лечением, согласием и пониманием владельцем соответствующих рекомендаций. Протокол реабилитации гериатрического и послеоперационного животного, совершенно естественно, отличается, при этом огромное значение имеет клиническое состояние пациента на момент поступления. Ветеринарные

специалисты всегда должны учитывать какие цели, в индивидуальном порядке, могут быть реализованы и за какой временной промежуток (В.В. Александров, 2013; П.А. Берест, 2019).

Анализ имеющейся информации свидетельствует о том, что на данный момент предложено и апробировано достаточное количество методов физиотерапии и реабилитации, берущее начало из гуманной медицины, однако этот вопрос нельзя считать разрешенным поскольку при проведении реабилитации у животных имеется ряд особенностей, отягчающих данную терапию. Речь идет о размерах локомоторного аппарата, даже в рамках одного вида животных, а также поведения, ментального статуса, патологий и сопутствующих заболеваний животных, что в свою очередь затрудняет работу реабилитолога или оператора. В связи с вышеизложенным, разработка способов нейромышечной реабилитации для профилактирования, поддержки или восстановления первичных и вторичных заболеваний опорно-двигательного аппарата у мелких непродуктивных животных остается необходимой.

### III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Методология, материал и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в период с 2020 по 2024 гг. в ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Экспериментальная часть проводилась в ФГБОУ ВО Вавиловский университет, клиническая часть проводилась в ветеринарной клинике «DoctorVet» города Саратов.

Предметом исследования являлся гомеостаз организма животных, физико-химические и биофармацевтические свойства разработанных материалов, их терапевтическая эффективность при травматолого-ортопедических патологиях у мелких непродуктивных животных, кровь лабораторных и экспериментальных животных, клинические, биохимические, рентгенологические, гистологические, биомеханические, иммунологические исследования.

Материалом для экспериментальной части исследований являлись пробы крови животных (n=560), сыворотка крови животных (n=560), фрагменты костных тканей зоны консолидации животных для гистологического исследования (n=30), рентгенограммы животных (n=840). Общий экспериментальный материал составил 245 голов животных (кролики, собаки, мыши).

Объектом для экспериментальных исследований стали клинически здоровые кролики породы «Шиншилла» в количестве 55 голов в возрасте 9 месяцев и живой массой  $2,97 \pm 0,3$  кг, белые инбредные мыши в количестве 160 голов в возрасте 2 месяцев и живой массой  $23,0 \pm 0,3$  г, беспородные собаки в количестве 30 голов в возрасте 1 года и живой массой  $10,0 \pm 3,5$  кг.

Материалом для клинической части исследований являлись рентгенограммы 434 животных (n=1736). Общий клинический материал составил 434 пациента, из них: 186 кобелей, 125 сук; 70 котов и 53 кошки распределенных по возрастному фактору, уровню и виду перелома, а также методу остеосинтеза.

Научно-исследовательская деятельность определена семью этапами (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема структуры исследования

**Первый этап** исследовательской деятельности посвящен разработке биокomпозиционного остеопластического материала / покрытия для имплантов, обладающего остеокондуктивностью, остеоиндуктивностью, регенераторными и антибактериальными свойствами для использования в лечении при ортопедических заболеваниях животных:

1. 1,5% биокomпозиционный остеопластический материал. В качестве активнoдействующего вещества данный биокomпозит содержит гидроксиапатит –

1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин - 0,05 г, альгината натрия – 0,75 г и растворитель вода до 50,0 мл.

2. 2% биокomпозиционный остеопластический материал. В качестве активноедействующего вещества данный биокomпозит содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин - 0,05 г, альгината натрия – 1,0 г и растворитель вода до 50,0 мл.

3. 3,5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для имплантов. В качестве активноедействующего вещества данное покрытие содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин - 0,05 г, полилактид – 3,5 г.

4. 5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для имплантов. В качестве активноедействующего вещества данное покрытие содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин - 0,05 г, полилактид – 5,0 г.

**Второй этап** связан с изучением общетоксических и антибактериальных свойств разработанного материала и покрытия для имплантов на лабораторных животных с определением безопасности их применения в ветеринарной практике.

Определение общетоксического действия осуществлялось по «Правилам лабораторной практики в РФ» (Приказ № 708н от 23.08.2010 г.) и «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая (2012). Опыты с лабораторными и целевыми животными осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (от 12.08.1977 г. №755), «Международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным», ГОСТ ISO 10993-1-2011, а также рекомендациями Комитета по Этике ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Данные исследования проводились согласно утвержденному протоколу и в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя.

Формат исследования определен «Правилами проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения,

клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» (от 06.03.2018 г. № 101) и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая (2012) и OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS "Acute Dermal Toxicity".

Зооигиенические условия всех экспериментальных животных были идентичными, регламентированными рекомендациями по содержанию и кормлению лабораторных животных (ГОСТ 33215-2014). Опыты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (от 12.08.1977 г. №755), «Международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным», ГОСТ ISO 10993-1-2011.

В эксперименте использовались: инбредные линии мышей (BALB/CJLac. Масть – белая, альбиносы. Генотип – b, c, H-2d. Возраст: 2,0-3,0 месяца. Масса: 22-24 г.), используемые во всех областях медико-биологических исследований. Животные разведены специально и ранее не использовались в исследованиях.

Поставщик: Филиал «Андреевка» ФГБУН "НЦБМТ" ФМБА России (ИНН 7709379649; КПП 504402001; e-mail: andreevka-kv@rambler.ru; Адрес: 141551 р/п Андреевка Солнечногорского района, Московской обл.; Т/Факс +7 (495) 536-27-99).

Кролики породы Шиншилла (Возраст: 9 месяцев. Масса: 2,7-3,5 кг.). Животные разведены специально и ранее не использовались в исследованиях.

Поставщик: Филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (ИНН/КПП: 7709279649; Адрес: 142350, Московская область, Чеховский район, р.п. Столбовая, ул. Мира, вл.1 А; e-mail: biomaus@mail.ru; тел.: 8(496)726-95-15).

Содержались животные в клиническом стационаре ФГБОУ ВО Вавиловский университет, согласно санитарным правилам и на стандартном рационе в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных

правил и норм САНПИН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Мыши содержались в поликарбонатных боксах по 4 головы в каждой. Древесные опилки использовали в качестве подстилки. Для питания использовали сухой брикетированный корм ПК-120 ГОСТ Р 51849-2011 Р.5 (ООО «Лабораторкорм», г. Москва).

Кролики содержались в отдельном помещении в клетках размером 500x450x350 мм по 2 головы в каждой. Древесные опилки использовали в качестве подстилки. Для питания использовали комбикорм для кроликов ПК – 90. Состав: кукуруза, пшеница, ячмень, отруби, монокальцийфосфат, мел, соль, премикс витаминно-минеральный, жмых подсолнечный, жмых соевый. Комбикорм гранулированный — гранула. Компания Южная Корона - БКЗ, ООО (Брюховецкая).

Для поения «ad libitum» применяли стандартные поилки и закупали бутилированную воду «Белый ключ».

Животных содержали при температуре воздуха 20-22 градуса и относительной влажности – 60-70%, данные параметры измерялись ежедневно и документировались. Освещение – естественно-искусственное (12 часов свет и 12 часов темнота).

Групповой подбор животных производился методом «Случайных чисел» исходя из массы тела, не отклоняясь от среднеарифметического больше чем на 10%. Определение массы тела при помощи весов РА2102С (ОНАУС).

Каждое животное (мыши, кролики) маркировали детектируемой меткой с помощью пикриновой кислоты. Клеточная этикетка включала в себя: название опыта, временные рамки, номер группы, количество исследуемых животных, ответственное лицо. Методику и подготовку к испытаниям проводили согласно ОФС.1.2.4.0004.15 Аномальная токсичность (ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0060-07), а также ГОСТ 12.1.007-76. Перед проведением исследований, животных не кормили и не поили, проводили контрольное взвешивание с последующим распределением по группам, спустя 2 часа после опытов производили очередное взвешивание.

Методические особенности описаны в процессе изложения собственных исследований.

Определение чувствительности резистентной микрофлоры к амоксициллину, активное действующее вещества биокompозита и покрытия для имплантов проведено методом двойных серийных разведений согласно методическим указаниям (МУК 4.2.1890—04), (Vet Union, №AN474-M).

**Третий этап** связан с определением клинико-рентгенологической, клинико-биохимической, гистологической, а также цитокиновой картины целевых животных при использовании разработанного биокompозиционного остеопластического материала и покрытия для имплантов.

Собаки содержались в отдельном помещении, в зоне вивария, клинического стационара ФВМПиб ФГБОУ ВО Вавиловский университет. Каждая собака располагалась в отдельной клетке размером 1000x700x760 мм. Для питания использовали полноценный рацион из готового корма «Chappi». Для поения «ad libitum» применяли стандартные поилки и покупную бутилированную воду «Белый ключ». В течении 30 суток до проведения исследований провели карантинные мероприятия, двукратную противопаразитарную обработку (Инспектор, Производитель: НПФ ЭКОПРОМ, ЗАО) и двукратную вакцинацию с интервалом в 28 день (Эурикан DHPPi2L; DHPPi2RL, Производитель: MERIAL (Франция)). За сутки до хирургического вмешательства животных переводили на голодную диету, оставляя только воду.

Животных содержали при температуре воздуха 20-22 градуса и относительной влажности – 60-70%, которые измерялись ежедневно и документировались. Освещение – естественно-искусственное (12 часов свет и 12 часов темнота). Двукратный ежедневный моцион.

Групповой подбор животных производился методом «Случайных чисел» исходя из массы тела, не отклоняясь от среднеарифметического больше, чем на 10%. Определение массы тела проводили при помощи платформенных весов «Красная армия» (Производитель: МИДЛ).

Каждая собака маркировалась с помощью ошейника, включающего в себя кличку и порядковый номер. Клеточная этикетка включала в себя: название опыта, временные рамки, номер группы, ответственное лицо. Перед проведением исследований, собак не кормили и не поили. Спустя пару часов проводили контрольное взвешивание с последующим распределением по группам. Методические особенности описаны в процессе изложения собственных исследований.

Согласно клиническому обследованию, после исследования общетоксических свойств и оперативного вмешательства, мышам, кроликам и собакам проводили ежедневный контроль общего состояния организма: термометрия, осмотр слизистых оболочек, регистрация дыхательных движений, состояние аппетита, акта дефекаций и мочеиспускания, количество и характер выделений из конъюнктивы и носовых проходов, симптомы (rubor, tumor, calor, dolor, function laesa) воспалительного процесса в местах оперативного вмешательства, а также в области контакта «металл-кость», проведение биологической пробы, состояние операционных узлов, а также функционал оперированных конечностей.

Анестезиологическое сопровождение кроликов и собак определено протоколом, состоящего из: премедикации (Цефазолин - 20 мг/кг, в/в; Анальгин - 20 мг/кг, в/в; Дексдомитор - 4 мкг/кг, в/м), индукции (Телазол - 0,5 мг/кг, в/в; Пропофол - 2 мг/кг, в/в), индивидуальной интубации ЭТТ (эндотрахеальная трубка), поддержанием препаратом Изофлюран - 1,5 об%, анальгезией (Лидокаин болус - 1 мг/кг, в/в), далее ИПС (инфузия с постоянной скоростью) Лидокаин 30 мкг/кг/мин + Дексдомитор - 0,5 мкг/кг/час; Телазол - 2,0 мг/кг, в/в. Процесс дыхания определен ИВЛ (искусственная вентиляция легких) (Mindray Veta 5, Китай). Общее среднестатистическое время анестезии 100 минут, время пробуждения 15 минут. Послеоперационная анальгезия (Мелоксивет 0,2% - 0,06 мл/кг, п/к; ИПС Лидокаин + Дексдомитор).

Рентгенографию проводили с помощью рентгеновского аппарата Eso Ray Orange 1040HF (Панель-детектор PZ-medical 1417) (Южная Корея) с DR-панелью. Для контроля динамики минерализации в области перелома на аппаратно-

компьютерном комплексе «ZOOMED» (ПО: VetConsole; Версия ПО: V5.0.0.6; Название фирмы: PZMedical; Авторские права: Copyright© 2021 PZMedical Technology Company Limited) обрабатывали оцифрованные изображения рентгеновских снимков, исполненных в двух стандартных (латеро-медиально, дорзо-вентрально) ортогональных проекциях: до, после операции, а также на 3-и, 7-е, 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после оперативного вмешательства.

Настройки аппарата: проникающая способность рентгеновских лучей (KV) 40-80 KV, сила рентгеновских лучей (mA) 40-200 mA, выдержка (mSec) 40-200 mSec в зависимости от целей диагностики, размеров и видов животных.

Исследования морфологического состава клинического анализа крови кроликов и собак осуществляли на гематологическом анализаторе Mindray BC-2800 Vet (China), с применением гематологических реагентов Diatron (Диатрон).

Взятие крови у животных производили по всем правилам асептики и антисептики из ушной вены или из вен предплечья утром натощак до проведения экспериментов, на 3-и, 15-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства в объеме 2,0-3,0 мл. Для исследования цитокинового профиля забор крови у собак осуществлялся до проведения оперативных вмешательств, на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 45-е и 60-е сутки после них. Использовали вакуумные пробирки с ЭДТА K2 LindVac 1 мл 13×75 мм для гематологии (производитель: OÜ InterVacTechnology, Эстония).

При этом у кроликов и собак определяли: Лейкоциты (WBC); Абсолютное содержание лимфоцитов (LYM); Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID); Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA); Относительное содержание лимфоцитов (LYM); Относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID); Относительное содержание гранулоцитов (GRA); Эритроциты (RBC); Гемоглобин (HGB); Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC); Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH); Средний объем эритроцита (MCV); Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации (RDW-CV); Относительная ширина распределения эритроцитов по

объему, стандартное отклонение (RDW-SD); Гематокрит (HCT); Тромбоциты (PLT); Средний объем тромбоцитов (MPV); Относительная ширина распределения эритроцитов по объему (PDW); Тромбокрит (PCT); Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR).

Биохимическое исследование сыворотки крови экспериментальных животных производили с помощью биохимического анализатора полуавтоматического типа BioChemSA (USA) с применением реагентов линейки Диакон-ДС (Россия).

Забор крови кроликов и собак производили одновременно как для клинического, так и биохимического исследования. Использовали пробирки с активатором образования сгустка – сухой SiO<sub>2</sub> (диоксид кремния) (Производитель: Improvacuter, Китай). Центрифугирование полученной крови при 3,5 тыс. оборотов в течении 10 минут с помощью напольной высокоскоростной центрифуги 1248R (GYROZEN, Корея).

При этом у кроликов и собак определяли: АЛТ; АСТ; Щелочная фосфатаза; Общий белок; Альбумин; Глобулин; Мочевина; Креатинин; Общий билирубин; Глюкоза; Гамма-ГТ; Кальций; Фосфор; Магний; Натрий; Калий.

Оценку биореологических свойств костной структуры осуществляли согласно фундаментальному морфологическому исследованию на светооптическом уровне декальцинированных срезов, гистотопограмм. Определяли вектор, скорость и результат процесса консолидирования, васкуляризации и ангиогенеза с особенностями строения костных регенератов после применения разработанных материалов.

Животным (собакам) однократно производился перпендикулярный латеро-медиальный забор костного регенерата со средней трети диафиза лучевой кости с помощью иглы для трепанобиопсии костной ткани BEST LISAS (БЕСТ ЛИСАС) BSL1305, 13G.

Гистологическое исследование костной ткани, полученной с помощью толстоигольной пункционной биопсии, проводили по стандартной методике в нашей модификации (А.В. Пахт, 2008).

Изначально производили декальцинирование полученного материала с помощью декальцинатора на основе муравьиной и соляной кислот (до 3 суток), при этом оценка положительного результата, данного процесса, осуществлялась инструментальной пальпацией, проколом иглой, взвешиванием.

Далее производили формалиновую фиксацию материала (до 10 суток), с последующей промывкой в проточной воде (от 5 до 60 минут), затем его фиксация и нарезка на замораживающем санном микротоме (МС – 2).

Полученные срезы расправляли в контейнере с водой, а затем с помощью кисточки переносили на предметное стекло, смазанное фиксирующей жидкостью (смесь глицерина и профильтрованного через бумажный фильтр яичного белка, 1:1). После суточного высыхания приступили к процессу окрашивания, производимого с помощью тионин-пикриновой кислоты по методу Шморля.

Исследование готовых гистопрепаратов осуществлялась с помощью светоптического микроскопа (Микромед 3, ЛЮМ LED, Китай) под увеличением x100, x200, x400.

Определение цитокинового профиля проводили с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа при применении тест-систем фирмы «Белки антитела РФ; Производитель: Cloud-Clone Corp. Сертификация: ISO13485:2016 / ISO9001:2015 на ИФА анализаторе «Thermo Scientific Multiskan FC, USA».

С помощью данного исследования определяли динамику основных цитокинов, регулирующих процесс репаративного остеогенеза.

Регистрировали уровни концентрации ИЛ-1 $\beta$ , отвечающего за инициацию воспалительной реакции, участвующей в клеточной пролиферации, дифференцировке и процессе апоптоза, также оказывающего мощный стимуляционный эффект на резорбтивную активность зрелых остеокластов и их дифференцировку, ИЛ-6, оказывающего влияние на процесс пролиферации и дифференциации остеокластических прекурсоров в цельные остеокласты, также способствующего ингибированию избыточной резорбции костной ткани, ФНО- $\alpha$ , регулирующего уровень кальция в сыворотке крови, повышающего образование

зрелых остеокластов, также увеличивающего численность остеокластических предшественников в костном мозге, обладающего прямым и косвенным стимулирующим действием на остеокластогенез и VEGF, стимулирующего формирование кровеносных сосудов, тем самым участвующим как в создании ветви кровообращения (васкуляризация), так и в росте кровеносных сосудов уже имеющейся сосудистой сети (ангиогенез) при патологиях, характеризующих недостаточное кровообращение, травмы, инфекции.

**Четвертый этап** описывает клиническую оценку сравнительной эффективности разработанного биокомпозита и покрытия для имплантов при оказании травматолого-ортопедической помощи у 434 собак и кошек, в период с 2020 по 2024 год, на базе ветеринарной клиники DoctorVet (г. Саратов).

**Пятый этап** связан с разработкой и созданием травматологического инструментария, в частности:

– костного ортопедического дистрактора для животных, предназначенного для точечной репозиции трубчатых костей при патологическом смещении по длине и ширине проксимального и дистального фрагментов, обеспечивающего возможность измеримой, постепенной и контролируемой дистракции и компрессии при проведении остеосинтеза.

– ветеринарного костодержателя, обеспечивающего стабильную, временную фиксацию костных фрагментов с возможностью установки имплантов (винты и спицы для остеосинтеза), без ослабления временной фиксации.

– хирургического распатора для животных, при помощи которого возможно изолирование надкостницы, хрящевых и фиброзных тканей от костной структуры и зубов, отделение и отведение сухожильно-связочного аппарата, а также мягкотканых структур, нервов, сосудов, слизистой, применяя распатор в качестве манипулятора.

Данный инструментарий направлен на увеличение удобства и ускорения проведения хирургических мероприятий, минимизируя ятрогенное воздействие на окружающие ткани, тем самым способствуя сохранению наилучшего кровоснабжения.

**Шестой этап** определен разработкой способа нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных, заключающийся в использовании низкочастотного импульсного переменного тока с диапазоном частот электрических импульсов — 1 - 1000 Гц в качестве консервативной терапии в постоперационном периоде у мелких непродуктивных животных.

Количественное исследование состояния мышечного каркаса осуществляли миотонометрией с применением динамического миотонометра для неинвазивной пальпации мышечной ткани. Тонус мышечной ткани регистрировался по шкале динамического инструмента в абсолютных величинах –кг/см<sup>2</sup>.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли согласно стандартным операциям, с применением программного обеспечения Microsoft Excel / AtteStat 2023 (Microsoft Corporation, USA) и StatPlus 2009 Portable 5.8.3.0 (AnalystSoft, USA) для определения достоверности отличий между выборками опытных и контрольных групп с использованием t-критерия Стьюдента.

По определению среднеарифметического и стандартного отклонения известных подборок находили стандартную ошибку среднего с уровнем достоверности использованного диапазона в зависимости от коэффициента Стьюдента  $t(n, p)$ , уровня значимости 95% ( $p = 0,05$ ) и числа измерений  $n = 6$ .

С помощью величины  $p$ -value, при разновидности двухвыборочного непарного  $t$ -теста (two-sample unpaired  $t$ -test) с отличающимися дисперсиями, осуществляли оценку достоверности отличий между средними значениями в опытных и контрольных группах.

Отличия определяли достоверными при осуществлении неравенства  $p \geq 0,05$ , причем соблюдали неравенства  $t, t(n, p)$  при  $n = (df + 1)$  (где  $df$  – число степеней свободы),  $p = 0,05$ , где  $t = |x_1 - x_2| / (s_1^2 + s_2^2)^{1/2}$ ,  $x_1$  и  $x_2$  – среднеарифметические показатели,  $s_1$  и  $s_2$  – их стандартные ошибки для двух подборок полученных результатов. Отличия определяли при  $p \leq 0,05$  уровне значимости.

Полученные цифровые данные представлены в единицах СИ, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения и стандартом СЭВ 1062-78.

Показатели LD50 и последующих параметров острого токсического действия исследовали пробит-регрессией, для статистического анализа полученных данных LD50 применяли тест линейности, параллелизма, а также равенства дисперсий.

Таким образом, количество и качество проведённых экспериментальных и клинических исследований с использованием фундаментальных и прикладных методов с статистической обработкой позволили, в полной мере, решить все установленные задачи и достичь заявленной цели.

### **3.2. Результаты исследований и их анализ**

В данной главе представлены результаты научных исследований, апробированные в **43 научных статьях**: Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, С.О. Лощинин, А.В. Егунова, 2021; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, С.О. Лощинин, А.В. Егунова, 2021; Д.А. Артемьев, В.С. Клоков, Д.Д. Лёвошкина, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Ключкина, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук, 2022; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, И.В. Зирук, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Ключкина, Я.Е. Ярош, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Ключкина, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, И.В. Зирук, В.С. Клоков, Я.Е. Ярош, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, Я.Б. Древко, А.Д. Ключкина, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, 2023; Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С.



### 3.3. Технология получения остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантатов

#### Технология получения остеопластического биокomпозиционного материала

Биокomпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных (Патент № 2805654). В дистиллированной воде при температуре окружающей среды в 22 °С растворяют при непрерывном размешивании, например, с помощью магнитной мешалки, альгинат натрия до образования однородного раствора молочного цвета. После полного растворения альгината натрия (0,75 г) добавляют последовательно при непрерывном перемешивании метилурацил (1,0 г), гидроксиапатит (1,0 г) и амоксициллин (0,05 г) по 50 мг каждые 15 минут.

Далее останавливают перемешивание и полученную суспензию заливают в форму, которую помещают в 0,2М раствор хлорида кальция и оставляют при температуре 22 – 25°С на 48 часов.

Произведённый 1,5% композит имеет белый цвет, упругую консистенцию (Рисунок 2).



Рисунок 2 – 1,5% биокomпозиционный остеопластический материал

Для формирования 2,0% биоматериала при известной методике использовали 1,0 г гидроксиапатита, 1,0 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина и 1,0 г альгината натрия.

## Технология получения остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов

Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокomпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных (Патент №2817049).

В 100 мл хлороформа, при температуре окружающей среды в 22°C при непрерывном перемешивании, на магнитной мешалке растворяют 3,5 гр. полилактида. Образуется густая суспензия прозрачного цвета. После полного растворения полилактида добавляют последовательно при непрерывном перемешивании 1,0 г метилурацила, 1,0 г гидроксиапатита и 0,05 г амоксициллин по 200 мг каждого компонента каждые 20 минут 5 раз.

Произведённое 3,5% покрытие имеет молочный цвет (Рисунок 3).



Рисунок 3 – 3,5% биокomпозиционное остеопластическое покрытие

Для формирования 5,0% покрытия при известной методике использовали 5,0 г полилактида, 1,0 г метилурацила, 1,0 г гидроксиапатита и 0,05 г амоксициллина.

После приготовления покрытий разной концентрации, стерильные хирургические импланты (спицы, винты, остеофиксаторы, наkostные пластины) опускаем в полученный раствор 5 раз, по 10 секунд каждый, с интервалом в 2 минуты. Образуется тонкая пленка 1-1,5 мм, после устанавливаем импланты с нанесенным слоем в штатив и оставляем при температуре окружающей среды в 22°C на 24-48 часов или проводим однократно лиофильную сушку при температуре 3-5°C при давлении  $5 \cdot 10^{-1}$  Па в течение 30 минут с последующей стерилизацией в сухожаровом шкафу.

### **3.4. Общетокические и антибактериальные свойства остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантатов**

#### **Оценка острой токсичности**

Целью данных исследований является оценка острой токсичности остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантов на мышцах при внутрижелудочном введении.

Объектом исследования являлись разработанные нами материалы:

- 1,5% биокomпозиционный остеопластический материал;
- 2% биокomпозиционный остеопластический материал;
- 3,5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие имплантов;
- 5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие имплантов.

Данное исследование является доклиническим определением безопасности разработанных материалов. Стоит отметить, что данное исследование, осуществляющееся на лабораторных животных, определяет наибольшую информацию об острой токсичности данных композитов и покрытий, предлагающихся для использования у мелких непродуктивных животных.

Дизайн опыта и его организация определены поставленной целью и фундаментально строятся на базовых принципах организации оценки острой токсичности лекарственных препаратов на лабораторных животных (Таблица 1).

Методику и подготовку к испытаниям проводили согласно ОФС.1.2.4.0004.15 Аномальная токсичность (ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0060-07) и ГОСТ 32644-2014.

Перед проведением исследований, животных не кормили и не поили. Спустя 2 часа проводили контрольное взвешивание с последующим распределением по группам.

Использовали инбредные линии мышей (BALB/CJLac) 2-3 месяцев с живой массой 22-24 г по 10 голов в каждой группе.

Групповой подбор животных производился методом «Случайных чисел» исходя из массы тела, не отклоняясь от среднеарифметического больше, чем на 10%. Для определения массы тела использовали весы PA2102C (OHAUS).

Таблица 1 – Дизайн опыта по острой токсичности

Вид	Кол-во голов	Материал (вариант опыта)	Дозы, кол-во	Объем вводимого материала, мл/голова	Способ введения
Мыши (22-24 г)	10	1,5% биокомпозит (исследуемый материал)	Однократно	0,1-0,5	Энтерально
Мыши (22-24 г)	10	2% биокомпозит (исследуемый материал)	Однократно	0,1-0,5	Энтерально
Мыши (22-24 г)	10	3,5% покрытие (исследуемый материал)	Однократно	0,1-0,5	Энтерально
Мыши (22-24 г)	10	5% покрытие (исследуемый материал)	Однократно	0,1-0,5	Энтерально
Мыши (22-24 г)	10	NaCl 0,9% (контроль)	Однократно	0,5	Энтерально

Исходя из входящих в состав биокомпозита лекарственных активнoдействующих веществ предполагалось, что у препарата низкая токсичность, поэтому эксперимент начали с дозы 2000 мг/кг.

Расчет дозировки осуществляли на 100% лекарственной форме с использованием доз 2000, 3000, 3500 и 4000 мг/кг по лекарственной форме.

Для проведения исследования биокомпозит и покрытия измельчали до состояния крошки, которую использовали для приготовления 10 % суспензии на 1% растворе крахмала.

Контрольной группе из десяти мышей орально при помощи желудочного зонда вводили 0,9 % раствор натрия хлорида в том же объёме. Физиологических нарушений у данной группы мышей после введения не наблюдалось.

Стоит отметить, что наибольшая доза исследуемых веществ для энтерального введения у мышей составляет 0,5 мл, а интересующие дозы в 3500 и 4000 мг/кг имеют большой объем, и в связи с чем этот объем вводили дробно каждые 4 часа.

Главенствующим фактором проведения данных исследований являлось детальное наблюдение за вероятностью гибели и проявлениями симптоматики интоксикации у опытных лабораторных животных.

Контроль за организмами осуществляли на протяжении 14 суток. Производили оценку и регистрацию симптоматики – формат двигательной активности, тремора и судорожного синдром, способности координации, ответных реакций на звуковые и световые раздражители, качества и состояния кожного и шерстного покрова, видимых слизистых оболочек, числа дыхательных движений, наличия аппетита, жажды, массы и формы фекальных масс.

Опытные и контрольную группы взвешивали перед введением, также на 1-е, 7-е и 14-е сутки после введения для фиксации относительного привеса по отношению к исходному показателю массы (%).

На 14-е сутки после введения исследуемых материалов инбредным мышам осуществили эвтаназию при помощи транслокации шейных позвонков под эфирной анестезией. Осуществляли некропсию с оценкой желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и выделительной систем, поджелудочной железы и определением массовых коэффициентов органов (сердце, печень, почки, селезенка), так как массовый коэффициент ( $МК = \frac{\text{Масса органа (г)}}{\text{масса тела (г)}} \times 100\%$ ) это процентное соотношение массы органа к массе тела, которое способствует выявлению органа-мишени для интоксикации, а также обнаружению линейности эндокринно-связанных эффектов. Определение массы извлеченных органов, в процессе некропсии, осуществляли максимально быстро, избегая процесса высыхания, парные органы взвешивали совместно.

В общем и целом, для данного исследования применялось 160 белых инбредных мышей.

Данные введения разработанных материалов инбредным мышам приведены в таблицах 2, 3, 4, 5.

Таблица 2 – Результаты исследования острой токсичности после однократного внутрижелудочного введения 1,5% биокомпозита белым инбредным мышам

Вид, пол	Доза препарата (мг/кг)	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препаратов в различных дозах через сутки								Итоговый результат	
			1	2	3	4	5	6	7	14		
Мыши	2000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3500	10	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3/10
	4000	10	4	3	0	0	0	0	0	0	0	7/10

Таблица 3 – Результаты исследования острой токсичности после однократного внутрижелудочного введения 2,0% биокомпозита белым инбредным мышам

Вид, пол	Доза препарата (мг/кг)	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препаратов в различных дозах через сутки								Итоговый результат	
			1	2	3	4	5	6	7	14		
Мыши	2000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3500	10	3	3	0	0	0	0	0	0	0	6/10
	4000	10	5	3	0	0	0	0	0	0	0	8/10

Таблица 4 – Результаты исследования острой токсичности после однократного внутрижелудочного введения 3,5% покрытия белым инбредным мышам

Вид, пол	Доза препарата (мг/кг)	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препаратов в различных дозах через сутки								Итоговый результат	
			1	2	3	4	5	6	7	14		
Мыши	2000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3500	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3/10
	4000	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5/10

Таблица 5 – Результаты исследования острой токсичности после однократного внутрижелудочного введения 5,0% покрытия белым инбредным мышам

Вид, пол	Доза препарата (мг/кг)	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препаратов в различных дозах через сутки								Итоговый результат	
			1	2	3	4	5	6	7	14		
Мыши	2000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3000	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	3500	10	3	2	0	0	0	0	0	0	0	5/10
	4000	10	5	2	0	0	0	0	0	1	0	7/10

Как видно из данных таблиц, энтеральное введение 10 % суспензий на 1% растворе крахмала из биоконпозитов и покрытий в дозе до 3500 мг/кг не привело к летальности, однако, наблюдалось угнетение, гиподинамичность, блеклость и нарушения волосяного покрова, восстанавливающиеся спустя 12 часов и в дальнейшем не отличающиеся от контроля. Симптомы интоксикации не наблюдались.

При исследовании дозы в 3500 и 4000 мг/кг по лекарственной форме определено угнетение или возбуждение, атаксия с судорожным синдромом, также отсутствие аппетита до 3-х суток, повышенная жажда, продолжительный тремор, нарушение шерстного покрова. Летальность наступала в первые 3-е суток после введения суспензий. Выжившие животные характеризовались гиподинамией со сниженным аппетитом в течении 7-8 суток, в дальнейшем – не отличались от контроля.

У животных в контрольной группе с введением NaCl 0,9%, каких-либо нарушений или признаков интоксикации обнаружено не было.

Данные по динамике прироста массы тела у инбредных мышей после однократного энтерального введения разработанных материалов приводятся в таблице 6.

Введение суспензии из 1,5% биоконпозиционного материала для мелких непродуктивных животных в дозе 2000 мг/кг характеризует достоверное повышение среднесуточного прироста массы тела на 0,075 г и составляет  $104,51 \pm 0,2\%$  на конец опыта. Аналогичная тенденция представлена при применении 3000 мг/кг, что составило  $102,13 \pm 0,35\%$  или 0,036 г среднесуточного прироста массы тела. Доза в 3500 мг/кг показала отрицательный среднесуточный привес в 0,017 г, что является  $98,96 \pm 0,6\%$ , а при 4000 мг/кг данный показатель составил 0,061 г или  $96,36 \pm 0,45\%$ . Стоит отметить, что при данной дозировке в 3500 и 4000 мг/кг в течение двух дней отмечался летальный исход лабораторных животных.

Таблица 6 – Динамика прироста массы тела у инбредных мышей после однократного энтерального введения в опыте (n=10)

Доза, мг/кг	Масса (г) после введения через (суток)				Прирост за 14 дней	% к исходной массе тела
	0	1	7	14		
<b>1,5% биокomпозиционный материал для мелких непродуктивных животных</b>						
2000	22,87±0,42	22,97±0,39	23,33±0,25	23,92±0,31	1,05±0,03	104,51±0,2
3000	23,54±0,44	23,78±0,33	23,98±0,22	24,05±0,25	0,51±0,03	102,13±0,35
3500	23,34±0,15	23,37±0,39	23,25±0,26	23,10±0,29	-0,24±0,02	98,96±0,6
4000	24,06±0,65	23,95±0,54	23,45±0,32	23,20±0,29	-0,86±0,04	96,36±0,45
<b>2,0% биокomпозиционный материал для мелких непродуктивных животных</b>						
2000	23,21±0,35	23,25±0,32	23,65±0,24	23,78±0,27	0,57±0,02	102,42±1,35
3000	22,89±0,25	22,92±0,31	22,97±0,35	23,08±0,24	0,19±0,02	100,82±3,07
3500	23,12±0,18	23,10±0,42	23,04±0,36	22,98±0,31	-0,14±0,03	99,39±1,56
4000	23,45±0,37	23,39±0,45	23,15±0,26	23,05±0,26	-0,4±0,03	98,27±1,32
<b>3,5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для мелких непродуктивных животных</b>						
2000	22,56±0,21	22,59±0,32	23,45±0,25	23,78±0,17	1,22±0,02	105,28±3,56
3000	23,02±0,23	23,07±0,25	23,25±0,27	23,65±0,31	0,63±0,02	102,71±2,34
3500	22,87±0,22	22,91±0,24	23,34±0,31	23,79±0,34	0,92±0,03	103,96±4,78
4000	23,25±0,18	23,30±0,25	23,20±0,29	23,15±0,36	-0,1±0,02	99,56±3,42
<b>5,0% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для мелких непродуктивных животных</b>						
2000	23,65±0,25	23,55±0,23	23,75±0,19	24,21±0,17	0,56±0,02	102,35±2,12
3000	22,98±0,29	23,06±0,31	23,05±0,27	23,06±0,25	0,08±0,02	100,34±0,89
3500	23,14±0,32	23,13±0,30	22,98±0,28	22,75±0,26	-0,39±0,03	98,30±1,16
4000	23,65±0,29	23,55±0,27	23,20±0,25	22,98±0,26	-0,67±0,03	97,13±2,48
<b>Контроль</b>	23,25±0,28	23,35±0,30	24,15±0,31	24,65±0,27	1,40±0,02	105,87±2,35
*Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами ( $P \leq 0,05$ при t критическом 2,26)						

При применении суспензии, приготовленной из 2,0% биокомпозиционного материала, рассчитанного на 2000 мг/кг, прирост за 14 дней экспериментов составил 0,57 г или  $102,42 \pm 1,35\%$  к исходной массе тела. В случае применения 3000 мг/кг прирост за две недели показал 0,19 г или  $100,82 \pm 3,07\%$ . При 3500 и 4000 мг/кг прирост снизился на 0,14 г и 0,4 г соответственно или  $99,39 \pm 1,56\%$  и  $98,27 \pm 1,32\%$  за 14 дневный период, при этом летальность составила 6 и 8 организмов соответственно за двое суток.

Исследование суспензии на основе 3,5% остеопластического биокомпозиционного покрытия характеризует прирост за 14 дней на 1,22 г; 0,63 г и 0,92 г при применении 2000 мг/кг; 3000 мг/кг и 3500 мг/кг соответственно, а при использовании 4000 мг/кг зафиксировано понижение данного показателя на 0,1 г за весь опытный период. Летальность фиксировалась только в первые сутки при применении дозировки соответственно 3500 и 4000 мг/кг.

Изучение суспензии на основе 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия определило повышение прироста при использовании 2000 и 3000 мг/кг на 0,56 г и 0,08 г соответственно, что является  $102,35 \pm 2,12\%$  и  $100,34 \pm 0,89\%$  к исходной массе тела. Изучение 3500 и 4000 мг/кг показало понижение массы организмов на 0,39 и 0,67 г, а также летальность 6 и 8 организмов соответственно за двое суток.

Достаточно важной составляющей общетоксических исследований является изучение коэффициентов внутренних органов мышей (И.А. Луговик, 2021), в данном случае на 14 сутки, после однократного энтерального введения (Таблица 7). При вскрытии павших животных фиксировали следующее: увеличение гепатобилиарной системы с инъецированием сосудов, увеличение селезенки и снижение плотности ее структуры, инъецирование сосудистой системы мягкой мозговой оболочки с признаками отека головного мозга. Легочная система имеет темно-красный и синюшный оттенки с просветленными участками и тестоватой структурой, также кровеносные сосуды кровенаполнены. Увеличение объема почек с гиперемией коркового слоя и кровоизлияниями.

Таблица 7 – Масса органов мышей и их коэффициенты в зависимости от дозы на 14 день после однократного внутрижелудочного введения

Доза, мг/кг	Вес мыши	Печень		Почки		Селезенка		Сердце	
		масса	коэф.	масса	коэф.	масса	коэф.	масса	коэф.
<b>1,5% биокomпозиционный материал для мелких непродуктивных животных</b>									
2000	23,92±0,31	1,25±0,1025	0,05±0,0059	0,34±0,0337	0,014±0,0015	0,35±0,1024	0,014±0,0052	0,15±0,0289	0,006±0,002
3000	24,05±0,25	1,12±0,1114	0,05±0,0055	0,32±0,0236	0,013±0,0013	0,33±0,1245	0,013±0,0056	0,19±0,1439	0,012±0,005
3500	23,10±0,29	1,09±0,0965	0,04±0,0049	0,29±0,0305	0,012±0,0017	0,31±0,0578	0,013±0,0032	0,15±0,0105	0,006±0,001
4000	23,20±0,29	1,14±0,1011	0,04±0,0052	0,31±0,0301	0,009±0,0014	0,32±0,0498	0,013±0,0042	0,19±0,0145	0,008±0,002
<b>2,0% биокomпозиционный материал для мелких непродуктивных животных</b>									
2000	23,78±0,27	1,31±0,08	0,05±0,0032	0,33±0,0029	0,013±0,0011	0,19±0,0912	0,007±0,0056	0,13±0,0451	0,005±0,0009
3000	23,08±0,24	1,29±0,09	0,05±0,0041	0,31±0,0031	0,013±0,0016	0,18±0,0853	0,008±0,0065	0,12±0,0341	0,005±0,002
3500	22,98±0,31	1,35±0,071	0,06±0,0124	0,30±0,0264	0,013±0,0014	0,15±0,0144	0,006±0,0009	0,15±0,0092	0,006±0,0008
4000	23,05±0,26	1,28±0,069	0,06±0,0432	0,29±0,0233	0,012±0,0015	0,23±0,0402	0,01±0,0026	0,11±0,0194	0,005±0,0009
<b>3,5% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для мелких непродуктивных животных</b>									
2000	23,78±0,17	1,29±0,08	0,05±0,008	0,32±0,0029	0,013±0,0011	0,16±0,0781	0,007±0,0008	0,13±0,0153	0,005±0,0009
3000	23,65±0,31	1,31±0,12	0,06±0,006	0,28±0,0027	0,011±0,0013	0,19±0,0562	0,008±0,0007	0,12±0,0052	0,005±0,0012
3500	23,79±0,34	1,26±0,17	0,05±0,0042	0,31±0,0016	0,013±0,0019	0,16±0,0343	0,006±0,0065	0,15±0,0153	0,006±0,0008
4000	23,15±0,36	1,25±0,16	0,05±0,007	0,26±0,0024	0,011±0,0016	0,25±0,0214	0,011±0,0023	0,12±0,0154	0,005±0,0007
<b>5,0% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для мелких непродуктивных животных</b>									
2000	24,21±0,17	1,38±0,15	0,06±0,0391	0,27±0,0031	0,011±0,0018	0,24±0,0561	0,009±0,0081	0,14±0,0032	0,006±0,0021
3000	23,06±0,25	1,35±0,12	0,06±0,0045	0,31±0,0081	0,013±0,0014	0,29±0,0359	0,012±0,0009	0,16±0,0037	0,007±0,0019
3500	22,75±0,26	1,28±0,19	0,06±0,0051	0,30±0,0031	0,013±0,0021	0,28±0,0278	0,012±0,0072	0,15±0,0112	0,006±0,0006
4000	22,98±0,26	1,31±0,14	0,06±0,0065	0,29±0,0025	0,012±0,0029	0,31±0,0028	0,013±0,0086	0,17±0,0321	0,007±0,0007
<b>Контроль</b>	24,65±0,27	1,28±0,09	0,05±0,0036	0,27±0,0034	0,011±0,0007	0,30±0,0015	0,012±0,0009	0,14±0,0172	0,005±0,0008

Анализируя данные взвешивания органов брюшной и грудной полости лабораторных животных после энтерального введения 10 % суспензии на 1% растворе крахмала, приготовленных из разработанных биоконпозитов и покрытий, можно установить, что данные материалы не оказывают негативного влияния на массовые коэффициенты внутренних органов лабораторных животных. Весовые коэффициенты органов в опытных и контрольных группах различий не имеют.

При энтеральном введении лабораторным мышам всех разработанных материалов можно констатировать следующее: 3000 мг/кг следует рассматривать как переносимую дозу, а дозы в диапазоне 3500-4000 мг/кг – в качестве летальных.

Расчет токсикологических характеристик для инбредных мышей приводится в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики острого токсического действия разработанных биоконпозитов и покрытий (Пробит-анализ – Метод Финни (Логнормальный закон распределения))

<b>Материал</b>	<b>LD16 (мг/кг)</b>	<b>LD50 (мг/кг)</b>	<b>LD 84 (мг/кг)</b>
1,5% биоконпозиционный материал	3385,75±218,7	3755,56±159,44	4165,77±359,94
2,0% биоконпозиционный материал	3199,8±189,16	3551,80±129,46	3942,53±237,87
3,5% остеопластическое биоконпозиционное покрытие	3404,83±364,74	3862,56±404,27	4529,56±1141,89
5,0% остеопластическое биоконпозиционное покрытие	3245,56±227,16	3657,07±159,43	4120,76±356,51

При пероральном введении белым инбредным мышам среднесмертельная доза для 1,5% биоконпозиционного материала составила 3755,56±159,44 мг/кг; для 2,0% биоконпозиционного материала составила 3551,80±129,46 мг/кг; для 3,5% остеопластического биоконпозиционного покрытия 3862,56±404,27 мг/кг; для 5,0% остеопластического биоконпозиционного покрытия 3657,07±159,43 мг/кг.

На основании полученных данных по оценке пероральной токсичности биоконпозиционных материалов и остеопластических биоконпозиционных покрытий можно сделать вывод, что согласно общепринятой гигиенической классификации, ГОСТ 12.1.007-76, препараты относятся к 3 классу опасности –

вещества «умеренно опасные» с учётом ЛД50, рассчитанной по методу Финни (Логнормальный закон распределения).

### **Оценка раздражающего действия биокompозита и покрытия для имплантов на кожу**

Целью данных исследований является оценка раздражающего действия остеопластического биокompозиционного материала и покрытия для имплантов методом накожной аппликации на протяжении 20 дней и последующих 14 дней после отмены данной процедуры. Для проведения данных исследований использовали кроликов породы Шиншилла.

Объектом исследования являлись разработанные нами материалы:

- 1,5% биокompозиционный остеопластический материал;
- 2% биокompозиционный остеопластический материал;
- 3,5% остеопластическое биокompозиционное покрытие для имплантов;
- 5% остеопластическое биокompозиционное покрытие для имплантов.

Данное исследование является доклиническим определением безопасности разработанных материалов. Стоит отметить, что данное исследование, определяет наибольшую информацию о местно-раздражающих свойствах данных композитов и покрытий, предложенных для использования у мелких непродуктивных животных.

Дизайн опыта и его организация определены поставленной целью и фундаментально строятся на базовых принципах организации определения раздражающего действия лекарственных препаратов на лабораторных животных (Таблица 9).

Стоит сказать, что кролики определены базовыми объектами для проведения доклинических исследований токсичности потенциальных фармацевтических материалов. Нормативной документацией данные организмы рекомендованы как наиболее стабильной тест-системой для проводимых исследований.

Таблица 9 – Дизайн опыта по местно-раздражающим свойствам

Группа	Вид, количество	Материал (вариант опыта)	Место аппликации	Доза, мл/кг	Объем раствора для аппликации, мл/животное	Режим введения, экспозиция
1	Кролики; n=5	1,5% биокомпозит	Правый бок; Накожно	1	1-5 Накожно	Ежедневно на 4 часа в течении 20 дней
		Контрольное вещество	Левый бок; Накожно			
2	Кролики; n=5	2,0% биокомпозит	Правый бок; Накожно	1	1-5	Ежедневно на 4 часа в течении 20 дней
		Контрольное вещество	Левый бок; Накожно			
3	Кролики; n=5	3,5% покрытие	Правый бок; Накожно	1	1-5	Ежедневно на 4 часа в течении 20 дней
		Контрольное вещество	Левый бок; Накожно			
4	Кролики; n=5	5,0% покрытие	Правый бок; Накожно	1	1-5	Ежедневно на 4 часа в течении 20 дней
		Контрольное вещество	Левый бок; Накожно			

Каждая группа для исследования местно-раздражающих свойств состояла из 5 кроликов 9 месячного возраста с живой массой  $2,97 \pm 0,3$  кг. Групповой подбор животных производился методом «Случайных чисел» исходя из массы тела, не отклоняясь от среднеарифметического больше чем на 10%. Для определения массы тела использовали весы РА2102С (ОНАУС).

Каждое животное маркировали детектируемой меткой с помощью пикриновой кислоты. Клеточная этикетка включала в себя: название опыта, временные рамки, номер группы, количество исследуемых животных, ответственное лицо. Методику и подготовку к испытаниям проводили согласно ОФС.1.2.4.0004.15 Аномальная токсичность (ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0060-07). Перед проведением исследований, животных не кормили и не поили.

За пару дней до проведения исследований у кроликов симметрично выстригали шерсть на спине зонами по 8,0 x 9,0 см по левой и правой стороне, оставляя на спине волосяной покров между данными участками в 2 см по сагиттальной плоскости. Правая сторона использовалась для аппликаций 10 % суспензий на 1% растворе крахмала, приготовленных из разработанных биокомпозитов и покрытий, а левая – для контроля. Для предотвращения

слизывания использовали защитный воротник на липучке со временем экспозиции 4 часа. Аналогичные экспозиции проводили в течении 20 суток, а после окончания в течении двух недель проводили наблюдение.

Данные суспензии из разработанных биокомпозитов и покрытий наносили из расчета 1 мл/кг массы животных на подготовленный участок с правой стороны, на левый наносили NaCl 0,9% по аналогичной дозировке (контроль).

Образовавшиеся ограниченные интенсивные покраснения кожи определяли клинически и проводили их оценку по бальной шкале от 0 (отсутствие эритемы) до 4 (резкая гиперемия с ярко выраженной демаркационной линией).

Оценке подвергалась степень эритемы и отек, в соответствии с классификацией, представленной в таблице 10 с учетом временных интервалов. Контроль дерматологического состояния аппликационных зон проводили спустя 1 час после удаления аппликаций, а также перед ее следующим нанесением. После последнего нанесения дерматологический контроль осуществляли через 1, 2 и 3 дня.

Таблица 10 – Классификация дерматологических реакций

Реакция / симптом	Баллы
<b>Эритема / струп</b>	
Отсутствие каких-либо симптомов	0
Слабо заметное покраснение кожи	1
Хорошо различимое покраснение кожи	2
Умеренная эритема - интенсивное покраснение кожи	3
Резко гиперемированная эритема (темно-красная) с формированием струпа	4
<b>Образование отека</b>	
Отека нет	0
Слабовыраженный отек	1
Отек, имеющий четко сформированную границу, возвышающийся над кожей (до 1 мм)	2
Отек, имеющий четко сформированную границу, возвышающийся над кожей (около 1 мм)	3
Выраженный отек, имеющий четко сформированную границу, возвышающийся над кожей (более 1,5 мм с возможной экссудацией)	4

Обработку результатов исследования осуществляли с помощью индекса суммарного раздражения. Данный индекс индивидуален – сумма баллов

раздражения (эритемы, отеки) в каждый временной интервал. После, данное числовое значение делили на общее число наблюдений, что характеризует средний балл раздражения для индивидуального организма.

Индекс суммарного раздражения определялся суммой средних баллов раздражения от всех испытуемых животных и делением на общее число исследуемых. Значение данного индекса оценивали согласно значениям, представленным в таблице 11, для дальнейшей регистрации и проведения исследований.

Таблица 11 – Степень реакции раздражения у кроликов

<b>Дерматологическая реакция</b>	<b>Баллы</b>
Несущественная	0-0,4
Слабая	0,5-2,0
Средняя	2,1-5,0
Сильная	5,1-8,0

Данное исследование способствует выявлению возможности формирования неаллергического контактного дерматита исходя из дозировки разработанных биокомпозитов и покрытий.

Результаты данного исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты изучения раздражающего действия разработанных биокомпозитов и покрытий на кожу кроликов

№ кролика	Кол-во нанесенного препарата, мл	Индекс суммарного раздражения	Кол-во нанесенного препарата, мл	Индекс суммарного раздражения	Кол-во нанесенного препарата, мл	Индекс суммарного раздражения	Кол-во нанесенного препарата, мл	Индекс суммарного раздражения
	1,5% биокомпозит		2,0% биокомпозит		3,5% покрытие		5,0% покрытие	
1	2,87	0,42	3,11	0,43	3,05	0,39	2,97	0,41
2	2,72	0,41	2,96	0,4	2,94	0,37	2,83	0,39
3	2,83	0,41	2,86	0,39	2,87	0,41	3,02	0,4
4	2,74	0,42	2,81	0,41	2,92	0,38	2,85	0,41
5	2,91	0,41	2,79	0,39	2,91	0,39	2,87	0,38
M±m	2,81± 0,1	0,414± 0,06	2,91± 0,2	0,404± 0,1	2,94± 0,09	0,388± 0,1	2,91± 0,08	0,398± 0,09

Благодаря данному исследованию определено, что у большинства лабораторных животных спустя час после удалений аппликаций визуализировали едва заметную гиперемии кожного покрова, исчезающую через 3,5-4,5 часа, а на

момент следующего нанесения аппликаций каких-либо дерматологических симптомов не было.

Согласно стандарта ГОСТ ISO 10993- 10—2011 разработанные биокompозиты и покрытия обладают несущественной степенью ответной реакции кожных покровов у лабораторных животных.

### **Оценка раздражающего действия биокompозита и покрытия для имплантов на слизистую оболочку**

Целью данных исследований является оценка раздражающего действия остеопластического биокompозиционного материала и покрытий на слизистую оболочку орбиты глаз кроликов.

Объектом исследования являлись разработанные нами материалы:

- 1,5% биокompозиционный остеопластический материал;
- 2% биокompозиционный остеопластический материал;
- 3,5% остеопластическое биокompозиционное покрытие для имплантов;
- 5% остеопластическое биокompозиционное покрытие для имплантов.

Дизайн опыта и его организация определены поставленной целью и фундаментально строятся на базовых принципах организации определения раздражающего действия лекарственных препаратов на лабораторных животных (Таблица 13).

Каждая группа для исследования раздражающих свойств на слизистые оболочки состояла из 5 кроликов 9 месячного возраста с живой массой  $2,97 \pm 0,3$  кг, которым вводили в правый глаз по 1 капле 10 % суспензии на 1% растворе крахмала, приготовленной из разработанных биокompозитов и покрытий, а в левый глаз по 1 капле NaCl 0,9% в качестве контроля, после введения смыкали веки на 2 секунды.

Стоит отметить, что за сутки до проведения данного исследования производили клинический и офтальмологический осмотр с подтверждением нормограммы

общего состояния. Контроль после конъюнктивального введения осуществляли через 4, 24, 48, 72 и 96 часов.

Таблица 13 – Дизайн опыта по местно-раздражающим свойствам

Группа	Вид, пол, количество	Материал (вариант опыта)	Место аппликации	Доза, мл/кг	Объем раствора для аппликации, мл/животное	Режим введения, экспозиция
1	Кролики; n=5	1,5% биокомпозит	Правый глаз	1	0,02-0,06	Конъюнктивально 1 раз
		NaCl 0,9%	Левый глаз			
2	Кролики; n=5	2,0% биокомпозит	Правый глаз	1	0,02-0,06	Конъюнктивально 1 раз
		NaCl 0,9%	Левый глаз			
3	Кролики; n=5	3,5% покрытие	Правый глаз	1	0,02-0,06	Конъюнктивально 1 раз
		NaCl 0,9%	Левый глаз			
4	Кролики; n=5	5,0% покрытие	Правый глаз	1	0,02-0,06	Конъюнктивально 1 раз
		NaCl 0,9%	Левый глаз			

Обработку результатов исследования осуществляли по бальной системе, исходя из суммарного бала (в соответствии с классификацией А. Majda, К. Chrusaieleska, 1973) (Таблица 14).

Таблица 14 – Классификация А. Majda, К. Chrusaieleska, 1973

<b>А. Гиперемия конъюнктивы и роговицы:</b>	<b>Баллы</b>
1. Сосуды инъецированы	1
2. Отдельные сосуды трудно различимы	2
3. Диффузное глубокое покраснение	3
<b>Б. Отек век:</b>	
1. Слабый отек	1
2. Выраженный отек с частичным выворачиванием век	2
3. В результате отека глаз закрыт на половину	3
4. В результате отека глаз закрыт более чем на половину	4
<b>В. Выделение:</b>	
1. Минимальное количество в углу глаза	1
2. Количество выделений увлажняет веки	2
3. Количество выделений увлажняет веки и окружающую кожу	3

Для проведения исследования, с помощью глазной пипетки вводили 1 каплю суспензии под верхнее веко справа, слева аналогично вводили 1 каплю NaCl 0,9% в лежачем положении головой вниз.

Баллы степени нарушения глаза и окружающих тканей суммировали для вычисления среднего суммарного балла каждой группы.

Значение данной степени раздражающего воздействия на слизистую оболочку оценивали согласно значениям, представленным в таблице 15 для дальнейшей регистрации и проведения исследований.

Таблица 15 – Степень реакции раздражающего воздействия на слизистую оболочку у кроликов

Степень реакции раздражающего воздействия на слизистую оболочку	Баллы
Норма	0
Незначительный эффект	1-3
Умеренно выраженный эффект	4-6
Средне выраженный эффект	7-8
Сильно выраженный эффект	9-10

Результаты данного исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты изучения раздражающего действия разработанных биоконпозитов и покрытий на слизистую оболочку кроликов

Показатели оценки		Гиперемия конъюнктивы и роговицы	Отек век	Выделение
1,5% биоконпозит	Средний суммарный балл	4,3±0,54	1,8±1,23	3,1±1,62
	Степень выраженности эффекта	±		
2,0% биоконпозит	Средний суммарный балл	4,6±0,62	2,2±1,52	3,3±2,15
	Степень выраженности эффекта	±		
3,5% покрытие	Средний суммарный балл	4,5±0,57	2,0±1,91	2,9±2,04
	Степень выраженности эффекта	±		
5,0% покрытие	Средний суммарный балл	4,7±0,49	2,4±2,21	2,8±2,07
	Степень выраженности эффекта	±		

Согласно данному исследованию определено, что сразу после введения суспензий из разработанных биоконпозитов и покрытий отмечается беспокойство животного с симптоматикой воспалительной реакции: жжение, сужение глазной щели, гиперемии конъюнктивы и склеры, отек с небольшим образованием

экссудации в уголках глаза. Вся перечисленная симптоматика самостоятельно проходит в течении 24-48 часов. Данное заключение объясняется слабым эффектом раздражающего воздействия разработанных биокомпозитов и покрытий на слизистую оболочку.

### **Оценка аллергизирующего действия биокомпозита и покрытия для имплантов**

Целью данных исследований является оценка изучения аллергизирующего действия остеопластического биокомпозиционного материала и покрытий методом закрытых накожных аппликаций на кроликах.

Объектом исследования являлись разработанные нами материалы:

- 1,5% биокомпозиционный остеопластический материал;
- 2% биокомпозиционный остеопластический материал;
- 3,5% остеопластическое биокомпозиционное покрытие для имплантов;
- 5% остеопластическое биокомпозиционное покрытие для имплантов.

Дизайн опыта и его организация определены поставленной целью и фундаментально строятся на базовых принципах организации определения раздражающего действия лекарственных препаратов на лабораторных животных (Таблица 17).

Исследование аллергизирующего действия остеопластического биокомпозиционного материала и покрытий проводили методом закрытых накожных аппликаций для определения гиперчувствительности замедленного типа (ГОСТ Р ИСО 10993-10-2009).

Каждая группа для исследования местно-раздражающих свойств состояла из 5 кроликов 9 месячного возраста с живой массой  $2,97 \pm 0,3$  кг. Групповой подбор животных производился методом «Случайных чисел» исходя из массы тела, не отклоняясь от среднеарифметического больше чем на 10%. Для определения массы тела использовали весы PA2102C (OHAUS).

Таблица 17 – Дизайн опыта оценки алергизирующего действия остеопластического биокомпозиционного материала и покрытий на кроликах

Группа	Вид, пол, количество	Материал (вариант опыта)	Место аппликации	Объем раствора для аппликации, мл/животное	Режим введения, экспозиция
1	Кролики; n=5	1,5% биокомпозит	Бок с правой стороны	0,4-0,6	Накожно по 6 часов на протяжении 3 дней в неделю в течении 3 недель
2	Кролики; n=5	2,0% биокомпозит	Бок с правой стороны	0,4-0,6	Накожно по 6 часов на протяжении 3 дней в неделю в течении 3 недель
3	Кролики; n=5	3,5% покрытие	Бок с правой стороны	0,4-0,6	Накожно по 6 часов на протяжении 3 дней в неделю в течении 3 недель
4	Кролики; n=5	5,0% покрытие	Бок с правой стороны	0,4-0,6	Накожно по 6 часов на протяжении 3 дней в неделю в течении 3 недель
5	Кролики; n=5	NaCl 0,9%	Бок с правой стороны	0,4-0,6	Накожно по 6 часов на протяжении 3 дней в неделю в течении 3 недель

Перед проведением исследований животных не кормили и не поили. За два дня до проведения исследований у кроликов выстригали шерсть в области верхней трети спины справа, пропитывали гигроскопическую марлевую подушку 10 % суспензией на 1% растворе крахмала, приготовленной из разработанных биокомпозитов и покрытий, и прикладывали к подготовленному кожному участку с дальнейшим наложением акклюзионной повязки на 6 часов. Данную процедуру повторяли на протяжении 3 дней в неделю в течение 3 недель. У контрольной группы в качестве наносимого препарата использовали NaCl 0,9%. Спустя 14 суток с момента последней акклюзионной повязки еще раз сбрасывали шерсть и наносили смоченную гигроскопическую марлевую подушку подготовленной суспензией и через 6 часов снимали. Данные реакции немедленного и замедленного типа рассматривали через сутки после провокационного воздействия, далее проводили мытье теплой водой исследуемых участков, высушивали и возвращали животных в клетки, повторный осмотр проводили спустя двое суток.

Оценку дерматологического состояния формировали согласно классификации Magnusson и Kligman, таблица 18.

Таблица 18 – Классификация реакции кожи по Magnusson и Kligman

<b>Симптомы ответной реакции</b>	<b>Баллы</b>
Норма (отсутствие каких-либо симптомов)	0
Дискретно (слабо заметное покраснение кожи)	1
Умеренная эритема (интенсивное покраснение кожи)	2
Эритема с отеком	3

Результаты данного исследования представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты сенсibilизации разработанных биокомпозитов и покрытий на кроликах

№ кролика	1,5% биокомпозит		2,0% биокомпозит		3,5% покрытие	
	24 часа	48 часов	24 часа	48 часов	24 часа	48 часов
1	0	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
M±m	0±0	0±0	0,2±0,2	0±0	0±0	0±0
№ кролика	5,0% покрытие		Контрольная группа			
	24 часа	48 часов	24 часа		48 часов	
1	1	0	0		0	
2	0	0	0		0	
3	0	0	0		0	
4	0	0	0		0	
5	0	0	0		0	
M±m	0,2±0,2	0±0	0±0		0±0	

Данное исследование свидетельствует о том, что спустя сутки после провокационной пробы только 2,0% биокомпозита и 5,0% покрытия способствовали незначительной гиперемии кожи, а спустя двое суток данные симптомы стабилизировались и не отличались от контроля и опытных групп.

Согласно стандарта ГОСТ ISO 10993- 10—2011 разработанные биокомпозиты и покрытия не обладают алергизирующим действием.

## Определение чувствительности резидентной микрофлоры к препарату «Амоксициллин»

Благодаря посевам раневого отделяемого/нестерильного биоматериала на микрофлору с определением чувствительности к антимикробным препаратам (определение минимальной ингибирующей концентрации антибиотика), согласно МУК 4.2.1890—04, определяли чувствительность микрофлоры к амоксициллину методом двойных серийных разведений (Vet Union, №AN474-M). В таблице 20 представлен анализ чувствительности микроорганизмов к Амоксициллину.

Таблица 20 – Анализ чувствительности микроорганизмов к Амоксициллину

Представитель микроорганизма	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Corynebacterium callunae; Staphylococcus lentus; Corynebacterium ammoniagenes; Staphylococcus arlettae; Corynebacterium stationis; Staphylococcus chromogenes; Staphylococcus sciuri; Staphylococcus aureus; Corynebacterium glutamicum; Aerococcus viridans; Streptococcus ovis	≤0,125 мкг/мл
Staphylococcus gallinarum	0,5 мкг/мл
E.coli	1 мкг/мл
Proteus mirabilis	2 мкг/мл
Bacillus pumilus	4 мкг/мл
Enterococcus hirae	8 мкг/мл
Proteus vulgaris	16 мкг/мл
Klebsiella pneumoniae; Acinetobacter indicus; Acinetobacter johnsonii; Wohlfahrtiimonas chitiniclastica; Pseudomonas proteolytica	>64 мкг/мл

Таблица 20 свидетельствует о высокой чувствительности данного препарата как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Выделенные штаммы таких микроорганизмов как: Staphylococcus arlettae, Corynebacterium ammoniagenes, Streptococcus ovis, Staphylococcus chromogenes, Corynebacterium stationis, Staphylococcus sciuri, Corynebacterium callunae,

*Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerococcus viridians*, *Corynebacterium glutamicum* – характеризуют наиболее высокую чувствительность ( $\leq 0,125$  мкг/мл).

Высокая чувствительность к Амоксициллину отмечена для *Staphylococcus gallinarum* (0,5 мкг/мл); *E.coli* (1 мкг/мл); *Proteus mirabilis* (2 мкг/мл); *Bacillus pumilus* (4 мкг/мл).

Средняя чувствительность отмечена для *Enterococcus hirae* (8 мкг/мл), а также *Proteus vulgaris* (16 мкг/мл).

Наименьшая чувствительность к Амоксициллину отмечена для *Wohlfahrtiimonas chitiniclastica*, *Acinetobacter indicus*, *Pseudomonas proteolytica*, *Klebsiella pneumoniae* ( $>64$  мкг/мл).

### **3.5. Специфическая остеорепаративная активность разработанного биокomпозиционного материала и покрытия для имплантов**

#### **3.5.1. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного материала на лабораторных животных (кролики)**

##### **3.5.1.1. Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного материала у лабораторных животных (кролики)**

Данное исследование проведено с целью анализа гематологических показателей крови лабораторных животных (кролики) при использовании разработанного 1,5% и 2,0% биокomпозиционного материала. Полученные данные объективно дают оценку работоспособности выделительной, гепатобилиарной и иммунной систем для подтверждения отсутствия нефро-, гепатотоксичности, нежелательных реакций замедленного и немедленного типа, а также угнетения гемопоэза.

Данное исследование методически осуществлялось в соответствии с пунктом 3.1.

Объектом исследования являлись кролики породы Шиншилла (Пол: самцы. Возраст: 9 месяцев. Масса: 2,7-3,5 кг.). Предметом исследования являлась кровь лабораторных животных.

Кролики были объединены по принципу пар-аналогов в три группы по пять голов в каждой (n=5), одна контрольная и две опытные группы.

Всем группам, с целью изучения процессов остеорепаративной активности трубчатых костей при применении разработанного остеопластического биокomпозиционного материала моделировали перелом бедренной кости слева в области средней трети диафиза (32-A3, по классификации переломов АО VET) с последующим внеочаговым остеосинтезом.

Во второй (опытной) группе после генерации экспериментального перелома в процессе внеочагового остеосинтеза применяли разработанный 1,5% остеопластический биокomпозиционный материал, имеющий мягкую форму и состоящий из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 0,75 г альгината натрия и 50 мл дистиллированной воды, при этом объем вводимого материала составлял  $\approx 1,0 \text{ см}^3$ .

В третьей (опытной) группе, с учетом аналогичных условий эксперимента применяли разработанный 2,0% остеопластический биокomпозиционный материал, имеющий мягкую форму и состоящий из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 1 г альгината натрия и 50 мл дистиллированной воды, при этом объем вводимого материала составлял  $\approx 1,0 \text{ см}^3$ .

Забор крови у животных производили по всем правилам асептики и антисептики из ушной вены или из вен предплечья утром натощак до проведения экспериментов, на 3-и, 15-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства в объеме 2,0-3,0 мл.

Стоит отметить, что осуществлялся ежедневный контроль общего состояния организма: термометрия, осмотр слизистых оболочек, регистрация дыхательных движений, состояние аппетита, акта дефекаций и мочеиспускания, количество и характер выделений из конъюнктивы и носовых проходов, симптомы (*rubor, tumor, calor, dolor, function laesa*) воспалительного процесса в местах оперативного вмешательства, а также в области контакта «металл-кость», проведение биологической пробы, состояние операционных узлов, а также функционал оперированных конечностей.

Результаты клинического и биохимического анализа крови лабораторных животных (кроликов) при применении разработанного 1,5% и 2,0% биокomпозиционного материала представлены в таблицах 21, 22.

Таблица 21 – Динамика клинических показателей крови лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биоконпозиционного материала (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 1,5%, n=5)				3 гр. (опытная 2,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Лейкоциты (WBC) x10 <sup>9</sup> /L	5,2 - 13,5	5,6± 0,5	17,4± 1,2	16,9± 1,1	15,5± 1,3	6,6± 0,6	17,6± 1,3	15,9± 1,1	11,2± 0,8*	7,6± 0,6	18,4± 1,6	17,4± 1,6	13,1± 1,3*
Абсолютное содержание лимфоцитов (LYM) x10 <sup>9</sup> /L	3,2 – 9,0	2,5± 0,2	3,0± 0,2	3,1± 0,2	3,5± 0,2	3,7± 0,3	3,6± 0,2	4,6± 0,3	3,8± 0,2	5,6± 0,4	4,2± 0,2	4,8± 0,3	5,0± 0,4
Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) x10 <sup>9</sup> /L	0,1 - 0,6	0,9± 0,08	1,7± 0,05	2,1± 0,02	0,8± 0,02	1,0± 0,01	1,6± 0,02	1,8± 0,10	1,5± 0,30	1,4± 0,40	2,9± 0,50	2,4± 0,10	2,0± 0,02
Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA) x10 <sup>9</sup> /L	2,0 - 7,5	2,2± 0,2	9,7± 0,3	10,7± 0,2	11,5± 0,2	3,2± 0,2	9,4± 0,2	9,5± 0,3	7,2± 0,3*	3,6± 0,2	9,3± 0,8	10,2± 0,4	7,4± 0,6*
Относительное содержание лимфоцитов (LYM) %	35,2 - 75,6	44,5± 3,2	35,5± 2,8	34,4± 2,9	35,5± 2,6	38,5± 2,7	29,7± 1,6	38,4± 2,5	32,5± 2,9	47,9± 3,6	22,0± 1,8	32,8± 2,6	42,3± 3,6
Относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) %	2,5 – 6,0	16,5± 1,3	19,9± 1,2	23,0± 1,1	24,0± 1,5	12,5± 1,0	18,0± 1,3	15,2± 0,8	17,3± 1,6	20,5± 1,5	23,0± 1,9	25,2± 2,1	22,2± 18
Относительное содержание гранулоцитов (GRA) %	20,2 - 59,3	39,0± 3,2	55,6± 4,3	59,6± 4,3	43,6± 3,7	35,0± 2,9	52,3± 4,9	46,4± 3,9	53,2± 2,6	31,6± 2,4	51,0± 3,5	38,0± 2,6	32,6± 2,9
Эритроциты (RBC) x10 <sup>12</sup> /L	5,0 - 7,6	6,8± 0,5	5,9± 0,4	6,7± 0,5	6,5± 0,4	6,3± 0,5	6,9± 0,9	6,6± 0,5	6,3± 0,2	7,0± 0,5	6,6± 0,6	6,6± 0,5	6,8± 4,7
Гемоглобин (HGB) g/l	105,0 – 170,0	139,0± 8,5	123,0± 7,6	136,0± 10,2	135,0± 11,2	125,0± 8,6	134,0± 8,5	121,0± 9,8	128,0± 8,6	140,0± 8,4	130,0± 11,2	126,0± 10,2	132,0± 10,6
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) g/l	320,0 – 370,0	386,0± 25,2	363,0± 26,8	350,0± 15,3	353,0± 14,5	356,0± 12,3	346,0± 26,9	391,0± 15,9	376,0± 13,6	364,0± 22,5	356,0± 11,6	350,0± 15,2	362,0± 24,3
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) pg	20,1-25,1	20,4± 1,5	20,8± 1,6	26,0± 1,5	25,4± 1,8	23,4± 1,9	19,5± 1,8	21,4± 1,7	22,3± 0,8	19,9± 1,1	19,8± 1,2	19,7± 1,5	20,2± 1,8
Средний объем эритроцита (MCV) fL	56,8-66,5	52,9± 3,8	57,1± 3,9	55,3± 4,2	54,3± 3,8	57,9± 4,3	56,3± 3,5	54,8± 4,1	56,3± 4,4	54,7± 5,2	55,6± 4,5	54,3± 3,6	55,7± 3,4

Продолжение таблицы 21

Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации (RDW-CV) %	13,0-18,5	15,6± 1,2	15,7± 1,3	14,2± 1,1	15,2± 1,2	14,6± 0,9	14,5± 0,8	14,6± 1,2	15,6± 1,1	13,4± 0,8	14,3± 1,1	14,7± 0,9	14,9± 1,0
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD) fL	35,0-56,0	41,1± 3,6	44,9± 3,8	39,4± 2,5	42,3± 2,8	43,1± 3,5	40,9± 2,9	40,0± 3,2	41,5± 3,8	36,6± 3,5	39,7± 2,8	39,8± 2,9	40,2± 3,8
Гематокрит (HCT) %	31,0-46,0	36,0± 2,6	33,9± 1,8	32,0± 2,1	34,3± 3,1	37,0± 2,8	38,8± 2,5	31,0± 2,6	37,5± 2,8	38,5± 3,0	36,5± 3,1	36,0± 2,9	38,7± 3,5
Тромбоциты (PLT) x10 <sup>9</sup> /L	100,0- 712,0	514,0± 20,5	559,0± 25,3	537,0± 25,2	523,0± 20,1	614,0± 15,8	675,0± 30,2	369,0± 19,2	430,0± 30,2	312,0± 15,2	591,0± 20,6	193,0± 10,3	465,0± 20,5
Средний объем тромбоцитов (MPV) fL	3,8-6,8	7,0± 0,5	7,0± 0,6	6,6± 0,5	7,2± 0,7	5,3± 0,4	7,3± 0,5	7,8± 0,6	7,2± 0,7	7,3± 0,7	8,0± 0,6	6,0± 0,5	6,5± 0,6
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему (PDW) fL	10,0-18,0	7,9± 0,6	6,8± 0,5	6,2± 0,3	6,8± 0,4	8,9± 0,5	7,8± 0,2	8,0± 0,8	7,9± 0,6	7,1± 0,7	9,1± 0,7	7,6± 0,5	9,3± 0,6
Тромбокрит (PCT) %	0,1-0,5	0,36± 0,03	0,39± 0,02	0,22± 0,02	0,34± 0,03	0,23± 0,02	0,49± 0,03	0,28± 0,03	0,31± 0,02	0,23± 0,02	0,35± 0,03	0,12± 0,01	0,24± 0,02
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) %	13,0-43,0	15,5± 1,3	13,3± 1,2	12,6± 1,1	13,2± 1,2	25,5± 1,8	15,6± 1,4	19,6± 1,6	17,2± 1,7	18,1± 1,8	21,7± 1,9	11,2± 0,8	15,6± 0,8

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при t критическом 2,78)

Таблица 22 – Динамика биохимических показателей крови лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного материала (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 1,5%, n=5)				3 гр. (опытная 2,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Общий белок, г/л	46,0-68,0	95,2± 3,2	102,6± 3,6	69,0± 8,6	66,6± 1,3	82,0± 7,2	74,3± 2,2*	62,6± 1,5	58,8± 0,6	79,4± 6,1	71,6± 1,1*	69,8± 1,8	54,2± 2,4
Глюкоза, ммоль/л	5,9-10,4	6,8± 1,4	6,9± 0,05	6,8± 0,2	6,6± 0,1	7,1± 0,2	7,5± 0,2	6,9± 0,1	6,66± 0,12	7,4± 0,3	6,6± 0,1	6,7± 0,3	6,1± 0,3

Продолжение таблицы 22

Мочевина, ммоль/л	6,7-15,7	7,6± 0,3	8,0± 0,1	7,8± 0,31	7,4± 0,1	7,6± 0,21	7,0± 0,2	7,9± 0,2	7,9± 0,3	7,5± 0,4	8,9± 0,3	7,8± 0,3	6,3± 0,3
Креатинин, мкмоль/л	106,0- 160,0	125± 1,9	132,5± 1,2	128,6 ± 0,2	125,6± 1,0	121,9± 5,7	136,6± 5,6	124,5± 4,6	116,8± 4,4	129,4± 2,4	120,0± 2,6	110,7± 2,9	111± 4,2
АЛТ, Е/л	7,0-48,0	63,7± 5,7	70,9± 6,6	69,3± 4,6	53,1± 2,5	31,4± 3,1*	39,1± 2,7*	26,6± 2,5*	36,9± 1,4*	42,1± 1,3*	44,7± 1,9*	41,2± 1,0*	41,5± 0,7*
АСТ, Е/л	10,0-53,0	22,0± 2,8	25,7± 3,7	27,5± 3,3	21,0± 2,1	35,1± 2,2	34,0± 2,7	41,0± 2,8	21,7± 0,6	22,8± 1,4	25,4± 0,7	19,3± 1,3	21,4± 1,0
Холестерин, ммоль/л	0,44-1,1	0,7± 0,04	0,8± 0,04	0,8 ± 0,04	1,0± 0,1	0,72± 0,1	0,8± 0,1	0,7± 0,03	0,7± 0,03	0,7± 0,03	0,6± 0,1	0,6± 0,1	0,6± 0,03
Общий билирубин, ммоль/л	0,1-8,7	7,0± 0,2	6,9± 0,1	6,9± 0,3	7,0± 0,1	7,3± 0,2	7,6± 0,2	8,2± 0,5	7,3± 0,06	6,1± 0,3	5,7± 0,3	5,9± 0,1	5,5± 0,3
Коэффициент де Ритиса	0,9-1,8	0,4± 0,02	0,5± 0,04	0,5± 0,03	0,6± 0,02	1,1± 0,1	1,0± 0,1	1,0± 0,1	0,6± 0,04	0,6± 0,02	0,6± 0,03	0,5± 0,04	0,6± 0,02
Щелочная фосфатаза, Е/л	20,0-150,0	99,5± 5,6	93,8± 6,5	118,6± 8,6	111,0± 8,9	204,6± 15,3*	195,2± 12,3*	273,8± 11,5*	151,0± 11,2*	118,3± 8,6*	191,9± 9,6*	45,4± 3,8*	71,8± 6,3*
Фосфор, ммоль/л	0,8-2,2	1,9± 0,1	1,7± 0,1	2,4± 0,2	2,1± 0,2	3,6± 0,2	3,1± 0,1	2,8± 0,2	2,0± 0,2	1,8± 0,1	3,1± 0,2	4,2± 0,2	2,5± 0,2
Кальций, ммоль/л	2,4-4,2	4,7± 0,3	4,2± 0,3	4,1± 0,4	3,8± 0,3	3,9± 0,2	3,6± 0,2	3,6± 0,3	4,2± 0,4	4,4± 0,3	3,5± 0,1	3,9± 0,2	4,2± 0,4
Калий, ммоль/л	4,5-5,0	4,9± 0,2	5,2± 0,3	4,8± 0,4	5,0± 0,2	4,2± 0,3	5,3± 0,3	4,9± 0,4	4,9± 0,3	4,7± 0,3	4,6± 0,4	4,9± 0,2	4,8± 0,4

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при t критическом 2,78)

Интерпретируя клинический анализ крови, стоит отметить, что лейкоцитоз, является индикатором наличия патологического, воспалительного, инфекционного процесса. В первые трое суток после оперативного вмешательства данный показатель повышен, в первой группе имел значение  $17,4 \pm 1,2 \times 10^9/L$ , во второй  $17,6 \pm 1,3 \times 10^9/L$ , в третьей  $18,4 \pm 1,6 \times 10^9/L$ . На пятнадцатые сутки данный показатель в первой группе составил  $16,9 \pm 1,1 \times 10^9/L$ , во второй  $15,9 \pm 1,1 \times 10^9/L$ , в третьей  $17,4 \pm 1,6 \times 10^9/L$ , однако, на 30 сутки после операции в первой группе  $15,5 \pm 1,3 \times 10^9/L$ , что выходит за референсные значения, тогда как во второй  $11,2 \pm 0,8 \times 10^9/L$  и третьей группе  $13,1 \pm 1,3 \times 10^9/L$  стабилизировалось.

Показатель отвечающий за наличие септического процесса и бактериальной обсемененности, является абсолютное содержание гранулоцитов (GRA). В первой группе данный показатель, спустя трех суток после оперативного вмешательства составлял  $9,7 \pm 0,3 \times 10^9/L$ , во второй  $9,4 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , в третьей  $9,3 \pm 0,8 \times 10^9/L$ . На пятнадцатые сутки в первой группе составляло  $10,7 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , во второй  $9,5 \pm 0,3 \times 10^9/L$  и в третьей  $10,2 \pm 0,4 \times 10^9/L$ . На тридцатые сутки в первой группе данный показатель выходил за референсные значение  $11,5 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , когда во второй  $7,2 \pm 0,3 \times 10^9/L$  и в третьей  $7,4 \pm 0,6 \times 10^9/L$  были в пределах нормы. Это говорит об антибактериальном действии разработанного композита.

Также важны показатели клинического анализа крови, такие как эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT) %, тромбоциты (PLT)  $\times 10^9/L$ , отвечающие за обогащение кислородом макро и микроорганизма, заживление и регенерацию поврежденных тканей (тромбоцитарный фактор роста PDGF) во всех группах, за весь период времени проведения эксперимента не выходили за референсные значения. Это говорит об отсутствии отрицательных воздействий на транспортировку кислорода, протекцию с атакующими макро и микроорганизм инфекциями.

Уровень общего билирубина, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, коэффициент де Ритиса, концентрация холестерина, креатинина, мочевины и микроэлементов определяли для мониторинга цитологического, холестатического, нефротического процессов, а также гепатобилиарных и ренальных нарушений.

Аспаратаминотрансфераза (АСТ) – внутриклеточный фермент, располагающийся в больших концентрациях в печени, сердце, мускулатуре, необходимый для обмена веществ. Концентрация данного фермента повышается в следствии некроза гепатоцитов, кардиомиоцитов различной этиологии, травмах мускулатуры, преобладает в миокарде. Уровень АСТ спустя трое суток в первой группе показал  $25,7 \pm 3,7$  Е/л, во второй  $34,0 \pm 2,7$  Е/л, в третьей  $25,4 \pm 0,7$  Е/л. Пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства данный показатель в первой группе составил  $27,5 \pm 3,3$  Е/л, во второй  $41,0 \pm 2,8$  Е/л, в третьей  $18,3 \pm 1,3$  Е/л.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) также относится к внутриклеточным ферментам, входящий в обменные процессы аминокислот. Располагается в клетках печени, почек, миокарда и скелетной мускулатуры. Концентрация данного фермента увеличивается также, как и АСТ, вследствие некроза гепатоцитов, кардиомиоцитов различной этиологии, травмах мускулатуры, но в приоритете из-за патологий гепатобилиарной системы. Показатель АЛТ через трое суток в первой группе составил  $70,9 \pm 0,6$  Е/л, во второй  $39,1 \pm 2,7$  Е/л, в третьей –  $44,7 \pm 1,9$  Е/л. Пятнадцатые сутки спустя после оперативного вмешательства данные значение в первой группе составили  $69,3 \pm 4,6$  Е/л, во второй  $26,6 \pm 2,5$  Е/л, в третьей  $41,2 \pm 1,0$  Е/л.

Коэффициент Ритиса – соотношение сывороточных аминотрансфераз (АСТ/АЛТ). В связи с тем, что данные ферменты находятся в аналогичных органах, определение локализации патологического процесса очень важно. Благодаря данному показателю возможно определить органоспецифичность патологического процесса. Коэффициента де Ритиса через трое суток после операции у первой группы составил  $0,5 \pm 0,04$  Е/л, во второй  $1,0 \pm 0,1$  Е/л, в третьей  $0,6 \pm 0,03$  Е/л. Пятнадцатые сутки после операции в первой группе  $0,6 \pm 0,02$  Е/л, во второй  $1,0 \pm 0,1$  Е/л, в третьей  $0,5 \pm 0,04$  Е/л.

Общий билирубин – продукт метаболизма гемоглобина, конъюгируется в гепатобилиарной системе с глюкуроновой кислотой для образования моно- и диглюкуронидов, высвобождающийся с желчью. Данный показатель в сыворотке повышается в связи с обструкцией желчевыводящих путей, гемолизе,

интоксикации. Уровень данного показателя через трое суток составил в первой группе  $6,9 \pm 0,1$  ммоль/л, во второй  $7,6 \pm 0,2$  ммоль/л, в третьей  $5,7 \pm 0,3$  ммоль/л. На пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства значения в первой группе составили  $6,9 \pm 0,3$  ммоль/л, во второй  $8,2 \pm 0,5$  ммоль/л, в третьей группе  $5,9 \pm 0,1$  ммоль/л.

Показатель холестерина регулируется метаболизмом жиров, зависит от функции гепатобилиарной, выделительной и эндокринной систем. Уровень холестерина через 3 суток после оперативного вмешательства в первой группе составил  $0,8 \pm 0,4$  ммоль/л, во второй  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л, в третьей  $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л. Через 15 суток после операции данный показатель составлял в первой группе  $0,8 \pm 0,04$  ммоль/л, во второй  $0,7 \pm 0,05$  ммоль/л, в третьей  $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л.

Креатинин является маркером фильтрационной функции выделительной системы. В связи с этим показатели его уровня являются объективно информативным. Через 3 суток после оперативного вмешательства в первой группе креатинин составил  $132,5 \pm 1,2$  мкмоль/л, во второй  $136,6 \pm 5,6$  мкмоль/л, в третьей  $120,0 \pm 2,6$  мкмоль/л. Спустя пятнадцать суток значения несущественно снизились: в первой группе до  $128,6 \pm 0,2$  мкмоль/л, во второй до  $124,5 \pm 4,6$  мкмоль/л, в третьей до  $110,7 \pm 2,9$  мкмоль/л.

Мочевина считается финальным продуктом белкового обмена. Уровень мочевины повышается при дестабилизации выделительной функции печени и почек. В связи с этим определение уровня мочевины в крови необходимо для изучения возможного токсического действия от остеопластического биокомпозиционного материала на организм животных. В первой группе после трех суток с момента операции уровень мочевины составил  $8,0 \pm 0,2$  ммоль/л, во второй  $8,6 \pm 0,2$  ммоль/л, в третьей  $8,9 \pm 0,3$  ммоль/л. На пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства в первой группе значение мочевины составило  $8,0 \pm 0,1$  ммоль/л, во второй  $7,9 \pm 0,2$  ммоль/л, в третьей  $7,8 \pm 0,3$  ммоль/л.

Показатель глюкозы в крови может изменяться при физической нагрузке, хронических интоксикационных процессах. Уровень глюкозы через трое суток в первой группе составил  $6,9 \pm 0,05$  ммоль/л, во второй  $7,5 \pm 0,2$  ммоль/л, в третьей

6,6±0,2 ммоль/л. На пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства значение в первой группе составили 6,8±0,12 ммоль/л, во второй 6,9±0,1 ммоль/л, в третьей 6,7±0,3 ммоль/л. Отсутствие гипогликемии характеризует отсутствие хронической интоксикации от остеопластического биокомпозиционного материала на организм животных.

Гиперпротеинемия определяется при острых воспалительных и патологических процессах. Содержание общего белка не выходило за референсные значения в течении всего послеоперационного периода, в частности данный показатель, через трое суток в первой группе составлял 102,6±3,6 г/л, во второй 73,2±2,2 г/л, в третьей 71,6±1,1 г/л. На пятнадцатые сутки после оперативного вмешательства данный показатель у первой группы составлял 69,0±8,6 г/л, во второй 62,6±1,5 г/л, в третьей 69,8±1,8 г/л. Спустя месяц концентрация данного показателя в первой группе составляла 66,6±1,3 г/л, во второй 58,8±0,6 г/л, в третьей 54,2±2,4 г/л.

Также важные составляющие биохимических показателей – микроэлементы калий (K), кальций (Ca), фосфор (P), отвечающие за функционирование нервной системы, сокращение мышц, поддержание водного баланса, стабилизацию кровяного давления и сахара в крови, формирование тканей (костной и нервной), также во всех группах за весь период времени проведения эксперимента не выходили за референсные значения. Это говорит об отсутствии негативных факторов от остеопластического биокомпозиционного материала для ускорения консолидации переломов животных.

Подводя итоги следует сказать, что при использовании разработанного остеопластического биокомпозиционного материала для восстановления костной ткани животных отсутствует угнетение микроциркуляции в почках, выделительной функции, что характеризует отсутствие нефротоксичности композита. Наряду с этим отсутствие изменений активности цитолитических ферментов АЛТ и АСТ, которые находились в пределах референсных значений на протяжении всего эксперимента, говорит об отсутствии патологических процессов в гепатобилиарной системе. Интоксикационные и воспалительные поражения в

гепатобилиарной и выделительной системах не обнаружено спустя месяц после введения биокомпозита. Благодаря клиническому анализу определено отсутствие септических процессов, гипоксии и анемического синдрома.

Кроме того, нельзя не отметить, что нежелательные реакции, осложнения, аллергические реакции со стороны кроликов экспериментальных групп во время и после применения остеопластического биокомпозиционного материала для ускорения консолидации переломов животных, отсутствовали (Д.А. Артемьев, 2022).

### **3.5.1.2. Рентгенографический контроль костной ткани у лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного материала**

Данное исследование проведено с целью качественного анализа рентгеноморфологических характеристик консолидации перелома средней трети диафиза бедренной кости кроликов (32-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте при использовании разработанного 1,5 и 2,0% биокомпозиционного материала (пункт 3.5.1.1).

Рентгенографию проводили в соответствии с пунктом 3.1 на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после оперативного вмешательства.

После начала эксперимента у всех опытных животных визуализируется поперечный перелом в средней трети диафиза бедренной кости (Рисунок 4, 5). Края фрагментов имеют ровную поверхность, расстояние диастаза составляет до 0,4-0,5 мм. С 7-9 суток после оперативного вмешательства в зоне линии кортикотомии определяется периостальная реакция в виде облаковидных теней по краям фрагментов, постепенно уплотняющихся к 17-19 суткам опытного периода.

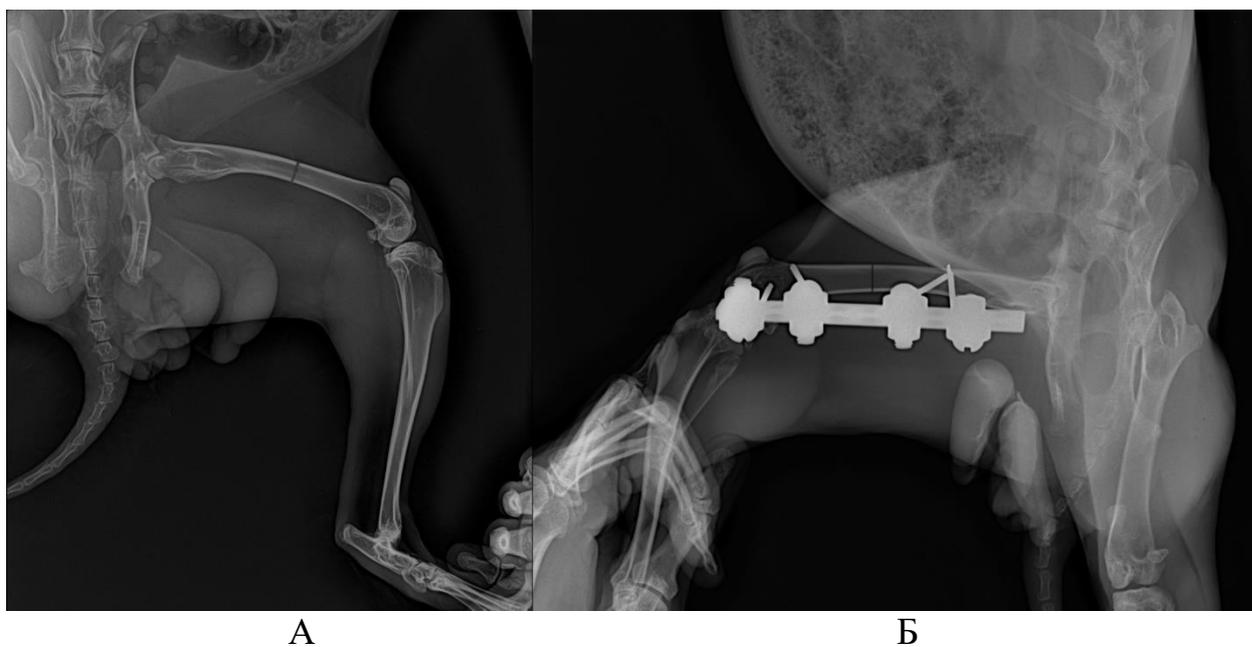


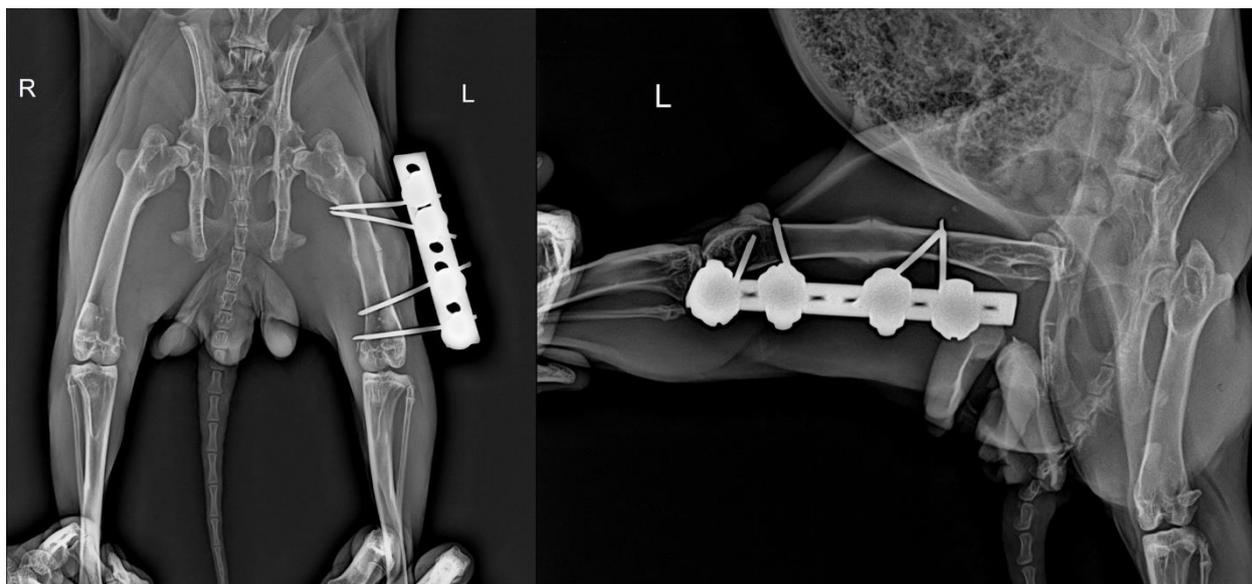
Рисунок 4 – Рентгенограмма бедренной кости кролика (латеро-медиальная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после внеочагового остеосинтеза



Рисунок 5 – Рентгенограмма бедренной кости кролика (дорзо-вентральная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после внеочагового остеосинтеза

У животных опытных групп формирование кортикального слоя оперируемой зоны отмечается спустя месяц, а уже полное сращивание с выраженной

интермедиарной мозолью спустя 4,5 недели (Рисунок 6), а полная регенерация с  
спустя 6,5 недель (Рисунок 7).

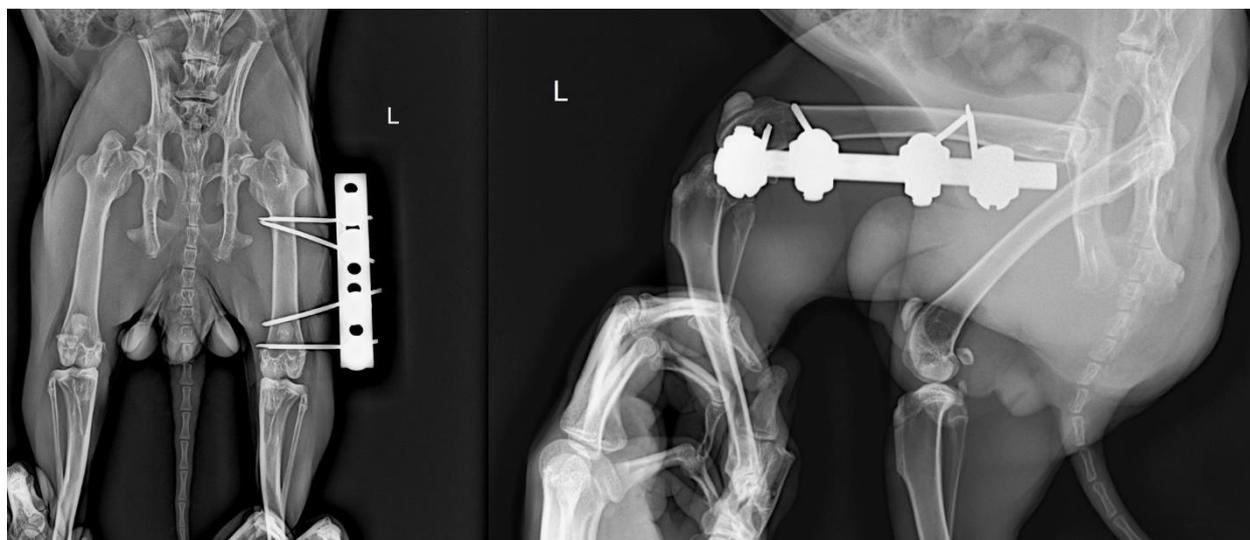


А

Б

Рисунок 6 – Рентгенограмма бедренной кости кролика: А – выраженная интермедиарная мозоль спустя 4,5 недели, дорзо-вентральная проекция; Б – выраженная интермедиарная мозоль спустя 4,5 недели, латеро-медиальная проекция

В контрольной группе все вышеуказанные стадии консолидации данного перелома сформировались в течении 8,0 – 9,0 недель.



А

Б

Рисунок 7 – Рентгенограмма бедренной кости кролика: А – полная консолидация, дорзо-вентральная проекция; Б – полная консолидация, латеро-медиальная проекция

Объективных отличий в консолидации костей у опытных групп обнаружено не было, однако, в сравнении с контролем мы зарегистрировали сокращение времени на сращение смоделированных переломов на 19-27%.

При удалении аппаратов внешней фиксации совместно с рентгенографией у животных исследовали клиническую пробу на сращение, при которой не определялось какой-либо патологической подвижности спустя 6,5 недель в опытных и 8,0-9,0 недель в контрольной группах после оперативного вмешательства (Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.2. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов на лабораторных животных (кролики)**

#### **3.5.2.1. Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов у лабораторных животных (кролики)**

Данное исследование проведено с целью анализа гематологических показателей крови лабораторных животных (кролики) при использовании разработанного 3,5 и 5,0% остеопластического биокomпозиционного покрытия для того, чтобы дать объективную оценку работоспособности выделительной, гепатобилиарной и иммунной систем для подтверждения отсутствия нефро-, гепатотоксичности, нежелательных реакций замедленного и немедленного типа, а также угнетения гемопоэза.

Данное исследование осуществлялось аналогично, в соответствии с проведенным опытом по изучению динамики клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного материала на кроликах (пункт 3.5.1.1), однако, в первой (контрольной) группе с учетом генерации поперечного перелома бедренной кости слева в области средней трети диафиза (32-А3, по классификации переломов АО VET) производили интрамедуллярный остеосинтез.

Во второй (опытной) группе, после воссоздания экспериментальных переломов, интрамедуллярный остеосинтез осуществлялся имплантом с 3,5% разработанным остеопластическим биокomпозиционным покрытием, состоящим из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 3,5 г полилактида.

В третьей (опытной) группе, с учетом аналогичных условий эксперимента, использовался имплант с 5,0% разработанным остеопластическим биокomпозиционным покрытием, состоящим из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 5,0 г полилактида.

Пред- и постоперационные зоогигиенические условия кормления, содержания, предоперационная подготовка, анестезиологическое сопровождение, оперативный доступ, оперативный прием, зашивание операционной раны и соблюдение асептических и антисептических мероприятий, забор крови, проведение рентгенографии осуществлялось аналогично (пункт 3.5.1.1).

Результаты клинического и биохимического анализа крови лабораторных животных (кроликов) при применении разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия представлены в таблицах 23, 24.

Интерпретируя данные таблицы следует сказать, что до начала эксперимента у целевых животных всех групп морфологический состав крови соответствовал референсным показателям.

Клинический анализ показал стандартный лейкоцитарный постоперационный ответ. В первые трое суток данный показатель повышен и в первой группе имел значение  $18,4 \pm 1,2 \times 10^9/L$ , во второй  $18,6 \pm 1,3 \times 10^9/L$ , в третьей  $19,4 \pm 1,6 \times 10^9/L$ . На пятнадцатые сутки данный показатель в первой группе составил  $17,9 \pm 1,1 \times 10^9/L$ , во второй  $16,9 \pm 1,1 \times 10^9/L$ , в третьей  $18,4 \pm 1,6 \times 10^9/L$ , однако, на 30 сутки после операции в первой группе этот показатель был  $16,5 \pm 1,3 \times 10^9/L$ , что выходит за референсные значения, тогда как во второй группе ( $12,2 \pm 0,8 \times 10^9/L$ ) и третьей группе ( $14,1 \pm 1,3 \times 10^9/L$ ) данные показатели стабилизировались.

Говоря о микрофагах и наличии септического процесса и бактериальной обсемененности, абсолютное содержание гранулоцитов (GRA) после трех суток спустя оперативные вмешательства составлял  $10,7 \pm 0,3 \times 10^9/L$ , во второй  $10,4 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , в третьей  $10,3 \pm 0,8 \times 10^9/L$ . На пятнадцатые сутки в первой группе составляло  $11,7 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , во второй  $10,5 \pm 0,3 \times 10^9/L$  и в третьей  $11,2 \pm 0,4 \times 10^9/L$ . На тридцатые сутки в первой группе данный показатель выходил за референсные значения  $12,5 \pm 0,2 \times 10^9/L$ , когда во второй  $7,2 \pm 0,3 \times 10^9/L$  и в третьей  $7,4 \pm 0,6 \times 10^9/L$  были в пределах нормы. Данное обстоятельство характеризует антибактериальное свойство разработанных покрытий.

Таблица 23 – Динамика клинических показателей крови лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 3,5%, n=5)				3 гр. (опытная 5,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Лейкоциты (WBC) x10 <sup>9</sup> /L	5,2 - 13,5	6,6± 0,5	18,4± 1,2	17,9± 1,1	16,5± 1,3	7,6± 0,6	18,6± 1,3	16,9± 1,1	12,2± 0,8*	8,6± 0,6	19,4± 1,6	18,4± 1,6	14,1± 1,3*
Абсолютное содержание лимфоцитов (LYM) x10 <sup>9</sup> /L	3,2 – 9,0	3,5± 0,2	4,0± 0,2	4,1± 0,2	4,5± 0,2	4,7± 0,3	4,6± 0,2	5,6± 0,3	4,8± 0,2	6,6± 0,4	5,2± 0,2	5,8± 0,3	6,0± 0,4
Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) x10 <sup>9</sup> /L	0,1 - 0,6	0,8± 0,08	1,2± 0,05	1,6± 0,02	0,9± 0,02	1,2± 0,01	1,5 ± 0,02	1,5± 0,10	1,6± 0,30	1,7± 0,40	2,2± 0,50	2,1± 0,10	2,2± 0,02
Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA) x10 <sup>9</sup> /L	2,0 - 7,5	3,2± 0,2	10,7± 0,3	11,7± 0,2	12,5± 0,2	4,2± 0,2	10,4± 0,2	10,5± 0,3	7,2± 0,3*	4,6± 0,2	10,3± 0,8	11,2± 0,4	7,4± 0,6*
Относительное содержание лимфоцитов (LYM) %	35,2 - 75,6	54,5± 3,2	45,5± 2,8	44,4± 2,9	45,5± 2,6	48,5± 2,7	39,7± 1,6	48,4± 2,5	42,5± 2,9	57,9± 3,6	32,0± 1,8	42,8± 2,6	52,3± 3,6
Относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) %	2,5 – 6,0	15,5± 1,3	18,9± 1,2	22,0± 1,1	23,0± 1,5	11,5± 1,0	17,0± 1,3	14,2± 0,8	16,3± 1,6	19,5± 1,5	22,0± 1,9	24,2± 2,1	21,2± 1,8
Относительное содержание гранулоцитов (GRA) %	20,2 - 59,3	42,0± 3,2	53,6± 4,3	56,6± 4,3	49,6± 3,7	38,0± 2,9	56,3± 4,9	43,4± 3,9	50,2± 2,6	36,6± 2,4	55,0± 3,5	39,0± 2,6	35,6± 2,9
Эритроциты (RBC) x10 <sup>12</sup> /L	5,0 - 7,6	5,8± 0,5	5,9± 0,4	6,5± 0,5	6,7± 0,4	6,2± 0,5	7,0± 0,9	6,9± 0,5	6,2± 0,2	7,1± 0,5	6,7± 0,6	6,8± 0,5	6,8± 4,7
Гемоглобин (HGB) g/l	105,0 – 170,0	149,0± 8,5	133,0± 7,6	146,0± 10,2	145,0± 11,2	135,0± 8,6	144,0± 8,5	131,0± 9,8	138,0± 8,6	150,0± 8,4	140,0± 11,2	136,0± 10,2	142,0± 10,6
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) g/l	320,0 – 370,0	376,0± 25,2	353,0± 26,8	360,0± 15,3	363,0± 14,5	346,0± 12,3	336,0± 26,9	371,0± 15,9	366,0± 13,6	354,0± 22,5	346,0± 11,6	340,0± 15,2	352,0± 24,3
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) pg	20,1-25,1	19,4± 1,5	18,8± 1,6	23,0± 1,5	23,4± 1,8	22,4± 1,9	18,5± 1,8	19,4± 1,7	20,3± 0,8	18,9± 1,1	17,8± 1,2	17,7± 1,5	19,2± 1,8
Средний объем эритроцита (MCV) fL	56,8-66,5	57,9± 3,8	59,1± 3,9	65,3± 4,2	64,3± 3,8	55,9± 4,3	53,3± 3,5	55,8± 4,1	53,3± 4,4	52,7± 5,2	53,6± 4,5	54,3± 3,6	55,7± 3,4
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации (RDW-CV) %	13,0-18,5	14,6± 1,2	14,7± 1,3	15,2± 1,1	16,2± 1,2	15,6± 0,9	15,5± 0,8	15,6± 1,2	16,6± 1,1	16,4± 0,8	15,3± 1,1	16,7± 0,9	16,9± 1,0

Продолжение таблицы 23

Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD) fL	35,0-56,0	51,1± 3,6	46,9± 3,8	43,4± 2,5	45,3± 2,8	46,1± 3,5	44,9± 2,9	45,0± 3,2	47,5± 3,8	40,6± 3,5	36,7± 2,8	48,8± 2,9	45,2± 3,8
Гематокрит (HCT) %	31,0-46,0	38,0± 2,6	35,9± 1,8	33,0± 2,1	35,3± 3,1	38,0± 2,8	39,8± 2,5	32,0± 2,6	38,5± 2,8	39,5± 3,0	37,5± 3,1	37,0± 2,9	39,7± 3,5
Тромбоциты (PLT) x10 <sup>9</sup> /L	100,0- 712,0	565,0± 20,5	659,0± 25,3	547,0± 25,2	563,0± 20,1	514,0± 15,8	625,0± 30,2	469,0± 19,2	450,0± 30,2	412,0± 15,2	491,0± 20,6	393,0± 10,3	365,0± 20,5
Средний объем тромбоцитов (MPV) fL	3,8-6,8	5,0± 0,5	6,0± 0,6	7,6± 0,5	6,2± 0,7	6,3± 0,4	7,0± 0,5	7,2± 0,6	7,1± 0,7	6,9± 0,7	7,0± 0,6	7,1± 0,5	7,5± 0,6
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему (PDW) fL	10,0-18,0	8,9± 0,6	7,8± 0,5	7,2± 0,3	7,8± 0,4	9,9± 0,5	8,8± 0,2	9,0± 0,8	8,9± 0,6	8,1± 0,7	10,1± 0,7	8,6± 0,5	10,3± 0,6
Тромбокрит (PCT) %	0,1-0,5	0,35± 0,03	0,38± 0,02	0,21± 0,02	0,33± 0,03	0,24± 0,02	0,48± 0,03	0,27± 0,03	0,32± 0,02	0,22± 0,02	0,33± 0,03	0,17± 0,01	0,22± 0,02
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) %	13,0-43,0	16,5± 1,3	15,3± 1,2	13,6± 1,1	14,2± 1,2	26,5± 1,8	17,6± 1,4	17,6± 1,6	18,2± 1,7	19,1± 1,8	24,7± 1,9	15,2± 0,8	17,6± 0,8

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при t критическом 2,78)

Таблица 24 – Динамика биохимических показателей крови лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 3,5%, n=5)				3 гр. (опытная 5,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Общий белок, г/л	46,0-68,0	94,2± 3,2	101,6± 3,6	68,0± 8,6	65,6± 1,3	81,0± 7,2	73,3± 2,2*	61,6± 1,5	57,8± 0,6	78,4± 6,1	70,6± 1,1*	68,8± 1,8	53,2± 2,4
Глюкоза, ммоль/л	5,9-10,4	7,8± 1,4	7,9± 0,05	7,8± 0,2	7,6± 0,1	8,1± 0,2	8,5± 0,2	7,9± 0,1	7,66± 0,12	8,4± 0,3	7,6± 0,1	7,7± 0,3	7,1± 0,3
Мочевина, ммоль/л	6,7-15,7	8,6± 0,3	9,0± 0,1	8,8± 0,31	8,4± 0,1	8,6± 0,21	8,0± 0,2	8,9± 0,2	8,9± 0,3	8,5± 0,4	9,9± 0,3	8,8± 0,3	7,3± 0,3
Креатинин, мкмоль/л	106,0-160,0	126± 1,9	133,5± 1,2	129,6± 0,2	126,6± 1,0	122,9± 5,7	137,6± 5,6	125,5± 4,6	117,8± 4,4	130,4± 2,4	121,0± 2,6	111,7± 2,9	112± 4,2

Продолжение таблицы 24

АЛТ, Е/л	7,0-48,0	62,7± 5,7	69,9± 6,6	68,3± 4,6	52,1± 2,5	30,4± 3,1*	38,1± 2,7*	25,6± 2,5*	35,9± 1,4*	41,1± 1,3*	43,7± 1,9*	40,2± 1,0*	40,5± 0,7*
АСТ, Е/л	10,0-53,0	23,0± 2,8	26,7± 3,7	28,5± 3,3	22,0± 2,1	36,1± 2,2	35,0± 2,7	42,0± 2,8	22,7± 0,6	23,8± 1,4	26,4± 0,7	20,3± 1,3	22,4± 1,0
Холестерин, ммоль/л	0,44-1,1	0,8± 0,04	0,9± 0,04	0,9 ± 0,04	1,1± 0,1	0,8± 0,1	0,9± 0,1	0,8± 0,03	0,8± 0,03	0,8± 0,03	0,7± 0,1	0,7± 0,1	0,7± 0,03
Общий билирубин, ммоль/л	0,1-8,7	7,5± 0,2	7,4± 0,1	7,4± 0,3	7,5± 0,1	7,8± 0,2	8,1± 0,2	8,7± 0,5	7,8± 0,06	6,6± 0,3	6,3± 0,3	6,4± 0,1	6,0± 0,3
Коэффициент де Ритиса	0,9-1,8	0,5± 0,02	0,6± 0,04	0,6± 0,03	0,7± 0,02	1,2± 0,1	1,1± 0,1	1,1± 0,1	0,7± 0,04	0,7± 0,02	0,7± 0,03	0,6± 0,04	0,7± 0,02
Щелочная фосфатаза, Е/л	20,0-150,0	98,5± 5,6	92,8± 6,5	117,6± 8,6	110,0± 8,9	203,6± 15,3*	194,2± 12,3*	272,8± 11,5*	150,0± 11,2*	117,3± 8,6*	190,9± 9,6*	44,4± 3,8*	70,8± 6,3*
Фосфор, ммоль/л	0,8-2,2	1,8± 0,1	1,6± 0,1	2,3± 0,2	2,0± 0,2	3,5± 0,2	3,0± 0,1	2,7± 0,2	2,1± 0,2	1,7± 0,1	3,0± 0,2	4,1± 0,2	2,6± 0,2
Кальций, ммоль/л	2,4-4,2	3,7± 0,3	4,2± 0,3	4,0± 0,4	3,9± 0,3	3,8± 0,2	3,7± 0,2	3,7± 0,3	4,0± 0,4	4,1± 0,3	3,2± 0,1	3,7± 0,2	4,1± 0,4
Калий, ммоль/л	4,5-5,0	4,7± 0,2	5,1± 0,3	4,9± 0,4	5,1± 0,2	4,5± 0,3	5,1± 0,3	4,6± 0,4	4,5± 0,3	4,7± 0,3	4,6± 0,4	4,8± 0,2	4,7± 0,4

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при  $t$  критическом 2,78)

Эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT) %, тромбоциты (PLT)  $\times 10^9/L$ , отвечающие за функциональную активность кроветворной системы и регенерацию поврежденных тканей (тромбоцитарный фактор роста PDGF), во всех группах, за весь опытный период оставались в пределах референса.

Биохимический анализ показал отсутствие цитологического, холестатического, нефротического, а также воспалительных процессов в гепатобилиарной и выделительной системы, не выходящим за референсные границы общего билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, коэффициент де Ритиса, концентрация холестерина, креатинина, мочевины.

Весь исследуемый микроэлементарный состав: калий (K), кальций (Ca), фосфор (P) во всех группах, за весь период времени проведения эксперимента не выходил за референсные значения, что характеризует стабильное функционирование нервной системы, сокращение мышц, поддержание водного баланса, стабилизацию кровяного давления и сахара в крови.

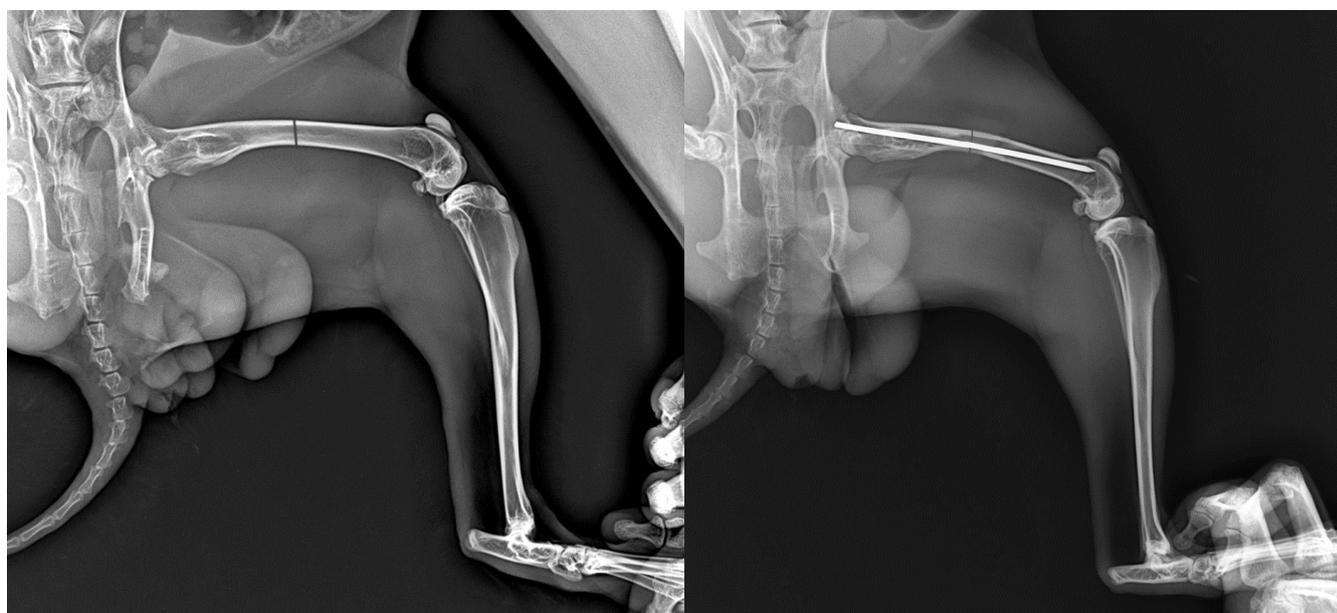
Нежелательных реакций или каких-либо осложнений со стороны макро- и микроорганизма целевых животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного 3,5% и 5,0% покрытия на имплантах обнаружено не было (Д.А. Артемьев, 2022).

### **3.5.2.2. Рентгенографический контроль костной ткани у лабораторных животных (кролики) при применении остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов**

Данное исследование проведено с целью качественного анализа рентгеноморфологических характеристик консолидации перелома средней трети диафиза бедренной кости кроликов (32-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте при использовании разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (пункт 3.5.2.1).

Рентгенографию проводили в соответствии с пунктом 3.1 на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после оперативного вмешательства.

После начала эксперимента у всех опытных животных визуализируется поперечный перелом в средней трети диафиза бедренной кости (Рисунок 8, 9). Края фрагментов имеют ровную поверхность, расстояние диастаза составляет до 0,2-0,3 мм. С 7-10 суток после оперативного вмешательства в зоне линии кортикотомии определяется периостальная реакция в виде облаковидных теней по краям фрагментов, постепенно уплотняющиеся к 14-17 суточного периода. В течение всего опытного периода определено стабильное состояние дистального и проксимального фрагментов, интрамедуллярные спицы оставались в неподвижном состоянии без смещения.



А

Б

Рисунок 8 – Рентгенограмма бедренной кости кролика (латеро-медиальная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после интрамедуллярного остеосинтеза



Рисунок 9 – Рентгенограмма бедренной кости кролика (дорзо-вентральная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после интрамедуллярного остеосинтеза

У животных опытных групп формирование костного регенерата в зоне моделированной кортикотомии, состоящего из периостальной, интермедиарной и параоссальной костной мозоли отмечается через 4,0 недели (Рисунок 10).

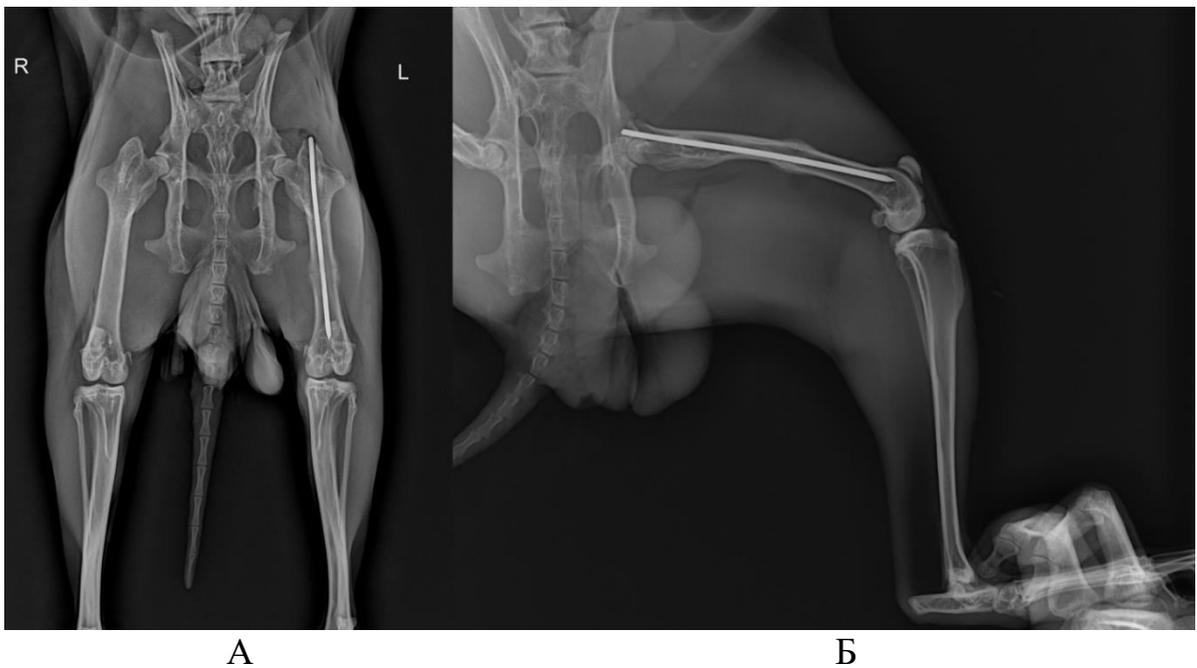


Рисунок 10 – Рентгенограмма бедренной кости кролика: А – формирование костного регенерата (4 недели), дорзо-вентральная проекция; Б – формирование костного регенерата (4 недели), латеро-медиальная проекция

Полная консолидация смоделированного перелома диагностируется на 6,0 недели (Рисунок 11), однако, сращение данного перелома у животных контрольной группы диагностируется к 7,0 – 8,0 недели.

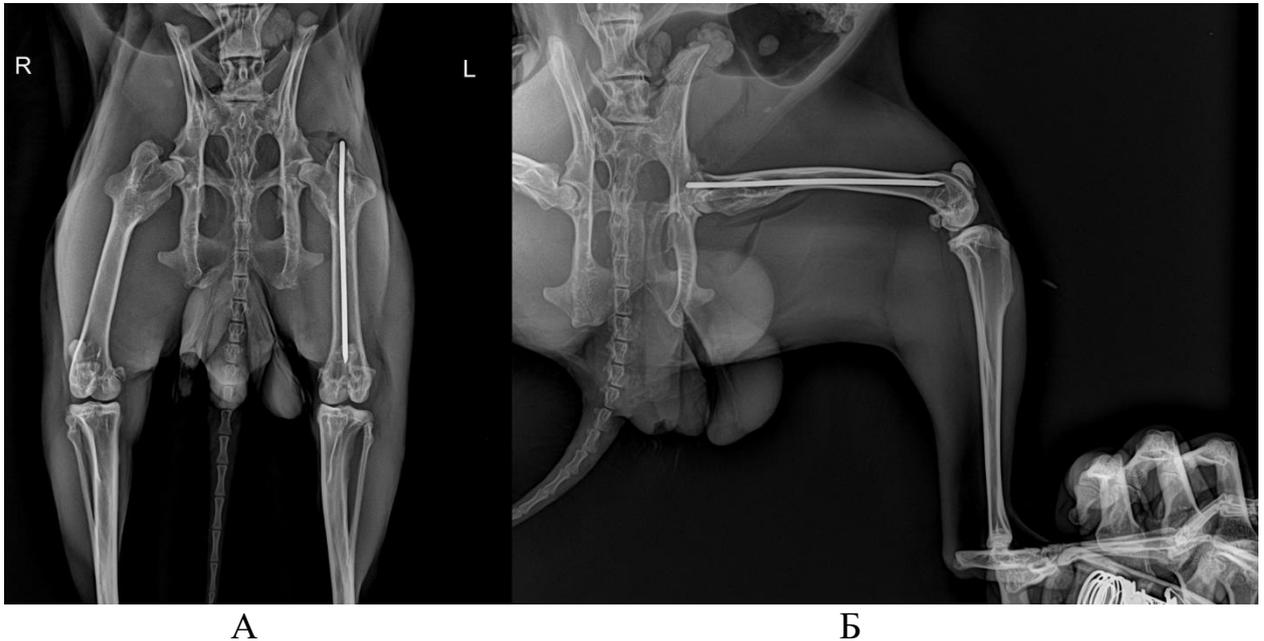


Рисунок 11 – Рентгенограмма бедренной кости кролика: А – полная консолидация, дорзо-вентральная проекция; Б – полная консолидация, латеро-медиальная проекция

Объективных отличий в консолидации костей между опытными группами с использованием 3,5% и 5% биокомпозиционного покрытия, обнаружено не было, однако, в сравнении с контролем мы зарегистрировали сокращение времени на сращение смоделированных переломов на 20-25%.

При удалении интрамедуллярных спиц согласно консолидации, подтвержденной рентгенографией, проводили клиническую пробу на сращение, при которой не отмечалось какой-либо патологической подвижности оперированной кости спустя 6,0 недель после оперативного вмешательства, так как к этому времени произошла консолидация. Удаление имплантов у опытных групп, производились спустя 6 недель, а в контрольной группе спустя 7,0 – 8,0 недель (Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.3. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биокomпозиционного материала на целевых животных (собаки)**

#### **3.5.3.1. Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биокomпозиционного материала у целевых животных (собаки)**

Данное исследование проведено с целью анализа гематологических показателей крови целевых животных (собаки) при использовании разработанного 1,5% и 2,0% биокomпозиционного материала. Полученные данные объективно дают оценку работоспособности выделительной, гепатобилиарной и иммунной систем для подтверждения отсутствия нефро-, гепатотоксичности, нежелательных реакций замедленного и немедленного типа, а также угнетения гемопоэза.

Данное исследование методически осуществлялось в соответствии с пунктом 3.1.

Объектом исследования являлись беспородные собаки (Возраст: 1 год. Масса: 10-14 кг). Предметом исследования являлась кровь целевых животных.

Собаки были объединены по принципу пар-аналогов в три группы по пять голов в каждой (n=5), одна контрольная и две опытные группы.

Всем группам, с целью изучения процессов остеорепаративной активности трубчатых костей, при применении разработанного остеопластического биокomпозиционного материала, моделировали прямой перелом лучевой кости справа в области средней трети диафиза (22-A3, по классификации переломов АО VET) с последующим внеочаговым остеосинтезом.

Во второй (опытной) группе после генерации экспериментального перелома в процессе внеочагового остеосинтеза применяли разработанный 1,5% остеопластический биокomпозиционный материал, имеющий мягкую форму и состоящий из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 0,75 г альгината натрия и 50 мл дистиллированной воды, при этом объем вводимого материала составлял  $\approx 1,0 \text{ см}^3$ .

В третьей (опытной) группе, с учетом аналогичных условий эксперимента, применяли разработанный 2,0% остеопластический биокомпозиционный материал, имеющий мягкую форму и состоящий из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 1 г альгината натрия и 50 мл дистиллированной воды, при этом объем вводимого материала составлял  $\approx 1,0 \text{ см}^3$ .

Забор крови у животных производили по всем правилам асептики и антисептики из вены предплечья утром натощак до проведения экспериментов, на 3-и, 15-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства в объеме 2,0-3,0 мл.

С учетом аналогичного моциона и рациона, ежедневный мониторинг животных контрольной и опытных групп не обнаружил значительных отличий. В первые сутки животные были апатичны, аппетит снижен. Вторые сутки характеризовались признаками воспалительного процесса: отёк, гиперемия, болевой синдром, повышение местной температуры, хромота опорного типа. К пятым суткам после оперативного вмешательства признаки воспалительных реакций отсутствовали во всех группах, однако, в контрольной группе диагностировалась незначительная экссудация из-под спиц. Шестые и последующие дни эксперимента характеризовали отсутствие воспалительных реакций, боль, смещение или ротация не диагностировалась, подвижность и активность в норме.

Клинический и биохимический анализ крови целевых животных (собаки), представленный в таблицах 25 и 26, дает объективную оценку работоспособности гепатобилиарной и выделительной систем, бактериальной обсеменённости, анемии, воздействия на лейко- и эритропоз, а также процесса фагоцитоза при применении разработанного 1,5% и 2,0% биокомпозиционного материала.

Таблица 25 – Динамика клинических показателей крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биоконпозиционного материала (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 1,5%, n=5)				3 гр. (опытная 2,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Лейкоциты (WBC) x10 <sup>9</sup> /L	6,0 – 17,0	15,0± 1,5	23,1±1, 9 *	9,1± 0,6*	14,4± 1,0	21,0± 1,9	24,1± 2,0	8,1± 0,5*	15,4± 1,1*	15,9± 1,2	20,9± 1,0*	15,3± 1,3	14,5± 1,2
Абсолютное содержание лимфоцитов (LYM) x10 <sup>9</sup> /L	0,8-5,1	5,7± 0,4	12,2±1, 1*	1,5± 0,07*	3,9± 0,2*	6,7± 0,5	13,2± 1,1*	1,0± 0,1*	2,9± 0,2*	4,7± 0,4	2,5± 0,2*	3,3± 0,3	1,9± 0,1*
Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) x10 <sup>9</sup> /L	0-1,8	1,5± 0,07	1,7± 0,1	0,8± 0,05*	1,5± 0,04	0,9± 0,08	1,3± 0,1	0,3± 0,0,3	1,3± 0,1	0,5± 0,05	0,2± 0,01*	0,5± 0,03	0,9± 0,05
Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA) x10 <sup>9</sup> /L	4,0-12,6	8,6± 0,8	14,8± 1,3*	11,8± 1,1*	14,2± 0,9*	13,4± 1,2	9,6± 0,7*	6,8± 0,6*	11,2± 1,0	10,7± 0,9	8,2± 0,5	11,5± 0,9	11,7± 0,8
Относительное содержание лимфоцитов (LYM) %	12,0-30,0	30,7± 2,6	52,9± 3,5	22,3± 2,0	17,1± 1,3	33,7± 2,4	56,9± 4,6	12,3± 1,1	19,1± 1,5	29,9± 2,5	22,9± 2,0	21,4± 1,9	13,0± 1,1
Относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) %	2,0-9,0	5,4± 0,4	6,7± 0,5	4,4± 0,4	7,4± 0,6	4,4± 0,4	5,7± 0,5	3,4± 0,3	8,4± 0,7	3,3± 0,3	2,0± 0,2	3,1± 0,3	6,3± 0,5
Относительное содержание гранулоцитов (GRA) %	60,0-83,0	47,4± 3,2	71,9± 6,4	74,3± 4,6	62,5± 5,2	61,9± 5,2	37,4± 2,3	84,3± 6,7	72,5± 5,7	66,8± 6,1	75,1± 5,5	75,5± 6,1	80,7± 5,7
Эритроциты (RBC) x10 <sup>12</sup> /L	5,5-8,5	6,72± 0,5	6,37±0, 3	5,53± 0,4	6,67± 0,5	5,72± 0,5	6,87± 0,5	4,53± 0,4	5,67± 0,3	5,56± 0,4	6,74± 0,6	6,4± 0,6	5,78± 0,5
Гемоглобин (HGB) g/l	110,0- 190,0	149,0± 11,2	164,0± 13,3	116,0± 9,7*	144,0± 11,2	139,0± 8,6	154,0± 10,3	106,0± 8,9*	134,0±5, 6	139,0± 11,1	157,0± 12,6	142,0± 12,2	143,0± 10,8
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) g/l	300,0- 380,0	318,0± 15,3	385,0± 18,4	371,0± 25,4	340,0± 26,1	418,0± 15,2	380,0± 15,8	401,0± 20,1	360,0±1 8,7	419,0± 15,6	382,0± 18,2	379,0± 18,5	385,0± 20,3
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) pg	20,0-25,0	23,3± 1,7	24,4±1, 3	22,4± 1,4	24,6± 1,1	24,3± 2,1	22,4± 1,8	23,4± 1,9	23,6± 2,0	25,0± 2,1	23,3± 2,1	22,1± 1,9	24,7± 1,8
Средний объем эритроцита (MCV) fL	62,0-72,0	60,1± 4,8	62,0±4, 8	59,5± 4,6	62,6± 3,3	58,1± 4,5	59,0± 4,5	58,5± 5,4	65,6± 3,8	59,6± 5,1	61,0± 4,6	58,4± 4,9	64,3± 5,3

Продолжение таблицы 25

Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации (RDW-CV) %	11,0-15,5	13,1± 1,1	14,9±1, 0	15,5± 1,1	13,1± 1,0	14,1± 1,3	13,9± 1,2	13,5± 1,2	15,1± 1,4	13,9± 1,3	14,2± 1,4	15,0± 1,1	14,3± 1,2
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD) fL	35,0-56,0	32,5± 1,6	41,5±2, 2	46,0± 4,1*	41,5± 2,5	37,5± 2,5	37,5± 2,1	36,0± 3,0	45,5± 2,4*	38,0± 2,5	39,6± 3,1	40,1± 3,5	42,2± 4,0
Гематокрит (HCT) %	39,0-56,0	35,3± 3,2	43,5±3, 9*	36,5± 3,1	39,2± 1,9	33,3± 2,5	40,5± 3,4*	26,5± 2,1	37,2± 2,8	33,1± 2,6	41,1± 3,8*	37,5± 3,1	37,2± 2,6
Тромбоциты (PLT) x10 <sup>9</sup> /L	117,0- 460,0	328,0± 13,3	278,0± 14,2	211,0± 13,3	273,0± 14,4	228,0± 10,6	178,0± 12,5	111,0± 8,9	173,0±8, 6	337,0± 15,6	288,0± 17,6	295,0± 18,6	192,0± 8,9
Средний объем тромбоцитов (MPV) fL	7,0-12,9	10,1± 0,9	9,0± 0,8	12,7± 0,7	11,5± 0,9	11,1± 1,0	11,0± 0,9	10,7± 0,8	11,5± 0,7	11,5± 0,8	10,2± 0,9	11,3± 1,0	11,2± 1,1
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему (PDW) fL	10,0-18,0	15,8± 1,3	13,7±1, 2	17,0± 1,4	16,6± 1,5	14,8± 1,2	14,7± 1,2	15,0± 1,2	14,6± 1,3	15,5± 1,2	12,7± 1,1	15,1± 1,1	12,8± 1,0
Тромбокрит (PCT) %	0,1-0,5	0,353± 0,03	0,295± 0,02	0,218± 0,02	0,3± 0,03	0,253± 0,02	0,195± 0,01	0,118± 0,01	0,2± 0,02	0,389± 0,03	0,294± 0,02	0,332± 0,03	0,215± 0,02
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) %	13,0-43,0	42,1± 3,2	42,6±3, 3	35,1± 3,3	39,1± 2,3	62,1± 5,4	62,6± 4,6	55,1± 4,5	59,1± 5,0	59,6± 4,6	50,6± 4,9	58,5± 5,0	55,4± 4,5

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при t критическом 2,78)

Таблица 26 – Динамика клинических показателей крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокомпозиционного материала (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 1,5%, n=5)				3 гр. (опытная 2,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
АЛТ, Е/л	15,0-62,0	40,9± 2,2	38,2± 3,5	37,5± 2,1	45,2± 3,9	38,2± 2,1	41,9± 4,0	46,3± 3,9	42,6± 3,8	27,6± 2,1	29,6± 2,1	37,7± 2,9	38,2± 3,1

Продолжение таблицы 26

АСТ, Е/л	15,0-42,0	37,2± 3,2	37,5± 2,5	33,2± 2,5	39,5± 3,1	25,6± 2,1	27,3± 2,0	29,7± 2,2	36,2± 3,1	18,6± 1,5	21,6± 2,0	31,5± 2,6	25,9± 1,8
Щелочная фосфатаза, Е/л	До 75,0	106,7± 5,5	87,2±6, 5*	107,6± 6,6	88,6± 5,5*	161,1± 10,2	159,3± 12,3	76,2± 3,5*	68,4± 4,3*	155,4± 10,2	142,7± 12,4	72,7± 5,6*	62,7± 4,6*
Общий белок, г/л	54,0-73,0	61,3± 4,2	62,3± 4,5	70,1± 5,6	68,5± 4,5	73,4± 5,3	79,6± 4,6	68,5± 5,2	68,7± 4,3	67,2± 6,0	69,7± 6,2	71,5± 6,5	71,8± 5,4
Альбумин, г/л	26,0-43,0	38,6± 3,2	36,6±3, 0	31,8± 2,8	38,6± 2,7	31,7± 3,1	34,1± 3,0	29,7± 2,4	32,5± 2,6	35,4± 3,1	34,1± 3,2	32,6± 2,4	33,6± 2,6
Глобулин, г/л	28,0-45,0	42,7± 2,2	38,7±3, 5	40,3± 2,3	42,9± 2,5	41,7± 3,2	45,5± 3,5	38,8± 3,1	36,2± 3,1	31,8± 2,8	35,6± 2,6	38,9± 2,6	38,2± 3,1
Мочевина, ммоль/л	6,5-10,5	8,0± 0,6	9,1± 0,8	7,7± 0,6	8,7± 0,7	9,9± 0,6	9,3± 0,7	8,2± 0,8	8,2± 0,5	7,5± 0,4	7,9± 0,7	7,6± 0,6	7,9± 0,4
Креатинин, мкмоль/л	62,0-106,0	84,3± 4,7	87,6±4, 6	92,5± 5,5	87,1± 6,2	102,5± 5,6	97,6± 5,6	75,4± 4,6	79,3± 7,2	79,1± 6,5	80,3± 4,5	69,1± 3,5	71,6± 5,2
Общий билирубин, ммоль/л	3,4-13,7	7,9± 0,5	8,9± 0,4	7,2± 0,4	7,7± 0,7	7,6± 0,5	6,6± 0,6	6,5± 0,4	6,6± 0,5	6,2± 0,6	6,4± 0,4	7,3± 0,7	7,5± 0,7
Глюкоза, ммоль/л	4,3-6,7	5,8± 0,4	5,9± 0,5	6,3± 0,4	6,2± 0,4	6,0± 0,5	6,3± 0,6	5,5± 0,5	6,0± 0,6	6,5± 0,4	6,2± 0,5	6,0± 0,6	6,3± 0,4
Гамма-ГТ, Е/л	До 6,9	5,3± 0,4	6,2± 0,5	4,8± 0,4	4,3± 0,4	3,7± 0,3	3,9± 0,3	4,1± 0,4	4,5± 0,4	4,1± 0,3	4,5± 0,3	4,6± 0,4	4,2± 0,4
Кальций, ммоль/л	2,25-2,85	2,2± 0,2	2,6± 0,1*	2,3± 0,2	2,7± 0,2*	2,7± 0,2	2,4± 0,1	2,4± 0,2	2,5± 0,2	2,5± 0,1	2,3± 0,2	2,5± 0,1	2,6± 0,2
Фосфор, ммоль/л	1,06-2,05	1,5± 0,1	2,0± 0,2	1,9± 0,1	1,8± 0,1	1,9± 0,2	1,6± 0,1	1,6± 0,1	1,7± 0,1	1,5± 0,1	1,7± 0,1	1,8± 0,1	1,6± 0,1
Магний, ммоль/л	1,0-1,1	1,02± 0,08	1,06±0, 09	1,08± 0,09	1,04± 0,1	1,04± 0,08	1,02± 0,08	1,0± 0,09	1,02± 0,1	1,03± 0,07	1,0± 0,08	1,01± 0,06	1,01± 0,04
Натрий, ммоль/л	139,0- 164,0	147,0± 8,2	150,0± 10,5	146,0± 8,5	143,0± 6,2	158,0± 10,6	157,0± 10,9	156,0± 12,2	157,0± 14,3	159,0± 10,3	156,0± 13,5	154,0± 10,6	156,0± 9,8
Калий, ммоль/л	4,4-6,1	5,8± 0,5	5,5± 0,3	6,0± 0,5	4,7± 0,4	5,1± 0,4	4,9± 0,4	4,9± 0,4	4,8± 0,3	5,2± 0,5	4,8± 0,4	5,0± 0,5	4,9± 0,3

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при  $t$  критическом 2,78)

Интерпретируя клинический анализ крови, стоит отметить, что лейкоциты (WBC), в первые трое суток остеосинтеза повышены во всех группах, а к пятнадцатым суткам данный показатель снизился до референсных значений.

Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA), отвечающее за контроль бактериальной обсемененности, в контрольной группе, на протяжении 30 суток выходил за рамки референса, однако в опытных группах оставался в норме благодаря наличию антибактериального действия биоматериала.

Эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), тромбоциты (PLT) во всех группах не выходили за референсные значения в течение 30 суток.

Согласно биохимическому анализу крови определено отсутствие каких-либо нарушений как в выделительной функции (мочевина, креатинин, Са, К, Р), так и гепатобилиарной системе (АЛТ, АСТ, ГГТ, общего билирубина), что характеризует отсутствие патологических, интоксикационных и воспалительных процессов при использовании разработанных материалов.

Аналогичное заключение по микроэлементарному составу. Калий (К), кальций (Са), фосфор (Р), магний (Mg), натрий (Na) во всех группах не выходили за референсные значения за весь период эксперимента, что говорит об отсутствии негативных факторов от остеопластического биокомпозиционного материала.

На основании проведенных исследований подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при применении разработанного как 1,5%, так и 2,0% биокомпозиционного материала (Д.А. Артемьев, 2022; Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.3.2. Рентгенографический контроль костной ткани у целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокомпозиционного материала**

Данное исследование проведено с целью качественного анализа рентгеноморфологических характеристик консолидации перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в

эксперименте при использовании разработанного 1,5% и 2,0% биокомпозиционного материала (пункт 3.5.3.1).

Рентгенографию проводили в соответствии с пунктом 3.1 на 1-е, 3-и, 7-е, 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после оперативного вмешательства.

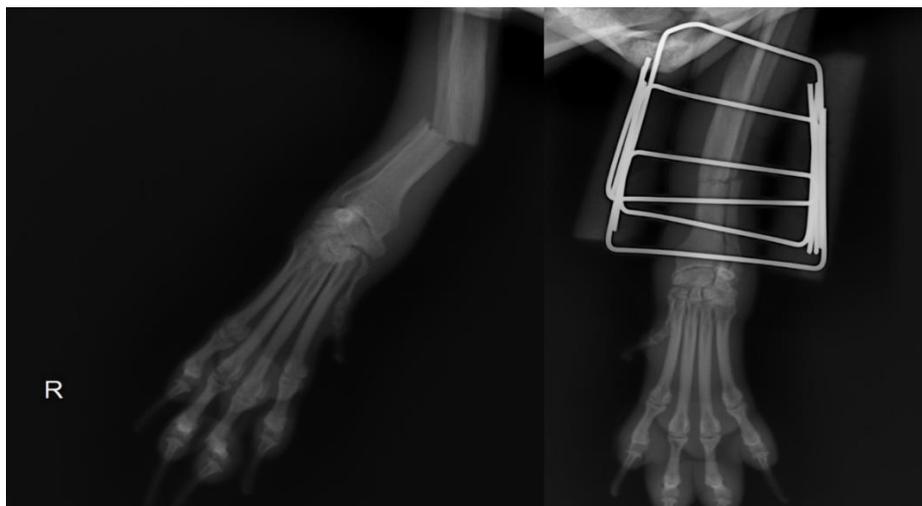
После начала эксперимента у всех опытных животных визуализируется поперечный перелом в средней трети диафиза лучевой кости (Рисунок 12, 13). Края фрагментов имеют ровную поверхность, расстояние диастаза составляет до 0,3-0,41 мм. С 6-10 суток после оперативного вмешательства в зоне линии кортикотомии визуализируется периостальная реакция в виде облаковидных теней по краям фрагментов, постепенно уплотняющиеся к 3,0 недели эксперимента.



А

Б

Рисунок 12 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (латеро-медиальная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после внеочагового остеосинтеза



А

Б

Рисунок 13 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (дорзо-вентральная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после внеочагового остеосинтеза

В опытных группах образование нового кортикального слоя оперируемой зоны отмечается спустя месяц, а полное сцепление с выраженной интермедиарной мозолью формируется спустя 3,5 недели, а полная регенерация спустя 5,0 недель (Рисунок 14). В контрольной группе все вышеуказанные стадии консолидации данного перелома сформировались в течении 2,0 – 2,5 месяцев.

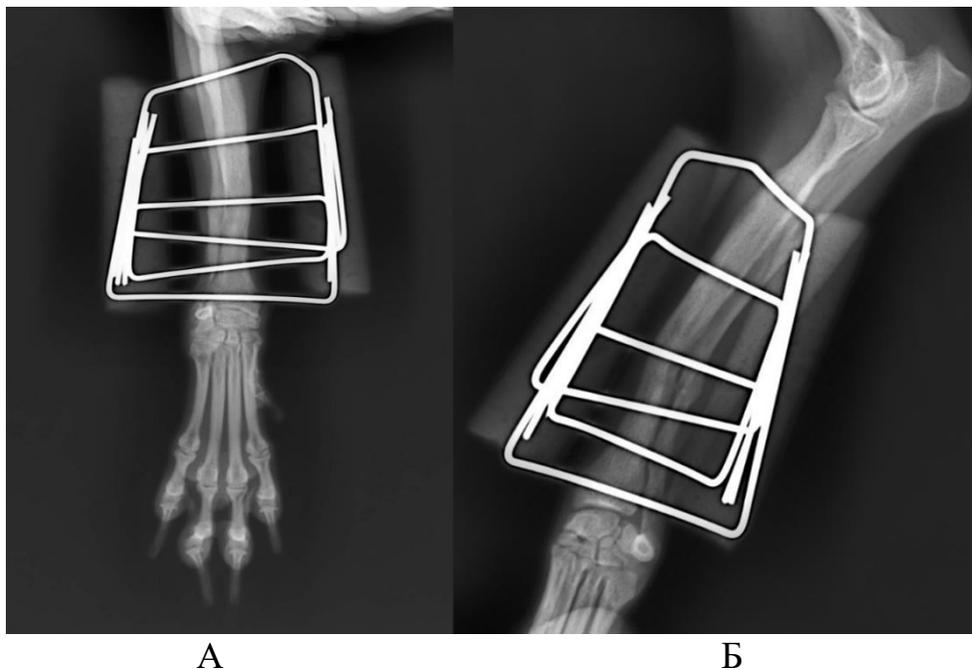


Рисунок 14 – Рентгенограмма лучевой кости собаки: А – полная консолидация, дорзо-вентральная проекция; Б – полная консолидация, латеро-медиальная проекция

Стоит отметить, что существенной разницы исследуемых параметров между второй и третьей опытной группами не определено, однако, в сравнении с контролем зарегистрировано сокращение времени на сращение смоделированного перелома на 20-22%.

При удалении аппаратов внешней фиксации совместно с рентгенографией исследовалась клиническая проба на сращение, при которой не определялось спустя 5,0 недель какой-либо патологической подвижности между фрагментами после оперативного вмешательства, так как к этому времени произошла консолидация, при этом снятие аппаратов, у опытных групп, производились спустя 5,0 – 5,5 недель, а в контрольной группе – спустя 7,0-8,0 недель после оперативного вмешательства (Д.А. Артемьев, 2023; Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.3.3. Гистологические изменения костного биопсийного материала при использовании остеопластического биокомпозиционного материала у целевых животных (собаки)**

Данное исследование проведено с целью качественной аналитики гистологических аспектов сращения перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте при использовании разработанного 1,5% и 2,0% биокомпозиционного материала (пункт 3.5.4.1).

После консолидации смоделированных переломов, подтвержденных клиническим и рентгенологическим методом спустя 5,0 – 5,5 недель в опытных группах и 7,0-8,0 недель в контрольной, для гистологического исследования производился забор костного регенерата зоны сращения костной ткани с помощью иглы для трепанобиопсии BEST LISAS, по нашей отработанной методике.

При сравнительном рассмотрении гистотопографических препаратов костных регенератов у контрольной группы отмечается физиологическое морфологическое строение, представленное пластинчатой тканью, состоящей из Гаверсовых (вдоль) и Фолькмановских (поперек) каналов, расположенных в компактной и губчатой структуре, с достаточно большим количеством остеобластов, формирующих матрикс и остеоцитами, поддерживающими данный матрикс.

На рисунках 15, 16, 17 визуализируются округлой формы остеоны [1], гаверсовы каналы с кровенаполненными кровеносными сосудами [2], также концентрически расположенный матрикс [3] со вставочными пластинками, в них видны остециты [4], связанные между собой отростками, также между остеонами располагаются остаточные пластинки старых разрушенных остеонов с общим слоем генеральных пластинок [5].

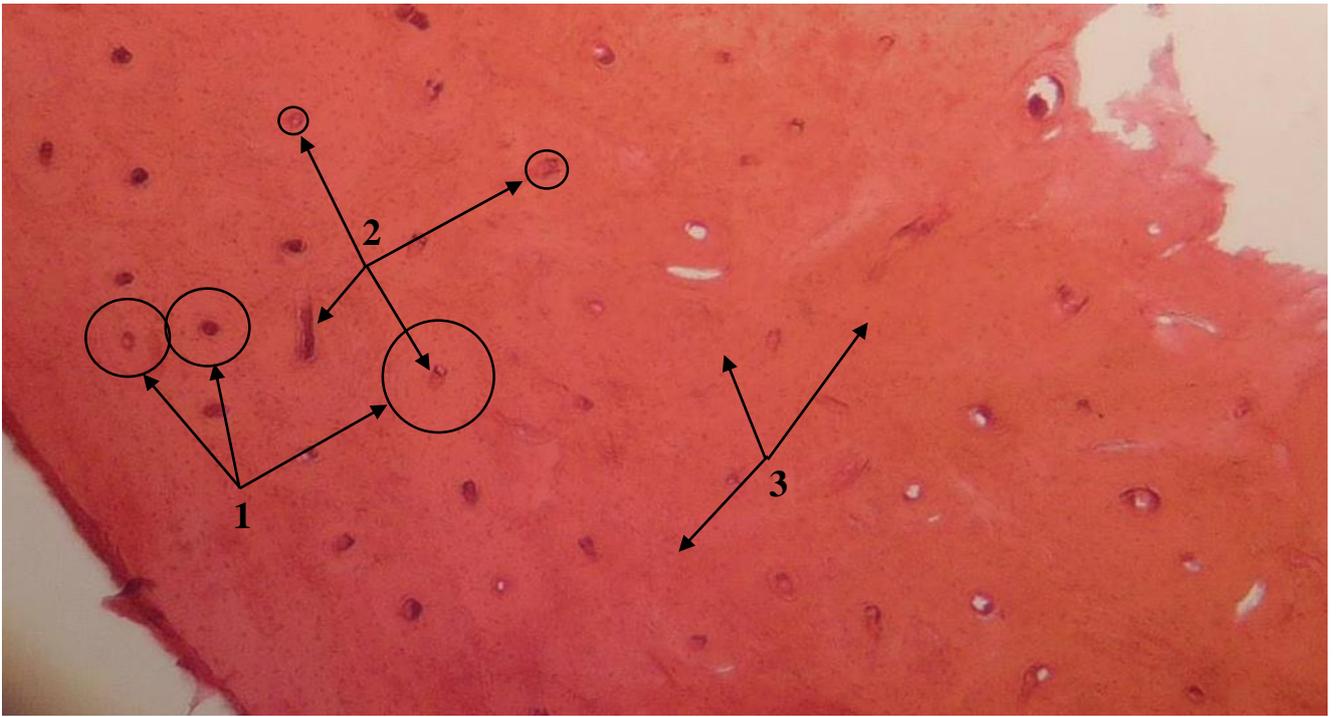


Рисунок 15 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X40

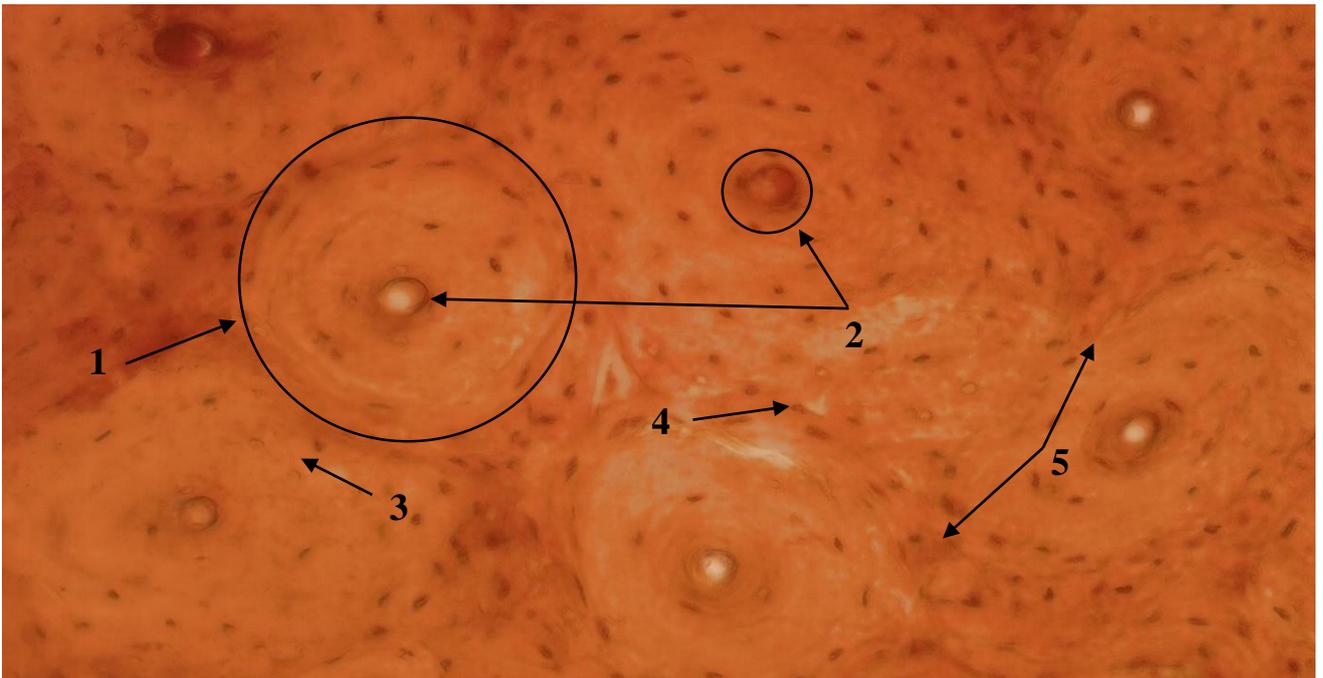


Рисунок 16 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеодит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

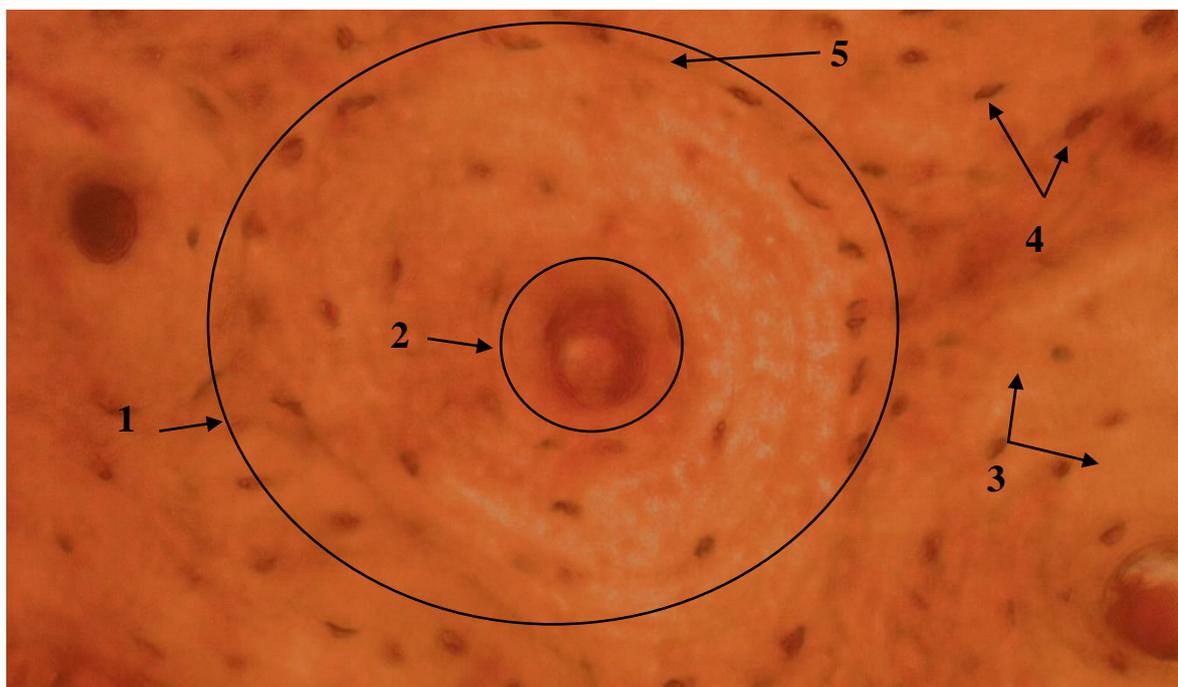


Рисунок 17 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400

На рисунках 18 – 23 представлена гистологическая картина законсолидированной зоны моделированных переломов с учетом применения 1,5 % и 2,0% биокомпозиционного остеопластического материала. Стоит отметить, что время, потраченное на сращение, составило 5,0 - 5,5 недель во всех опытных группах.

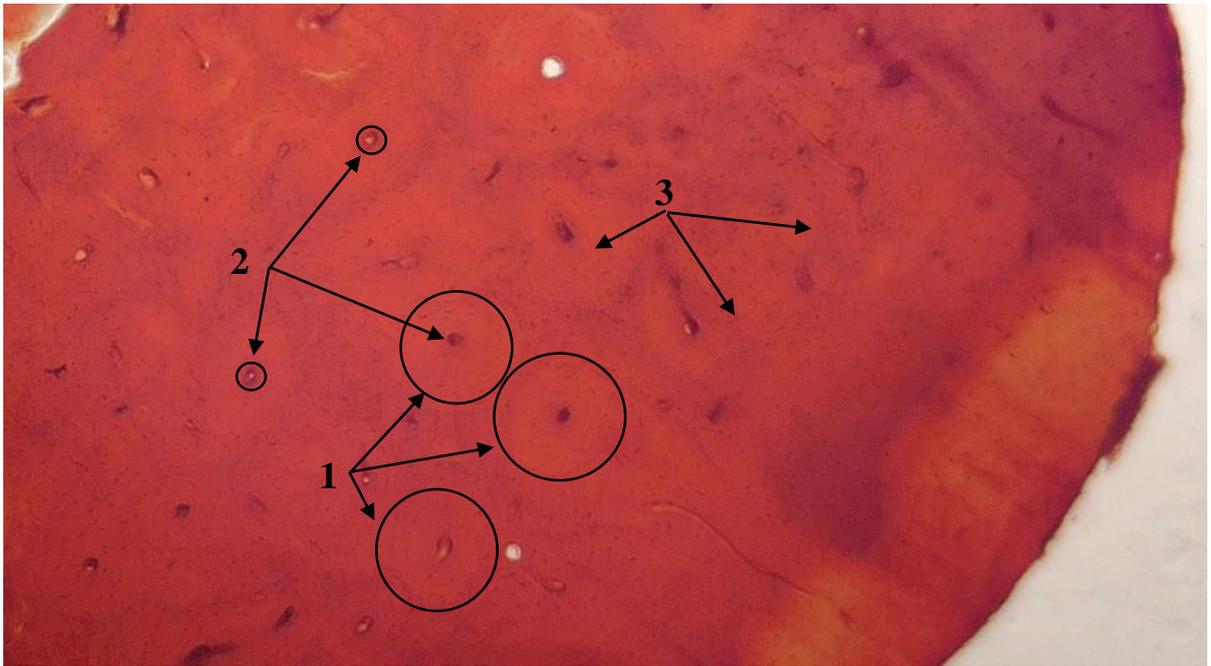


Рисунок 18 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X40

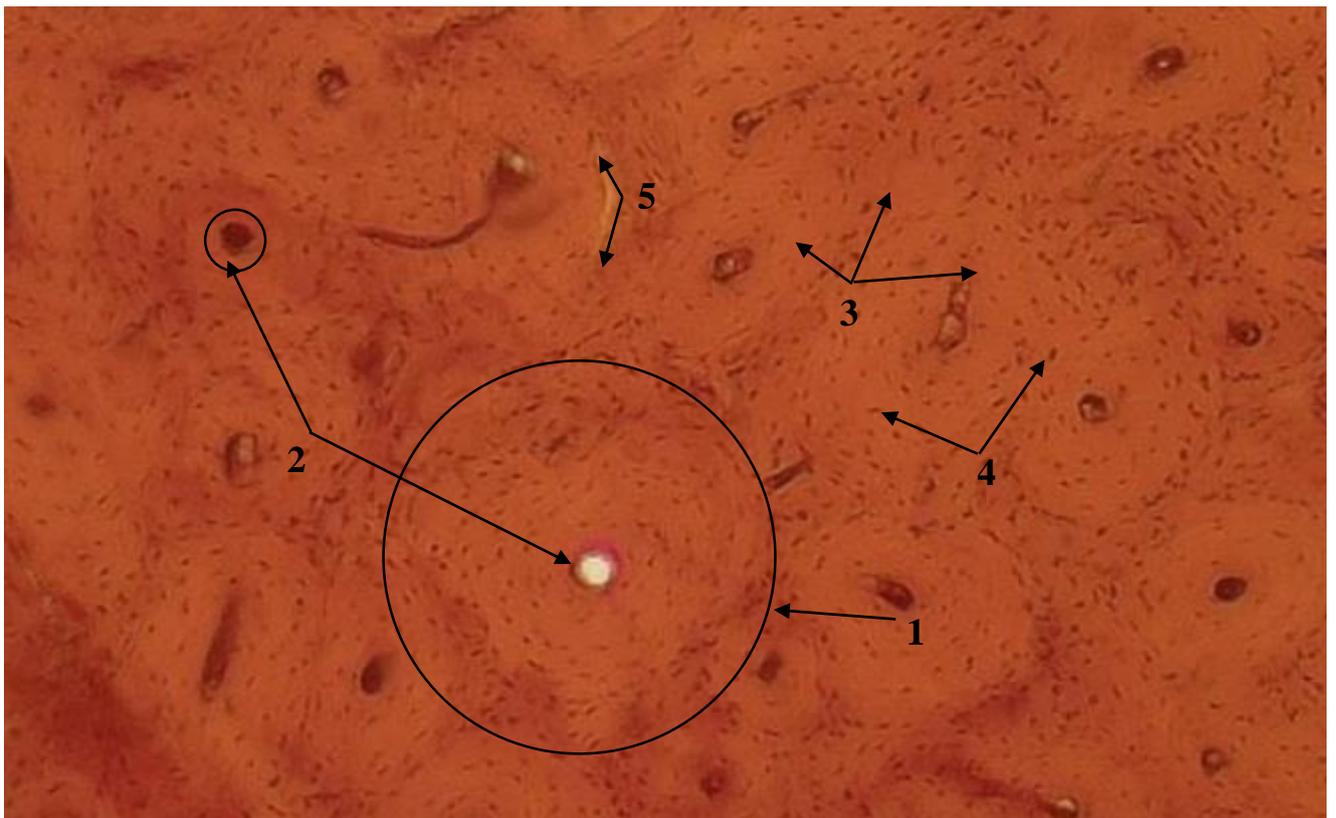


Рисунок 19 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

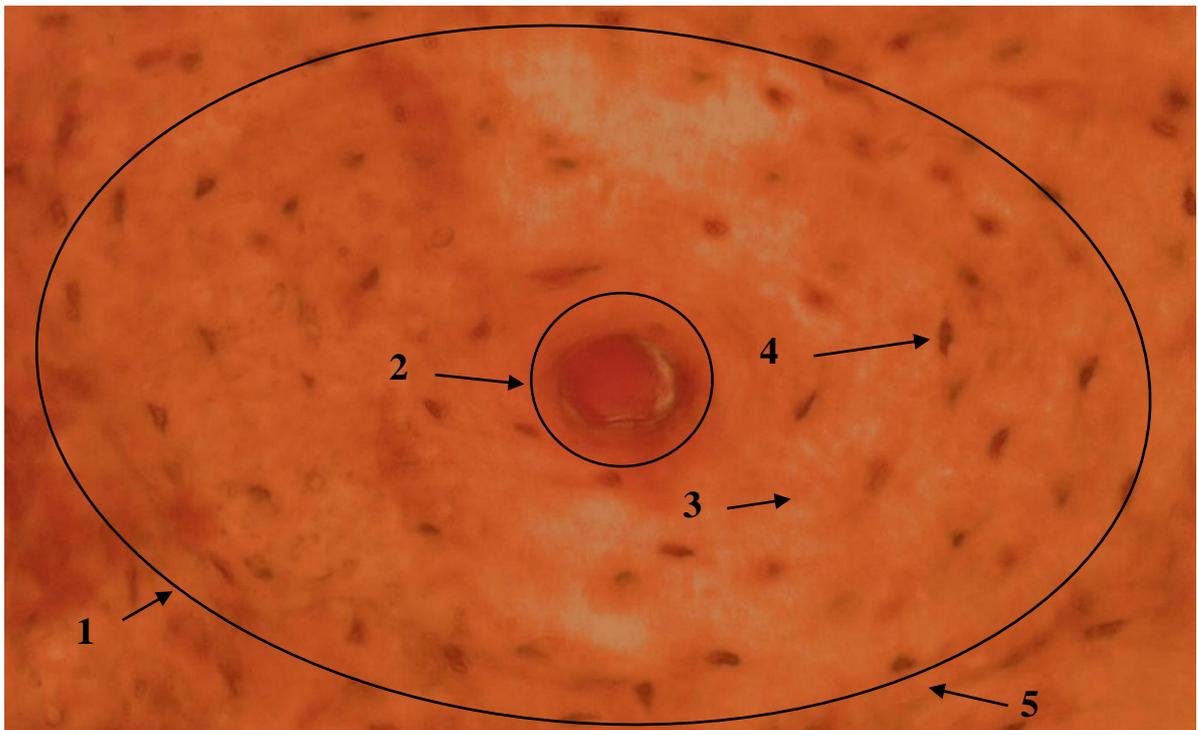


Рисунок 20 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400



Рисунок 21 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X40.

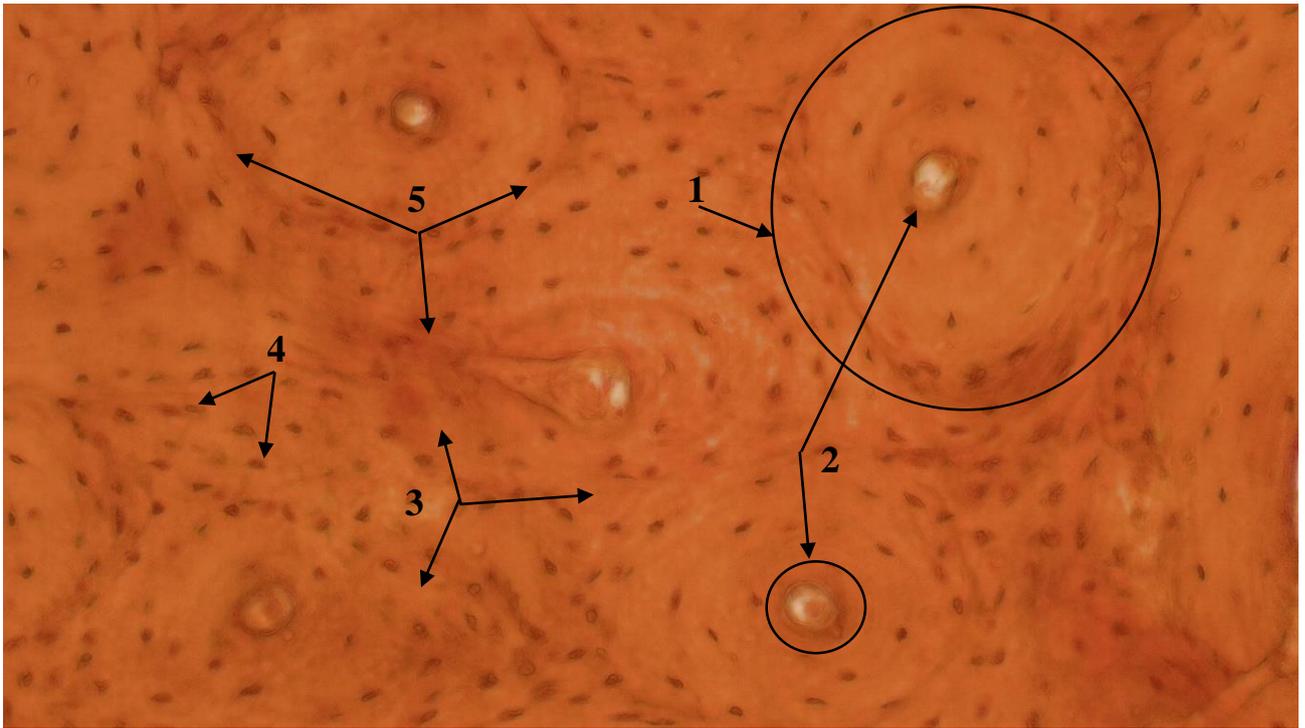


Рисунок 22 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

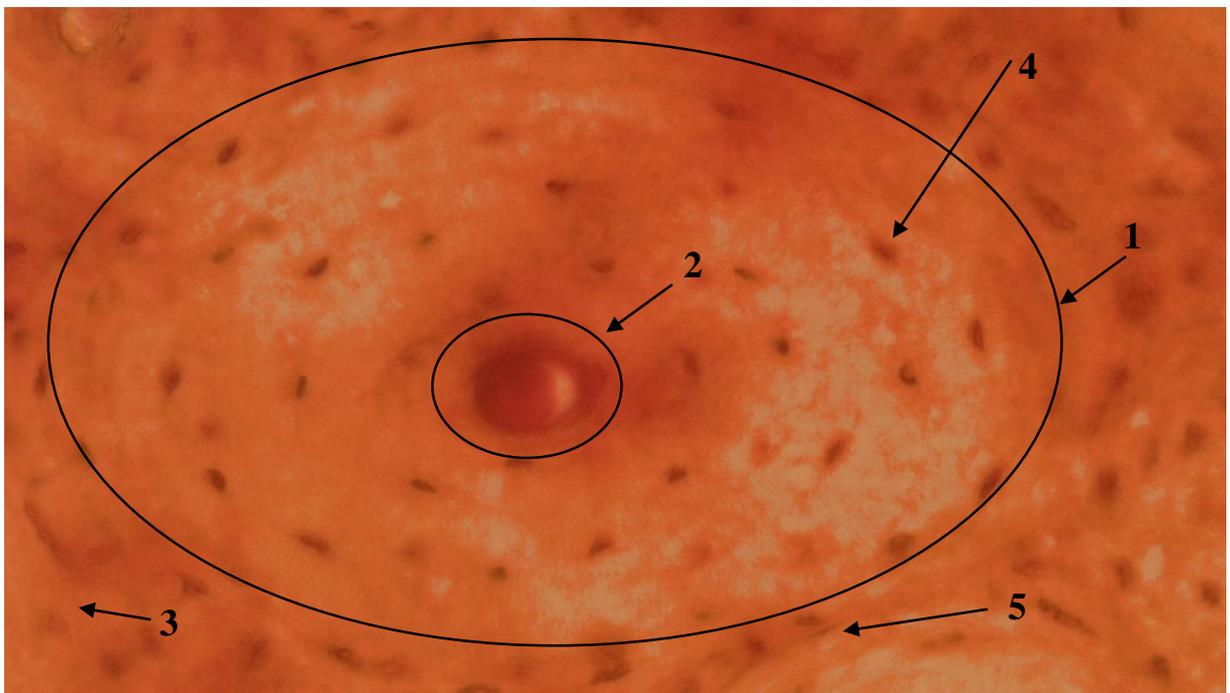


Рисунок 23 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400

На гистосрезках опытных групп отсутствует какое-либо количество разработанного композита, что свидетельствует о биосовместимости с полной биоинтеграцией без проявления аллергизирующего и цитостатического эффекта.

На рисунках 18, 19, 20 при применении 1,5% материала, отсутствует воспалительный процесс, препятствующий формированию здоровой костной ткани, наличие небольшого межтканевого пространства указывает на более компактную структуру вновь образованных структур.

На рисунках 21, 22, 23, где использовался 2,0% материал, представлена аналогичная картина, что и у первой опытной группы, свидетельствующая о остеокондуктивности, остеоиндуктивности, регенерации и клеточной пролиферации за счет применения биокомпозита. Наличие большого количества остеонов, отличной васкуляризации и достаточного количества вставочных и генеральных пластинок говорит о законченном процессе консолидирования.

Следует отметить, что при использовании биокомпозита разной концентрации визуализируется восстановленная микроциркуляция с множеством физиологических гаверсовых каналов с кровеносными сосудами, нервной системой и адекватной трофикой тканей, при этом отсутствует фиброзная, склерозно-хрящевая ткань, что свидетельствует об ускоренном процессе репаративного остеогенеза за данный промежуток времени (Д.А. Артемьев, 2023; Д.А. Артемьев, 2024).

#### **3.5.3.4. Цитокиновый профиль сыворотки крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокомпозиционного материала**

Данное исследование проведено с целью изучения цитокинового профиля крови собак при использовании разработанного 1,5% и 2,0% биокомпозиционного материала (пункт 3.5.3.1.) в консолидации перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте.

Материалом для измерения уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$  (интерлейкин 1 бета), ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухолей), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) являлась сыворотка крови экспериментальных животных (собак). Аспирацию крови для исследования производили из вены предплечья утром натощак до проведения операции, на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 45-е и 60-е сутки после неё.

Данное исследование методически осуществлялось в соответствии с пунктом 3.1 на ИФА анализаторе «Thermo Scientific Multiskan FC». Получены следующие результаты (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови экспериментальных животных при использовании биокомпозиционного материала (n=15, M±m)

Срок, сутки	Концентрация цитокинов (пкг/мл)											
	Первая опытная группа, 1,5% материал n=5				Вторая опытная группа, 2% материал, n=5				Контрольная группа, n=5			
	ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-α	VEGF	ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-α	VEGF	ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-α	VEGF
До операции	1,08± 0,08	0,57± 0,05	0,87± 0,07	9,67± 0,54	1,12± 0,09	0,55± 0,05	0,85± 0,08	9,34± 0,65	1,06± 0,11	0,51± 0,04	0,79± 0,06	9,58± 0,75
3 сутки	1,23± 0,11	1,33± 0,11*	0,98± 0,08	14,77± 1,11*	1,43± 0,11*	2,04± 0,15*	0,97± 0,07	20,16± 1,45	1,18± 0,14	0,84± 0,03	0,89± 0,08	11,40± 0,95
7 сутки	1,69± 0,12*	1,12± 0,08*	1,13± 0,09	**27,58± 1,91*	2,16± 0,19*	1,36± 0,11*	1,29± 0,11	**29,75± 1,56*	1,36± 0,13	1,2± 0,03	1,0± 0,12	17,48± 0,87
14 сутки	2,11± 0,18*	1,01± 0,07*	1,11± 0,08	**68,54± 4,32*	2,32± 0,21*	1,12± 0,09*	1,17± 0,12*	**68,70± 2,43*	1,68± 0,09	1,62± 0,06	1,11± 0,09	26,10± 0,95
30 сутки	2,15± 0,17*	0,92± 0,08*	1,05± 0,08	**83,82± 7,1*	2,40± 0,19*	0,99± 0,07	1,00± 0,09*	**75,15± 3,65*	2,1± 0,12	1,32± 0,05	1,15± 0,07	67,8± 0,86
45 сутки	1,78± 0,13*	**0,81± 0,07*	0,95± 0,09	**65,76± 4,8*	1,83± 0,11*	**0,80± 0,06*	0,97± 0,07	**53,32± 2,73*	2,32± 0,09	1,22± 0,04	1,12± 0,08	77,2± 0,81
60 сутки	1,31± 0,12	0,75± 0,05*	0,85± 0,07	43,21± 3,1*	1,39± 0,10	0,69± 0,06*	0,90± 0,08	41,12± 2,89*	1,92± 0,12	1,01± 0,05	1,06± 0,08	55,4± 0,65

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$ );

\*\* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытными группами животных на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$ ).

Как видно на рисунке 24, концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке до операции во всех группах определялась в пределах от  $0,79 \pm 0,06$  до  $0,87 \pm 0,07$  пкг/мл. Спустя 3-е суток после кортикотомии и последующего остеосинтеза наблюдалось увеличение данного цитокина в первой опытной группе на 9,2%, во второй группе на 8,2% в сравнении с контрольной группой. Вместе с этим, на 7-е сутки зарегистрировали максимальное повышение на 11,5% в первой и 22,4% во второй опытных в сравнении с контрольными животными. Стоит отметить, разница между первой и второй опытной группами, как в большую, так и в меньшую сторону, не имела статистически значимых отличий.

Повышение ФНО- $\alpha$  в сыворотке характеризует формирование острого воспалительного ответа в связи с травмированием мягких и твердых тканей при анатомическом доступе, препарировании, проведении кортикотомии и ушивания тканей.

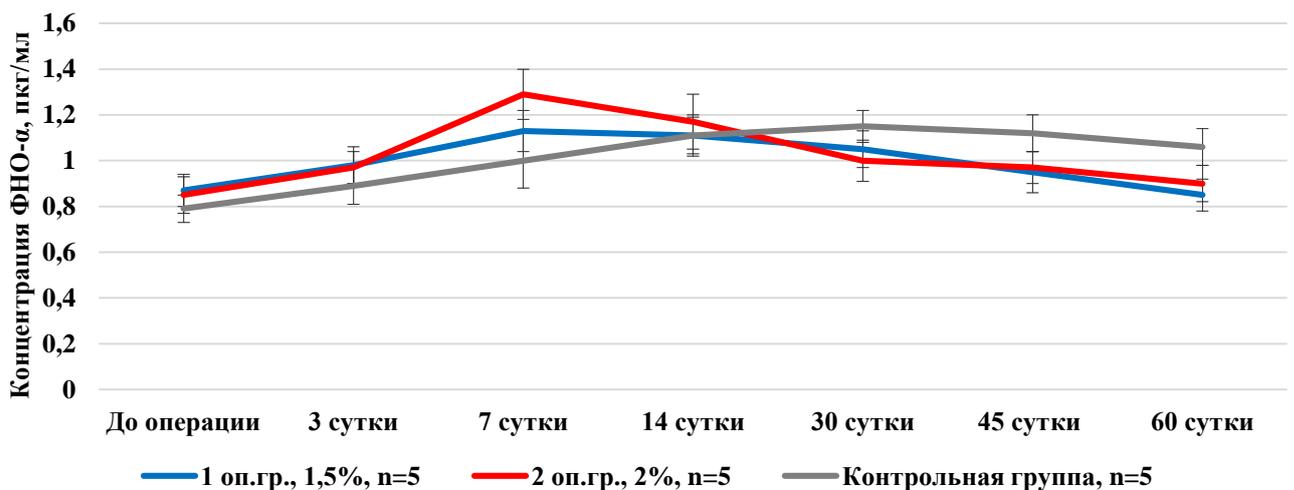


Рисунок 24 – Динамика содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке экспериментальных животных

К 30 суткам данный цитокин в контрольной группе повысился до максимального значения ( $1,15 \pm 0,07$  пкг/мл), что на 8,7% превышал первую и 13,0% вторую опытные группы, после наблюдался вектор к стабилизации. Разница между максимальными значениями данного показателя по времени составляет 23 дня, что характеризует ускорение репаративного процесса в опытных группах.

Смоделированный перелом костей сопровождается травматизацией окружающих мягких тканей с образованием первичной гематомы. В данной

гематоме фокусируется большое число химических медиаторов, высвобождающихся из дистального и проксимального отломков кости и прилегающих тканей.

Об этом свидетельствует резкое повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с начала эксперимента (Рисунок 25). К 3 суткам данный цитокин увеличился на 22,8% в первой и на 43,5% во второй группе в сравнении с контрольным значением. К 7 суткам данный показатель превышал референсные значения клинически здоровых животных в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Данный показатель VEGF к 14 суткам первой и второй опытных групп превышал контрольный в 2,6 раз. 30 сутки установили максимальное значение в опытных группах ( $83,82 \pm 7,1$  и  $75,15 \pm 3,65$  пкг/мл соответственно), тогда как в контрольной группе данный показатель достиг своего максимума к 45 суткам ( $77,2 \pm 0,81$  пкг/мл), после чего наблюдалась тенденция к стабилизации. Разница между максимальными значениями данного показателя по времени составляет 15 суток.

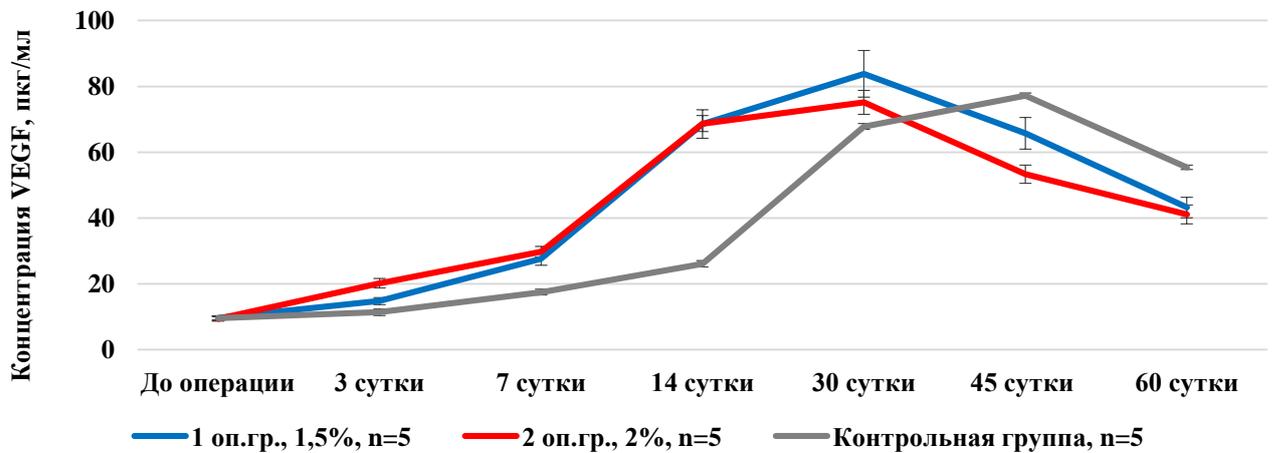


Рисунок 25 – Динамика содержания VEGF в сыворотке экспериментальных животных

В связи с ограниченными временными рамками эксперимента по определению цитокинового профиля так и не удалось зафиксировать стабилизацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), однако, с учетом проведения рентгенографии, биологической пробы диагностировано сращение моделированных переломов.

Изначальное повышение и снижение данного показателя свидетельствует об ответной реакции на травматический характер костной системы с учётом активации процесса васкуляризации и ангиогенеза благодаря формированию

кровеносных сосудов с мезенхимальными клетками, катализирующими процесс остеогенеза.

ИЛ-1 $\beta$  (интерлейкин 1 бета) – цитокин, медиатор воспалительных реакций, регулирующий процесс нейрогенеза, апоптоза за счёт клеточной дифференцировки и пролиферации, также является катализатором резорбционной способности созревших остеокластов.

Третьи сутки экспериментов показали, что данный цитокин в первой группе повысился на 4,1%, во второй на 17,5% в сравнении с контрольной группой (Рисунок 26). К 7 суткам следовало повышение на 19,5% и 37,1% соответственно. Самый высокий показатель данного цитокина в опытных группах зафиксирован на 30 сутки, он составил  $2,15 \pm 0,17$  и  $2,4 \pm 0,19$  пкг/мл соответственно, когда в контроле он достиг максимума к 45 суткам ( $2,32 \pm 0,09$  пкг/мл). Разница между максимальными значениями данного показателя по времени составляет 15 суток.

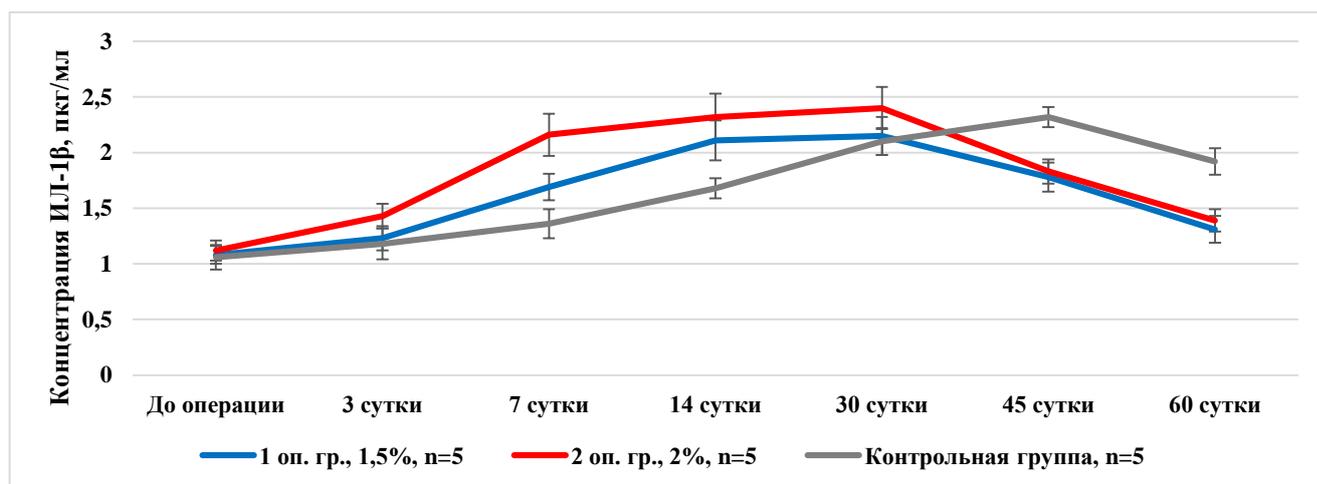


Рисунок 26 – Динамика содержания ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке экспериментальных животных

Данное повышение характеризует активизацию остеокластов в зоне концов дистального и проксимального отломков, что приводит к своевременному регулируемому аутолизу данной области.

Во всех группах после максимального значения данный цитокин имел тенденцию к стабилизации.

Данный период характеризуется снижением активности остеокластов и повышением активности формирования новой костной ткани остеобластами, при этом не приводящей к массовой остеодеградации.

ИЛ-6 (интерлейкин 6) является медиатором воспалительных и нейрогенных реакций, регулирующий процесс апоптоза, при этом ингибирует избыточную резорбцию костной ткани.

Самое высокое значение данного показателя в опытных группах зарегистрировали на третьи сутки эксперимента (Рисунок 27). В первой группе, данный цитокин, превышал на 36,8%, а во второй на 58,8% в сравнении с контрольным значением.

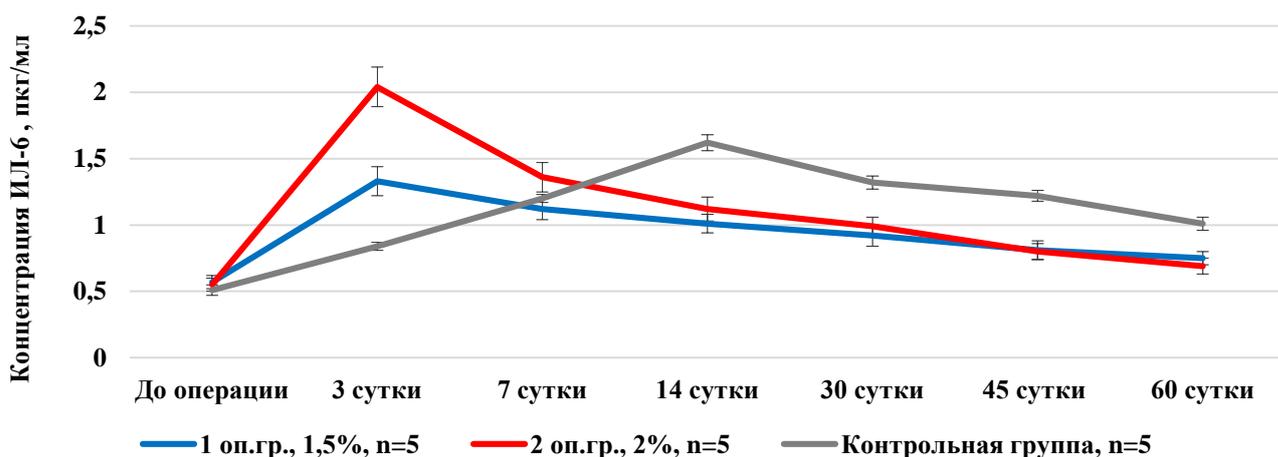


Рисунок 27 – Динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке экспериментальных животных

Максимальное значение ИЛ-6 в контрольной группе установлено на 14 сутки ( $1,62 \pm 0,06$  пг/мл), что характеризует разницу в 11 суток.

После достижения максимума в каждой группе до конца эксперимента данный показатель имел тенденцию к понижению, возвращаясь к референсному значению, что в свою очередь характеризует снижение воспалительной реакции и переход к фазе регенерации (Д.А. Артемьев, 2023; Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.4. Специфическая остеорепаративная активность разработанного остеопластического биоконпозиционного покрытия для имплантов на целевых животных (собаки)**

#### **3.5.4.1. Динамика клинико-биохимических изменений крови при применении остеопластического биоконпозиционного покрытия для имплантов у целевых животных (собаки)**

Данное исследование проведено с целью анализа гематологических показателей крови целевых животных (собаки) при использовании разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биоконпозиционного покрытия для имплантов. Полученные данные объективно дают оценку работоспособности выделительной, гепатобилиарной и иммунной систем для подтверждения отсутствия нефро-, гепатотоксичности, нежелательных реакций замедленного и немедленного типа, а также угнетения гемопоэза.

Данное исследование методически осуществлялось в соответствии с пунктом 3.1.

Объектом исследования являлись беспородные собаки (Возраст: 1 год. Масса: 10-14 кг). Предметом исследования являлась кровь целевых животных.

Собаки были объединены по принципу пар-аналогов в три группы по пять голов в каждой (n=5), одна контрольная и две опытные группы.

Всем группам, с целью изучения процессов остеорепаративной активности трубчатых костей при применении разработанного остеопластического биоконпозиционного покрытия моделировали моделировали поперечный перелом лучевой кости справа в области средней трети диафиза (22-А3, по классификации переломов АО VET) с последующим интрамедуллярным остеосинтезом.

Во второй (опытной) группе после генерации экспериментального перелома в процессе интрамедуллярного остеосинтеза применяли имплант с разработанным 3,5% остеопластическим биоконпозиционным покрытием, состоящим из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина и 3,5 г полилактида.

В третьей (опытной) группе, с учетом аналогичных условий эксперимента, применяли разработанное 5,0% остеопластическое биоконпозиционное покрытие, состоящее из: 1 г гидроксиапатита, 1 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина и 5,0 г полилактида.

Забор крови у животных производили по всем правилам асептики и антисептики из вены предплечья утром натощак до проведения экспериментов, на 3-и, 15-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства в объеме 2,0-3,0 мл.

Ежедневный клинический осмотр животных контрольной и опытных групп не обнаружил значительных отличий. В течении первых суток у животных наблюдалось снижение аппетита. Вторые сутки показали выраженные симптомы воспалительного процесса: отёк, гиперемия, болевой синдром, повышение местной температуры, движения и нагрузка оперированных конечностей снижена, но присутствует в полном объеме. Пятые сутки показали снижение воспалительных реакций во всех группах. Седьмые и последующие сутки эксперимента показали, что все группы животных характеризовались отсутствием воспалительных процессов, также болевой синдром, смещение или ротация в оперируемой зоне не наблюдались, при этом аппетит, подвижность и активность – в норме.

Клинический и биохимический анализ крови целевых животных (собаки), представленный в таблицах 28 и 29, дает объективную оценку работоспособности гепатобилиарной и выделительной систем, наличие воспалительного процесса, бактериальной обсеменённости, анемии, воздействия на лейко- и эритропоз, а также процесс фагоцитоза при применении разработанного 3,5% и 5,0% покрытия.

Таблица 28 – Динамика клинических показателей крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биоконпозиционного покрытия для имплантов (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 3,5%, n=5)				3 гр. (опытная 5,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
Лейкоциты (WBC) x10 <sup>9</sup> /L	6,0 – 17,0	16,0± 1,2	24,1± 2,0	8,1± 0,7	15,4± 1,2	15,6± 2,0	19,9± 1,2*	13,6± 1,1*	15,4± 1,1	15,4± 1,3	19,3± 1,2*	15,7± 1,2*	16,0± 1,6
Абсолютное содержание лимфоцитов (LYM) x10 <sup>9</sup> /L	0,8-5,1	6,7± 0,5	13,2± 1,2	1,0± 0,01	2,9± 0,2	11,8± 0,8	6,4± 0,4*	3,8± 0,2*	2,8± 0,2	3,4± 0,3	6,2± 0,5*	2,5± 0,2*	2,6± 0,2*
Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) x10 <sup>9</sup> /L	0-1,8	0,9± 0,08	1,3± 0,1	0,3± 0,02	1,3± 0,1	0,9± 0,07	0,5± 0,04*	0,7± 0,06*	1,0± 0,01	0,4± 0,03	0,6± 0,05*	0,5± 0,04*	1,4± 0,1
Абсолютное содержание гранулоцитов (GRA) x10 <sup>9</sup> /L	4,0-12,6	9,6± 0,7	13,8± 1,2	14,8± 0,4	14,2± 1,0	11,9± 0,9	15,0± 1,3	9,1± 0,7*	11,6± 1,1*	11,6± 0,9	17,5± 0,6*	12,7± 1,2	12,0± 0,8
Относительное содержание лимфоцитов (LYM) %	12,0-30,0	33,7± 2,5	56,9± 4,2	12,3± 0,8	19,1± 1,5	49,9± 3,5	40,2± 3,5	27,9± 2,5	18,3± 1,5	22,3± 2,1	43,4± 2,6	15,7± 1,2	16,3± 1,2
Относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MID) %	2,0-9,0	4,4± 0,3	5,7± 0,2	3,4± 0,2	8,4± 0,7	4,1± 0,3	3,3± 0,3	4,9± 0,3	6,6± 0,5	2,6± 0,2	4,0± 0,4	3,3± 0,2	8,6± 0,7
Относительное содержание гранулоцитов (GRA) %	60,0-83,0	37,4± 2,2	61,9± 5,4	84,3± 5,6	72,5± 6,2	46,0± 2,6	56,5± 3,3	67,2± 4,6	75,1± 6,5	52,6± 4,3	75,1± 6,4	81,0± 5,6	75,1± 5,6
Эритроциты (RBC) x10 <sup>12</sup> /L	5,5-8,5	5,72± 0,4	6,87± 0,4	4,53± 0,3	5,67± 0,4	5,41± 0,4	5,93± 0,4	7,2± 0,6*	5,69± 0,4	5,37± 0,4	5,68± 0,4	5,54± 0,4	6,46± 0,6
Гемоглобин (HGB) g/l	110,0- 190,0	139,0± 10,2	154,0 ±12,3	106,0± 8,7	134,0± 10,2	140,0± 10,2	145,0± 12,3	184,0± 12,6*	141,0± 13,4	144,0± 12,4	145,0± 10,3	140,0± 10,2*	161,0± 12,5
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) g/l	300,0- 380,0	418,0± 20,3	380,0 ±20,4	401,0± 20,4	360,0± 20,1	427,0± 25,6	394,0± 10,2	387,0± 10,2	368,0± 10,5*	439,0± 15,6	409,0± 34,5	407,0± 20,5	370,0± 20,5
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH) pg	20,0-25,0	24,3± 1,8	22,4± 1,5	23,4± 1,9	23,6± 2,1	25,9± 2,1	24,5± 0,8	23,8± 2,1	24,8± 1,9	26,8± 2,0	25,5± 2,1	25,0± 2,1	24,9± 2,2
Средний объем эритроцита (MCV) fL	62,0-72,0	58,1± 3,8	59,0± 3,8	58,5± 3,6	65,6± 4,3	60,7± 5,1	62,1± 5,2	61,5± 5,2	67,3± 4,7	61,1± 4,3	62,5± 5,3	62,0± 5,1	67,4± 5,6
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации (RDW-CV) %	11,0-15,5	14,1± 1,2	13,9± 1,1	13,5± 1,2	15,1± 1,1	13,5± 1,2	15,0± 1,2	14,2± 1,3	14,3± 1,2	13,5± 1,1	14,3± 0,9	14,7± 1,2	13,8± 1,2

Продолжение таблицы 28

Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD) fL	35,0-56,0	37,5± 2,6	37,5± 3,2	36,0± 3,1	45,5± 3,5	37,6± 3,1	42,7± 3,0	39,9± 3,7	44,1± 2,8	37,9± 2,6	40,8± 3,7	41,9± 3,4	42,5± 3,6
Гематокрит (HCT) %	39,0-56,0	33,3± 2,6	40,5± 3,8	26,5± 2,1	37,2± 2,9	32,8± 3,1	36,8± 3,2	47,5± 4,2*	38,3± 2,4	32,8± 3,1	35,5± 3,2	34,4± 3,2*	43,6± 4,1
Тромбоциты (PLT) x10 <sup>9</sup> /L	117,0- 460,0	228,0± 15,3	178,0 ±10,2	111,0± 10,3	173,0± 13,4	171,0± 8,6	110,0± 10,8	198,0± 12,5	146,0± 10,6	412,0± 30,4	414,0± 25,4	384,0± 20,6	287,0± 24,8
Средний объем тромбоцитов (MPV) fL	7,0-12,9	11,1± 1,0	11,0± 1,1	10,7± 0,9	11,5± 1,0	12,1± 1,2	7,1± 0,6	11,8± 0,9	11,8± 0,8	10,6± 1,0	11,1± 1,1	10,3± 0,9	10,9± 0,8
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему (PDW) fL	10,0-18,0	14,8± 1,2	14,7± 1,3	15,0± 1,2	14,6± 1,3	16,9± 1,5	6,8± 0,5	16,5± 1,2	17,5± 1,5	12,1± 1,2	13,9± 1,2	11,6± 1,0	13,9± 1,0
Тромбокрит (PCT) %	0,1-0,5	0,253± 0,02	0,195 ±0,01	0,118± 0,01	0,2± 0,02	0,208± 0,02	0,208± 0,02	0,234± 0,02	0,172± 0,01	0,437± 0,03	0,461± 0,04	0,396± 0,03	0,313± 0,03
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) %	13,0-43,0	62,1± 5,2	62,6± 4,3	55,1± 4,5	59,1± 5,3	68,1± 3,5	0,0± 0,0	66,9± 5,3	63,2± 5,4	49,8± 3,5	54,8± 4,2	48,7± 3,8	52,0± 3,4

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при t критическом 2,78)

Таблица 29 – Динамика биохимических показателей крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (n=5, M±m)

Показатель	Нормы	1 гр. (контроль, n=5)				2 гр. (опытная 3,5%, n=5)				3 гр. (опытная 5,0%, n=5)			
		До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки	До операции	3 сутки	15 сутки	30 сутки
АЛТ, Е/л	15,0-62,0	41,9± 3,2	36,2± 2,5	39,5± 3,1	35,2± 2,9	32,6± 2,6	39,1± 2,7	49,8± 3,6*	56,3± 4,6*	26,4± 1,8	31,4± 2,7	38,2± 2,6	41,6± 1,9*
АСТ, Е/л	15,0-42,0	35,2± 2,8	27,5± 1,5	30,2± 2,7	29,5± 2,3	29,8± 2,4	31,6± 2,5	36,2± 3,2	34,8± 3,1	25,9± 1,8	26,1± 2,4	35,4± 1,9	38,7± 2,6*
Щелочная фосфатаза, Е/л	До 75,0	116,7± 8,5	97,2± 7,5	117,6± 5,6	98,6± 4,6	151,2± 10,2	139,6± 13,5*	91,7± 7,5*	86,2± 5,6	166,1± 10,2	128,5± 8,2*	86,1± 5,6*	72,3± 6,5*
Общий белок, г/л	54,0-73,0	71,3± 5,2	68,3± 5,1	73,1± 4,6	71,5± 4,8	77,3± 4,9	74,2± 6,5	69,5± 4,3	70,4± 5,2	69,1± 5,2	67,2± 3,4	71,9± 5,6	69,9± 4,5
Альбумин, г/л	26,0-43,0	35,6± 2,5	31,6± 2,7	33,8± 3,1	32,6± 3,0	35,2± 2,9	37,1± 2,8	34,8± 3,5	32,5± 3,1	34,6± 2,4	29,7± 2,6	34,8± 2,8	31,7± 3,0

Продолжение таблицы 29

Глобулин, г/л	28,0-45,0	35,7± 3,2	36,7± 2,5	39,3± 3,3	38,9± 2,5	42,1± 4,0	37,1± 3,6	34,7± 3,2	37,9± 2,8	34,5± 2,9	37,5± 3,2	37,1± 3,5	38,2± 3,4
Мочевина, ммоль/л	6,5-10,5	9,0± 0,7	8,1± 0,7	8,7± 0,7	7,7± 0,6	8,6± 0,6	8,3± 0,5	8,3± 0,7	7,9± 0,6	6,6± 0,4	7,3± 0,3	7,9± 0,6	8,6± 0,7
Креатинин, мкмоль/л	62,0-106,0	94,3± 0,8	83,6± 5,6	89,5± 7,5	83,1± 7,2	99,3± 8,2	96,2± 9,2	79,2± 7,6	76,2± 5,6	78,2± 5,4	79,6± 6,8	72,4± 6,4	81,7± 6,2
Общий билирубин, ммоль/л	3,4-13,7	6,9± 0,4	6,9± 0,5	6,2± 0,5	6,7± 0,6	7,3± 0,7	7,2± 0,4	6,1± 0,5	7,6± 0,6	6,9± 0,4	7,1± 0,5	7,2± 0,4	6,9± 0,5
Глюкоза, ммоль/л	4,3-6,7	6,0± 0,5	5,7± 0,4	5,9± 0,4	5,9± 0,3	5,1± 0,4	5,6± 0,3	6,1± 0,5	5,9± 0,4	5,4± 0,3	5,9± 0,5	5,8± 0,4	5,7± 0,5
Гамма-ГТ, Е/л	До 6,9	4,3± 0,3	4,7± 0,4	3,8± 0,3	3,3± 0,2	3,9± 0,3	4,1± 0,4	4,3± 0,4	3,8± 0,2	4,7± 0,4	4,5± 0,3	3,8± 0,2	4,2± 0,4
Кальций, ммоль/л	2,25-2,85	2,5± 0,1	2,4± 0,2	2,5± 0,2	2,4± 0,1	2,4± 0,2	2,3± 0,2	2,5± 0,2	2,6± 0,1	2,5± 0,2	2,5± 0,1	2,3± 0,2	2,7± 0,2
Фосфор, ммоль/л	1,06-2,05	1,7± 0,1	1,8± 0,1	1,7± 0,1	1,6± 0,1	1,4± 0,1	1,5± 0,07	1,7± 0,08	1,8± 0,1	1,6± 0,1	1,7± 0,09	1,7± 0,08	1,6± 0,1
Магний, ммоль/л	1,0-1,1	1,0± 0,09	1,03± 0,1	1,0± 0,08	1,02± 0,1	1,02± 0,09	1,01± 0,08	1,01± 0,09	1,03± 0,1	1,01± 0,1	1,01± 0,1	1,02± 0,09	1,04± 0,08
Натрий, ммоль/л	139,0- 164,0	157,0± 10,2	157,0 ±12,5	156,0± 11,5	158,0± 10,2	159,0± 13,5	158,0± 12,5	155,0± 14,5	157,0± 14,2	157,0± 12,2	156,0± 10,7	157,0± 13,6	155,0± 11,1
Калий, ммоль/л	4,4-6,1	4,8± 0,4	5,1± 0,4	5,3± 0,4	4,9± 0,4	4,9± 0,3	4,7± 0,4	4,8± 0,4	5,2± 0,5	5,2± 0,5	4,9± 0,4	5,2± 0,4	5,0± 0,3

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$  при  $t$  критическом 2,78)

Как видно из биохимического исследования, у собак отсутствует угнетение микроциркуляции в почках, что характеризует отсутствие нефротоксичности покрытия. Наряду с этим отсутствие изменений активности цитолитических ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ, общего билирубина, которые находились в пределах референсных значений на протяжении всего эксперимента, говорит об отсутствии патологических процессов в гепатобилиарной системе. Интоксикационные и воспалительные поражения в гепатобилиарной и выделительной системах не были обнаружены спустя месяц после начала эксперимента. Согласно таблице 28 определено отсутствие септических процессов, гипоксии и анемического синдрома.

Кроме того, нельзя не отметить, что нежелательные реакции, осложнения, аллергические реакции со стороны животных экспериментальных групп во время и после применения остеопластического биокомпозиционного покрытия на имплантах отсутствовали (Д.А. Артемьев, 2022; Д.А. Артемьев, 2024).

#### **3.5.4.2. Рентгенографический контроль костной ткани у целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов**

Данное исследование проведено с целью качественного анализа рентгеноморфологических характеристик консолидации перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте при использовании разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (пункт 3.5.4.1).

Рентгенографию проводили в соответствии с пунктом 3.1 на 1-е, 3-е, 7-е, 15-е, 30-е, 45-е, 60-е сутки после оперативного вмешательства.

После оперативного вмешательства у всех опытных животных визуализируется поперечный перелом в средней трети диафиза лучевой кости (Рисунок 28, 29). Края фрагментов имеют ровную поверхность, расстояние диастаза составляет до 0,1-0,2 мм. С 7-10 суток после оперативного вмешательства

в зоне линии кортикотомии визуализируется периостальная реакция в виде облаковидных теней по краям фрагментов, постепенно уплотняющихся к 2,5-3,0 неделям эксперимента. В течение всего опытного периода определено стабильное состояние дистального и проксимального фрагментов, интрамедуллярные спицы оставались в неподвижном состоянии без смещения.



Рисунок 28 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (латеро-медиальная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после интрамедуллярного остеосинтеза



Рисунок 29 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (дорзо-вентральная проекция): А – смоделированный перелом средней трети диафиза; Б – сразу после интрамедуллярного остеосинтеза

В опытных группах образование нового кортикального слоя оперируемой зоны отмечается спустя месяц, полное сцепление и сращение костных участков с выраженной интермедиарной мозолью – спустя 3,5 недели, а завершенная

консолидация – спустя 4,5-5,0 недель (Рисунок 30, 31). В контрольной группе все вышеуказанные стадии консолидации данного перелома сформировались в течение 6,5 недель.



А

Б

Рисунок 30 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (латеро-медиальная проекция): А – полная консолидация смоделированного перелома средней трети диафиза; Б – сразу после извлечения интрамедуллярного импланта



Рисунок 31 – Рентгенограмма лучевой кости собаки (дорзо-вентральная проекция): А – полная консолидация смоделированного перелома средней трети диафиза; Б – сразу после извлечения интрамедуллярного импланта

Стоит отметить, что существенной разницы между опытными группами, с использованием 3,5% и 5,0% биокomпозиционного покрытия не обнаружено, однако, в сравнении с контролем зарегистрировано сокращение времени на сращение смоделированного перелома на 25-27%.

При удалении интрамедуллярных спиц совместно с рентгенографией исследовали клиническую пробу на сращение, при которой не определялось какой-либо патологической подвижности между фрагментами спустя 4,5-5,0 недель после оперативного вмешательства, так как к этому времени произошла консолидация. Удаление имплантов, у опытных групп, производилось спустя 4,5-5,0 недель, а в контрольной группе – спустя 7,0 недель (Д.А. Артемьев, 2022; Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.5.4.3. Гистологические изменения костного биопсийного материала при использовании остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов у целевых животных (собаки)**

Данное исследование проведено с целью качественной аналитики гистологических аспектов сращения перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте при использовании разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов (пункт 3.5.4.1).

После консолидации смоделированных переломов, подтвержденных клиническим и рентгенологическим методом спустя 4,5 – 5,0 недель в опытных группах и 7,0 недель в контрольной, для гистологического исследования после извлечения импланта производился забор костного регенерата зоны сращения костной ткани с помощью иглы для трепанобиопсии BEST LISAS, по отработанной методике.

При сравнительном рассмотрении гистотопографических препаратов костных регенератов у контрольной группы отмечается физиологическое морфологическое строение, представленное пластинчатой тканью, состоящие из Гаверсовых (вдоль) и Фолькмановских (поперек) каналов, расположенных в компактной и губчатой структурах, с достаточно большим количеством остеобластов, формирующих матрикс и остеоцитами, поддерживающих данный матрикс.

На рисунках 32, 33, 34 достаточно визуализируются округлой формы остеоны [1], гаверсовы каналы с кровенаполненными кровеносными сосудами [2] и

каналами, также концентрически расположенный матрикс [3] со вставочными пластинками, в них видны остеоциты [4], связанные между собой отростками, также между остеонами располагаются остаточные пластинки старых разрушенных остеонов с общим слоем генеральных пластинок [5].

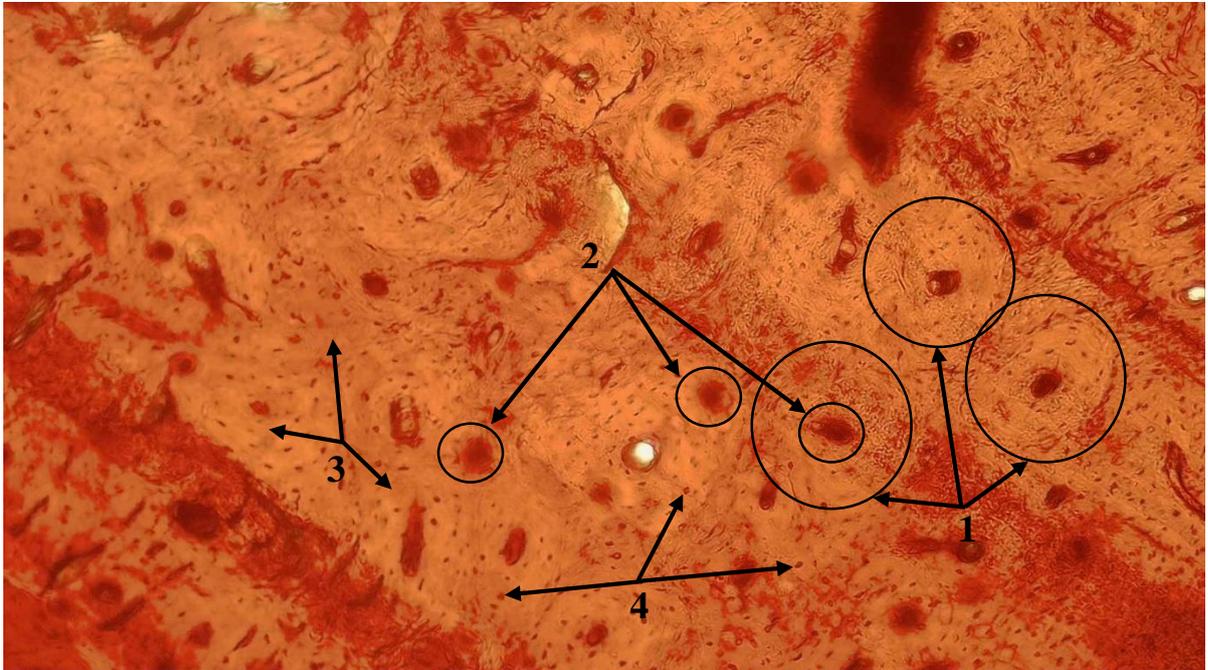


Рисунок 32 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X100

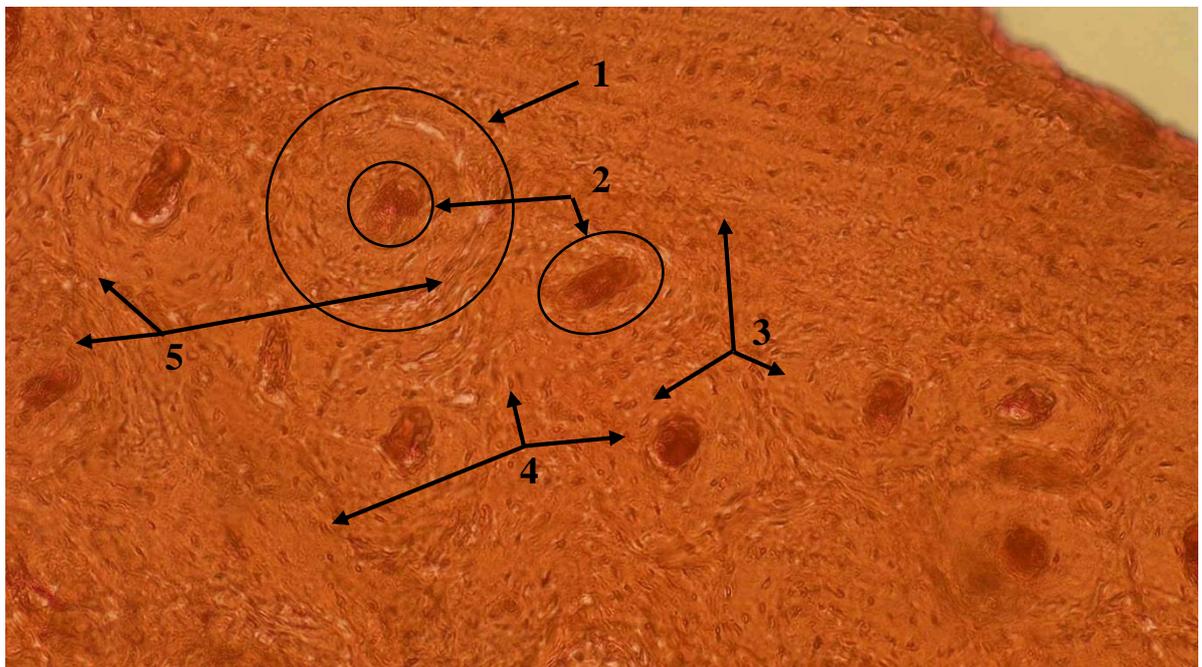


Рисунок 33 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

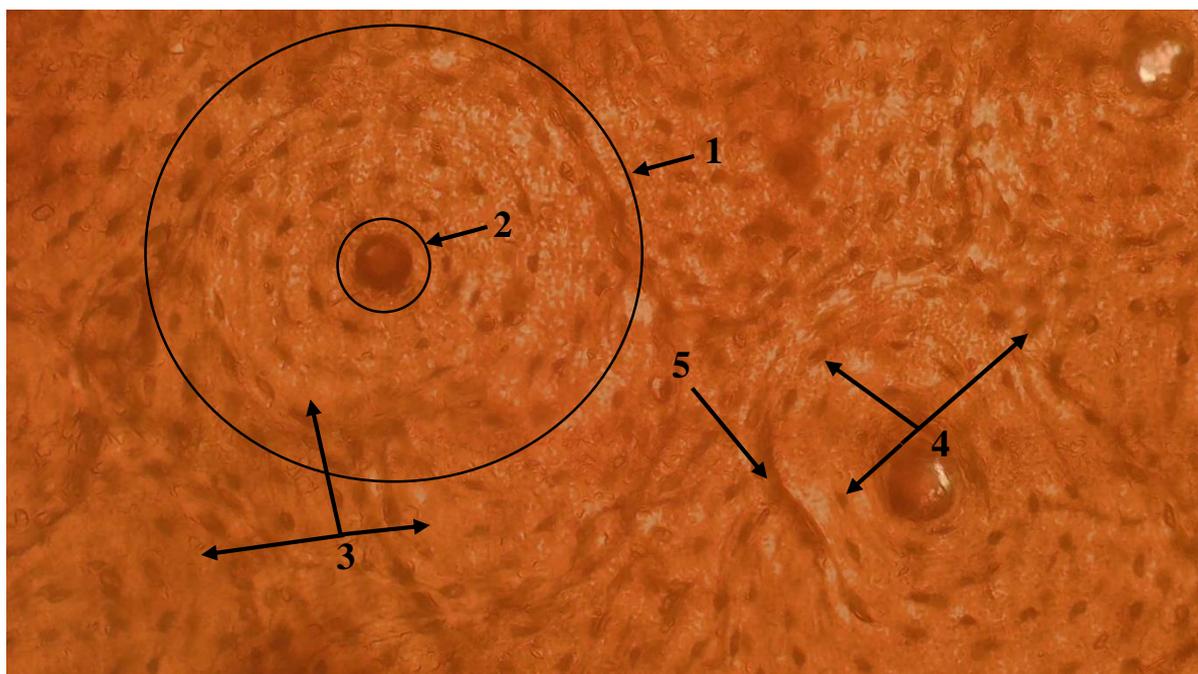


Рисунок 34 – Гистологическая картина костного регенерата животных контрольной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400

На рисунках 35 - 40 представлена гистологическая картина законсолидированной зоны моделированных переломов с учетом применения 3,5% и 5,0% биокomпозиционного остеопластического покрытия для имплантатов.

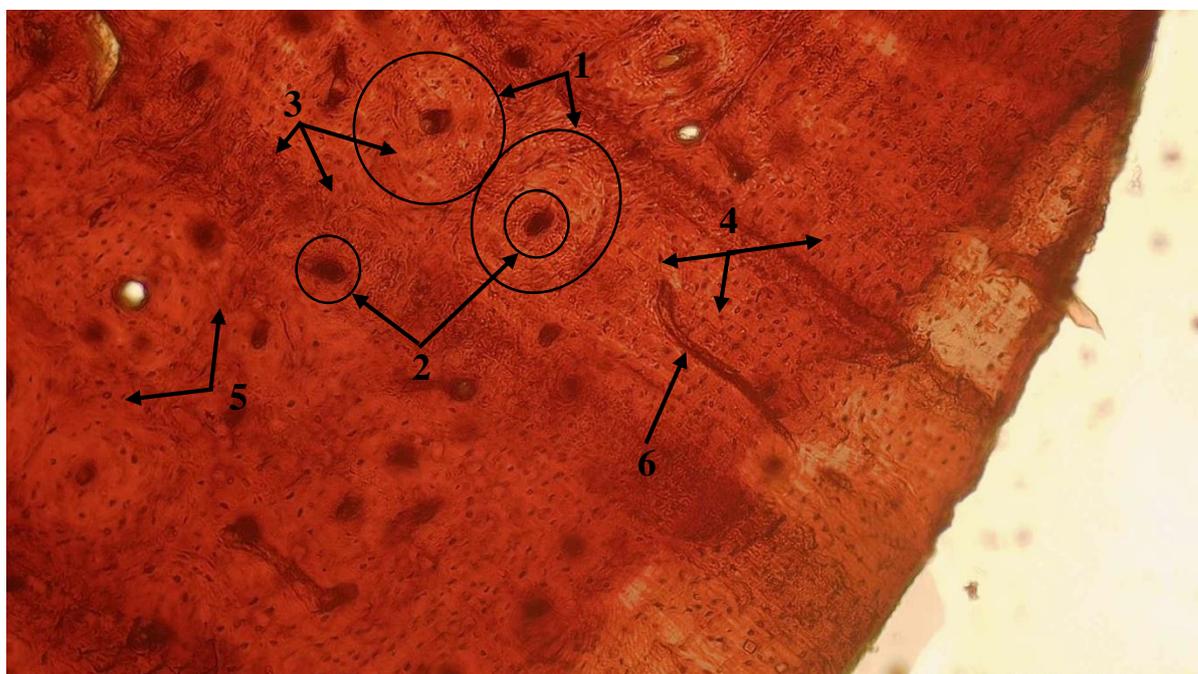


Рисунок 35 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок; 6 – канал Фолькмана. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X100

На гистосрезках опытных групп отсутствует какое-либо количество разработанного покрытия, что свидетельствует о биосовместимости с полной биоинтеграцией без проявления аллергизирующего и цитостатического эффекта.

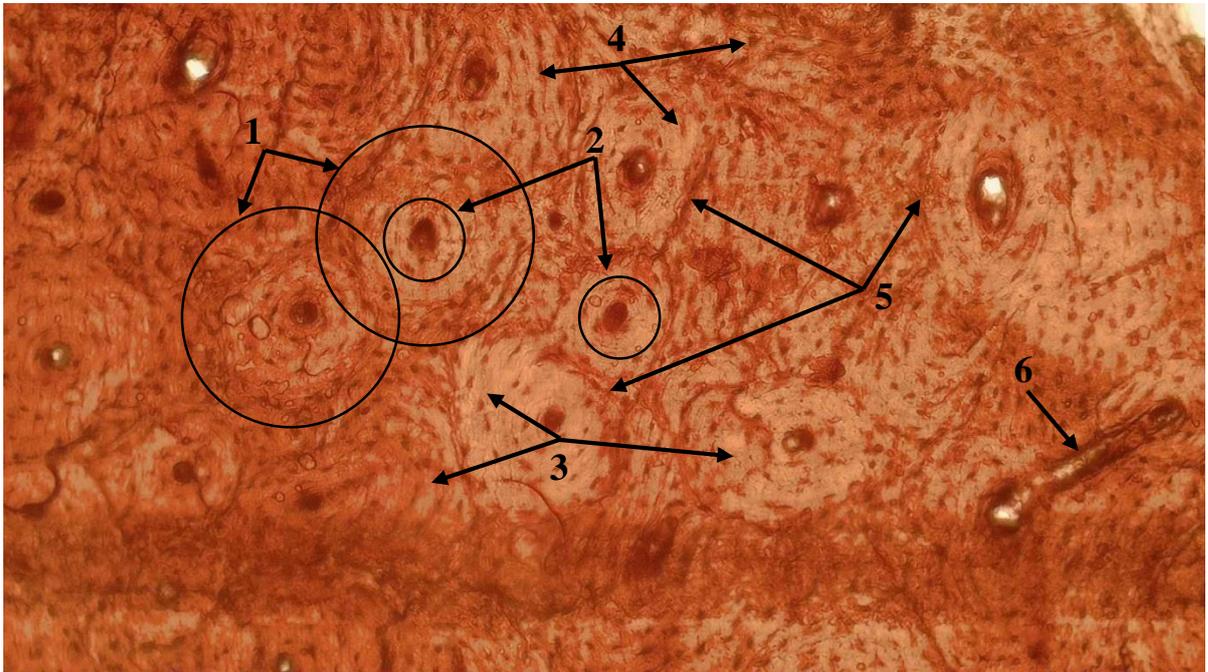


Рисунок 36 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок; 6 – канал Фолькмана. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

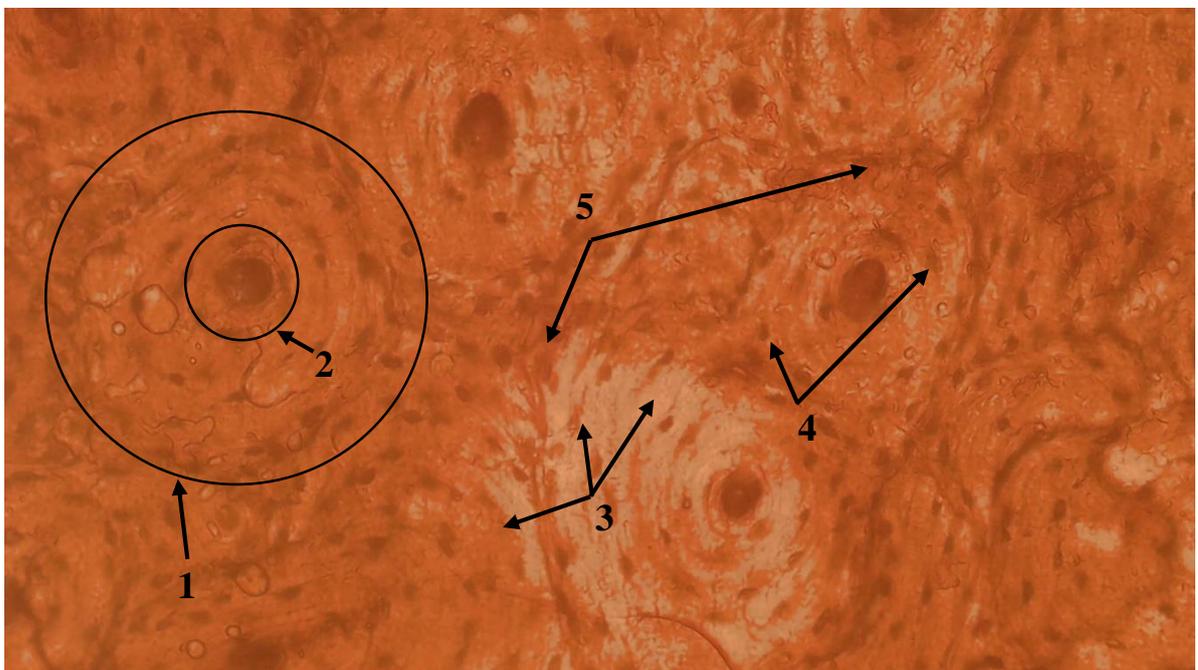


Рисунок 37 – Гистологическая картина костного регенерата животных I опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400

Стоит отметить, что время, потраченное на сращение, составило 4,5 - 5,0 недель во всех опытных группах.

На гистосрезях 35, 36, 37 при применении 3,5% покрытия отсутствует воспалительный процесс, препятствующий формированию здоровой костной ткани, при этом наличие небольшого межтканевого пространства указывает на более компактную структуру вновь образованных структур.

Визуализируется восстановленная микроциркуляция с множеством физиологических гаверсовых и фолькмановских [6] каналов с кровеносными сосудами, нервной системой и адекватной трофикой тканей.

Отсутствие фиброзной, склерозно-хрящевой ткани свидетельствует об ускоренном процессе репаративного остеогенеза.

На гистосрезях 38, 39, 40 где использовалось 5,0% покрытие, представлена аналогичная картина, что и у первой опытной группы, свидетельствующая об остеокондуктивности, остеоиндуктивности, регенерации и клеточной пролиферации за счет применения биокомпозита.

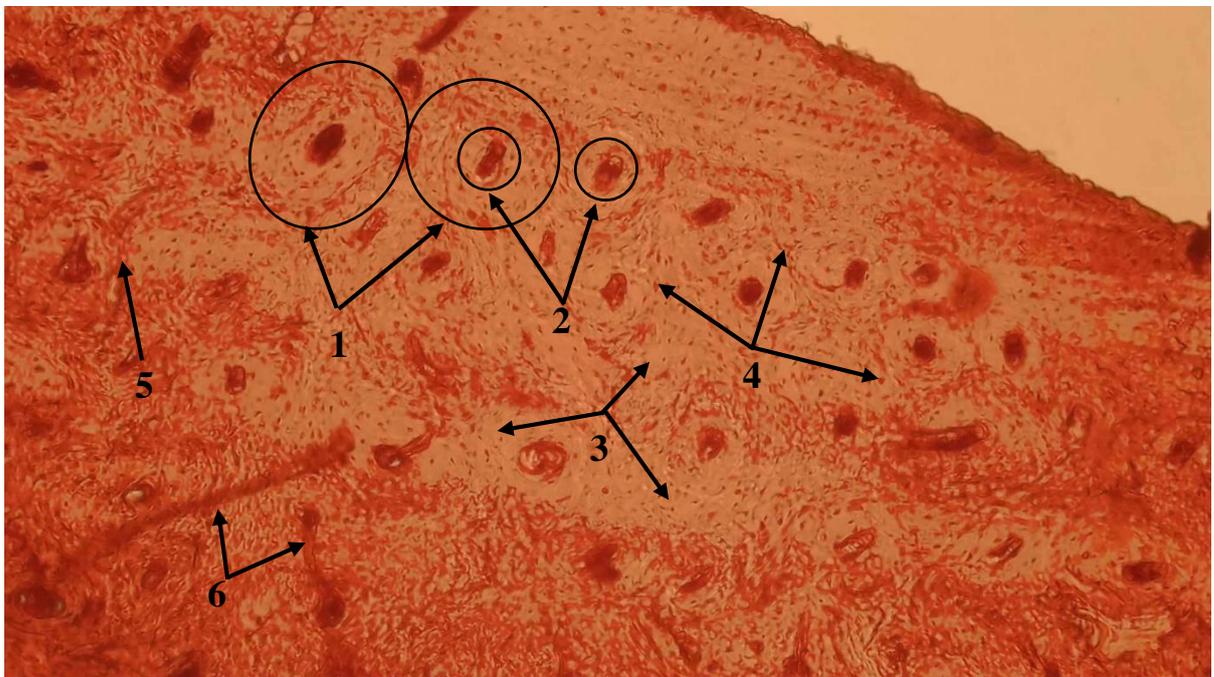


Рисунок 38 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остеоцит; 5 – общий слой генеральных пластинок; 6 – канал Фолькмана. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X100

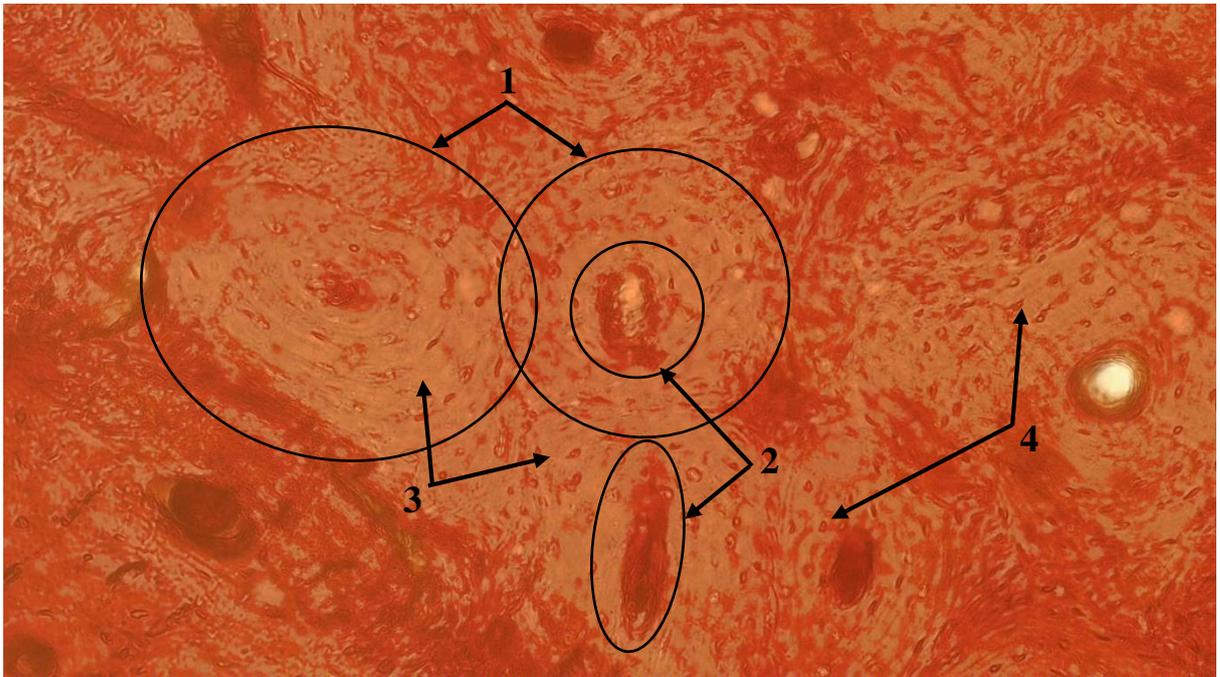


Рисунок 39 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остецит. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X200

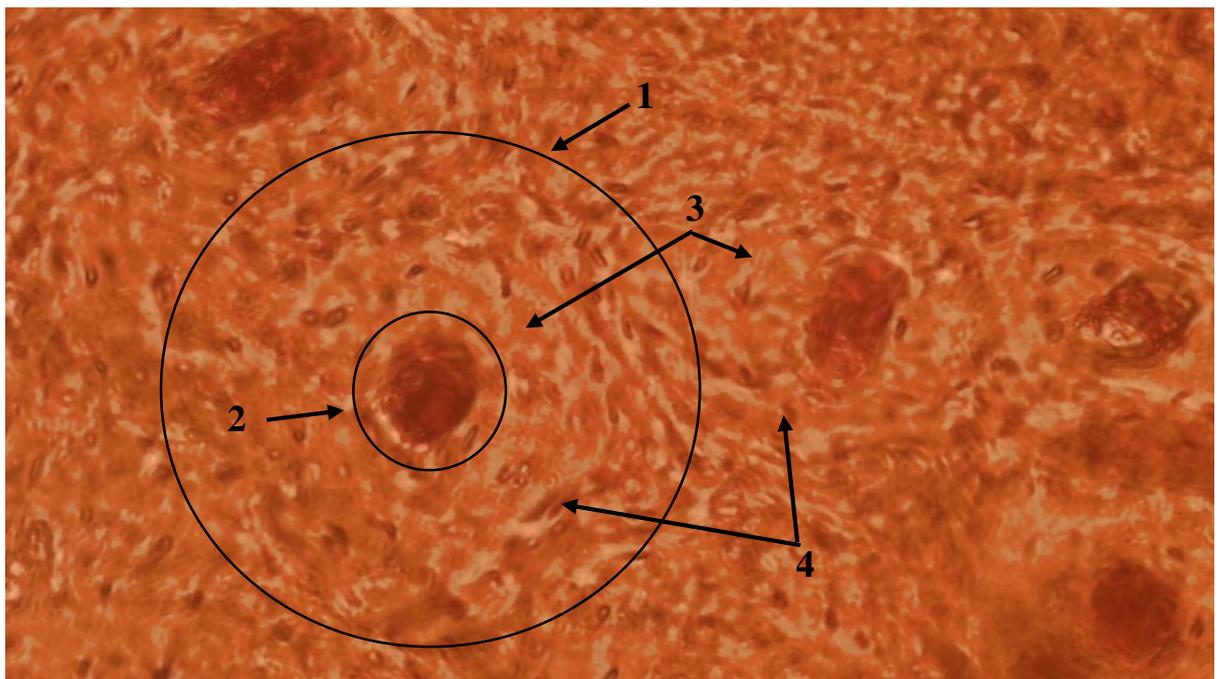


Рисунок 40 – Гистологическая картина костного регенерата животных II опытной группы. 1 – остеон; 2 – Гаверсов канал; 3 – матрикс; 4 – остецит. Поперечный срез, окраска по методу Шморля, ув. X400

Наличие существенного количества зрелых остеонов, высокая степень васкуляризации и концентрации вставочных и генеральных пластинок, во всех опытных группах, не отличаются от контрольной, но образуются за меньший

промежуток времени, что свидетельствует о законченном цикле репаративного остеогенеза (Д.А. Артемьев, 2023).

#### **3.5.4.4. Цитокиновый профиль сыворотки крови целевых животных (собаки) при применении остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов**

Данное исследование проведено с целью изучения цитокинового профиля крови собак при использовании разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов в консолидации перелома средней трети диафиза лучевой кости собак (22-А3, по классификации переломов АО VET) в эксперименте.

Материалом для измерения уровня цитокинов ИЛ-1 $\beta$  (интерлейкин 1 бета), ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухолей), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) являлась сыворотка крови экспериментальных животных (собак). Аспирацию крови для исследования производили из вены предплечья утром натощак до проведения операции, на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 45-е и 60-е сутки после неё.

Данное исследование методически осуществлялось в соответствии с пунктом 3.1 на ИФА анализаторе «Thermo Scientific Multiskan FC». Получены следующие результаты (Таблица 30).

Таблица 30 – Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови экспериментальных животных при использовании биокомпозиционного покрытия для имплантов ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Срок, сутки	Концентрация цитокинов (пкг/мл)											
	Первая опытная группа, 3,5% покрытие, $n=5$				Вторая опытная группа, 5% покрытие, $n=5$				Контрольная группа, $n=5$			
	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$	VEGF	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$	VEGF	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$	VEGF
До операции	1,25 $\pm$ 0,09	0,60 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,08	10,61 $\pm$ 1,05	1,22 $\pm$ 0,11	0,58 $\pm$ 0,05	0,80 $\pm$ 0,07	10,08 $\pm$ 0,09	1,18 $\pm$ 0,11	0,51 $\pm$ 0,04	0,80 $\pm$ 0,06	9,68 $\pm$ 0,75
3 сутки	1,45 $\pm$ 0,13	1,21 $\pm$ 0,08*	0,95 $\pm$ 0,09	15,65 $\pm$ 1,32*	1,22 $\pm$ 0,09*	1,32 $\pm$ 0,12*	0,92 $\pm$ 0,08	16,18 $\pm$ 1,25*	1,19 $\pm$ 0,14	0,69 $\pm$ 0,03	0,90 $\pm$ 0,08	11,20 $\pm$ 0,95
7 сутки	1,96 $\pm$ 0,14*	0,98 $\pm$ 0,09*	0,96 $\pm$ 0,09	**28,14 $\pm$ 2,67*	2,12 $\pm$ 0,09*	0,97 $\pm$ 0,09*	0,97 $\pm$ 0,07	**20,34 $\pm$ 1,89*	1,35 $\pm$ 0,13	1,19 $\pm$ 0,03	0,91 $\pm$ 0,12	15,30 $\pm$ 0,87
14 сутки	2,32 $\pm$ 0,22*	0,85 $\pm$ 0,08*	1,21 $\pm$ 0,11	**71,62 $\pm$ 6,51*	2,28 $\pm$ 0,68*	0,93 $\pm$ 0,08*	1,15 $\pm$ 0,09*	**41,14 $\pm$ 3,65*	1,86 $\pm$ 0,09	0,99 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,09	26,3 $\pm$ 0,95
30 сутки	2,34 $\pm$ 0,51*	0,75 $\pm$ 0,07*	0,86 $\pm$ 0,07	**86,74 $\pm$ 6,7*	2,36 $\pm$ 0,87*	0,89 $\pm$ 0,09	0,85 $\pm$ 0,08*	**60,21 $\pm$ 5,41*	2,05 $\pm$ 0,12	0,95 $\pm$ 0,05	1,19 $\pm$ 0,07	45,5 $\pm$ 0,86
45 сутки	2,0 0,19*	**0,65 $\pm$ 0,08*	0,93 $\pm$ 0,08	**63,45 $\pm$ 5,2*	2,10 $\pm$ 0,21*	**0,82 $\pm$ 0,08*	0,94 $\pm$ 0,09	**51,67 $\pm$ 4,89*	2,23 $\pm$ 0,09	0,83 $\pm$ 0,04	1,05 $\pm$ 0,08	72,3 $\pm$ 0,81
60 сутки	1,67 $\pm$ 0,16	0,62 $\pm$ 0,06*	0,82 $\pm$ 0,08	39,54 $\pm$ 2,6*	1,65 $\pm$ 0,45	0,72 $\pm$ 0,07*	0,83 $\pm$ 0,07	37,42 $\pm$ 3,45*	1,95 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,08	62,3 $\pm$ 0,65

Примечание: \* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$ );

\*\* Различие по данному показателю статистически достоверно между опытными группами животных на соответствующий день эксперимента ( $P \leq 0,05$ ).

Как видно на рисунке 41, концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке до операции во всех группах определялась в пределах от  $0,80 \pm 0,06$  до  $0,84 \pm 0,08$  пкг/мл. Спустя 3 суток после кортикотомии и последующего интрамедуллярного остеосинтеза наблюдалось увеличение данного цитокина в первой опытной группе на 5,3%, во второй опытной группе на 2,2% в сравнении с контрольной, однако данные изменения не достоверны. Вместе с этим, 14 сутки зарегистрировали максимальное повышение ФНО- $\alpha$  в первой и второй опытной группах ( $1,21 \pm 0,11$  и  $1,15 \pm 0,09$  пкг/мл соответственно), тогда как в контроле он достиг к 30 суткам ( $1,19 \pm 0,07$  пкг/мл). Стоит отметить, что разница между первой и второй опытной группами, как в большую, так и в меньшую сторону, не имела статистически значимых отличий.

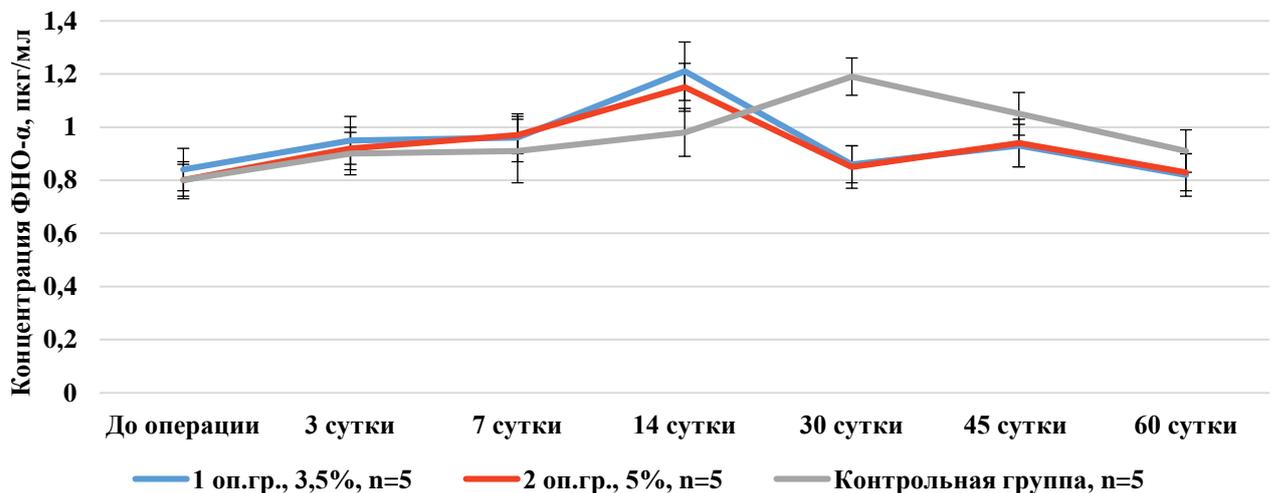


Рисунок 41 – Динамика содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке экспериментальных животных

Разница между максимальными значениями данного показателя по времени составляет 16 суток, что характеризует ускорение репаративного процесса в опытных группах.

Повышение ФНО- $\alpha$  в сыворотке характеризует формирование острого воспалительного ответа в связи с травмированием мягких и твердых тканей при анатомическом доступе, препарировании, проведении кортикотомии и ушивания тканей.

Смоделированный перелом костей сопровождается травматизацией окружающих мягких тканей с образованием первичной гематомы. В данной

гематоме фокусируется большое число химических медиаторов, высвобождающихся из дистального и проксимального отломков кости и прилегающих тканей.

Об этом свидетельствует резкое повышение концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с начала эксперимента (Рисунок 42). К 3 суткам данный цитокин увеличился на 28,4% в первой и на 30,7% во второй группе в сравнении с контрольным значением. К 7 суткам данный показатель превышал референсные значения контрольной группы в 1,8 и 1,3 раза соответственно. К 14 суткам VEGF первой и второй опытных групп превышал контрольную группу в 2,7 и 1,5 соответственно. В опытных группах определена тенденция роста данного показателя до 30 суток ( $86,74 \pm 6,7$  и  $60,21 \pm 5,41$  пкг/мл в первой и второй опытной соответственно), после данный показатель стал снижаться. В контрольной группе максимальное значение установлено на 45 сутки и составило  $72,3 \pm 3,5$  пкг/мл. Разница между максимальными показателями по времени составляет 15 суток.

Стоит сказать, что разница между первой и второй опытной группами определена достаточно существенная. К 7 суткам эксперимента данный показатель в первой опытной группе был достоверно выше на 27,7% чем во второй, 14 сутки показали самую максимальную разницу в 42,5%, 30 сутки на 30,6%, уже к 45 суткам разница составила 18,6%, однако, к 60 суткам статистически достоверной разницы между первой и второй группами не наблюдалось.

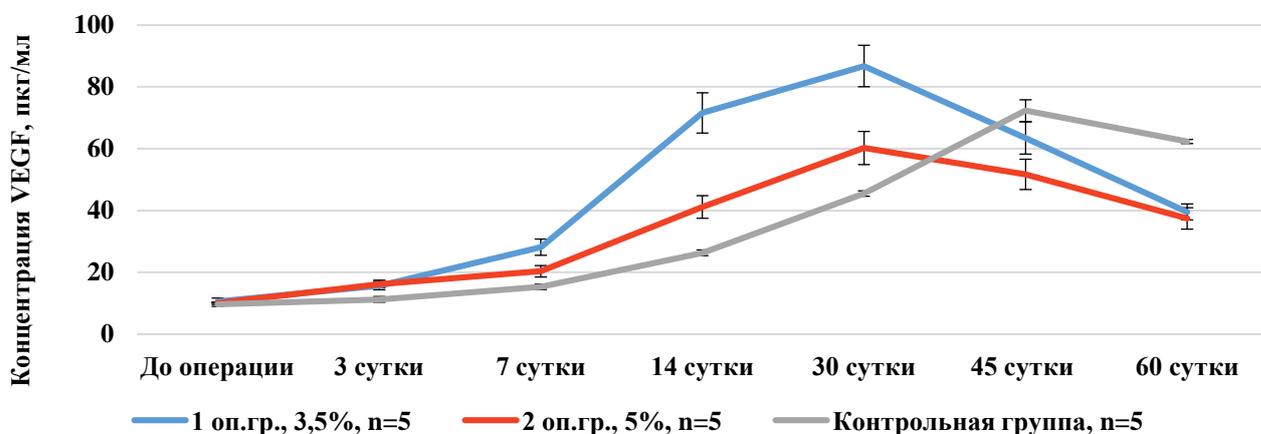


Рисунок 42 – Динамика содержания VEGF в сыворотке экспериментальных животных

В связи с ограниченными временными рамками эксперимента по определению цитокинового профиля, так и не удалось зафиксировать стабилизацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), однако, с учетом проведения рентгенографии, биологической пробы диагностировано сращение моделированных переломов.

Изначальное повышение и снижение данного показателя свидетельствует об ответной реакции на травматический характер костной системы с учётом активации процесса васкуляризации и ангиогенеза благодаря формированию кровеносных сосудов с мезенхимальными клетками, катализирующими процесс остеогенеза.

ИЛ-1 $\beta$  (интерлейкин 1 бета) – цитокин, медиатор воспалительных реакций, регулирующий процесс нейrogenеза, апоптоза за счёт клеточной дифференцировки и пролиферации, являющийся катализатором резорбционной способности созревших остеокластов.

Третьи сутки эксперимента показали, что данный цитокин в первой группе повысился на 17,9%, во второй на 2,5% в сравнении с контролем (Рисунок 43). К 7 суткам следовало повышение на 31,1% и 36,3% соответственно.

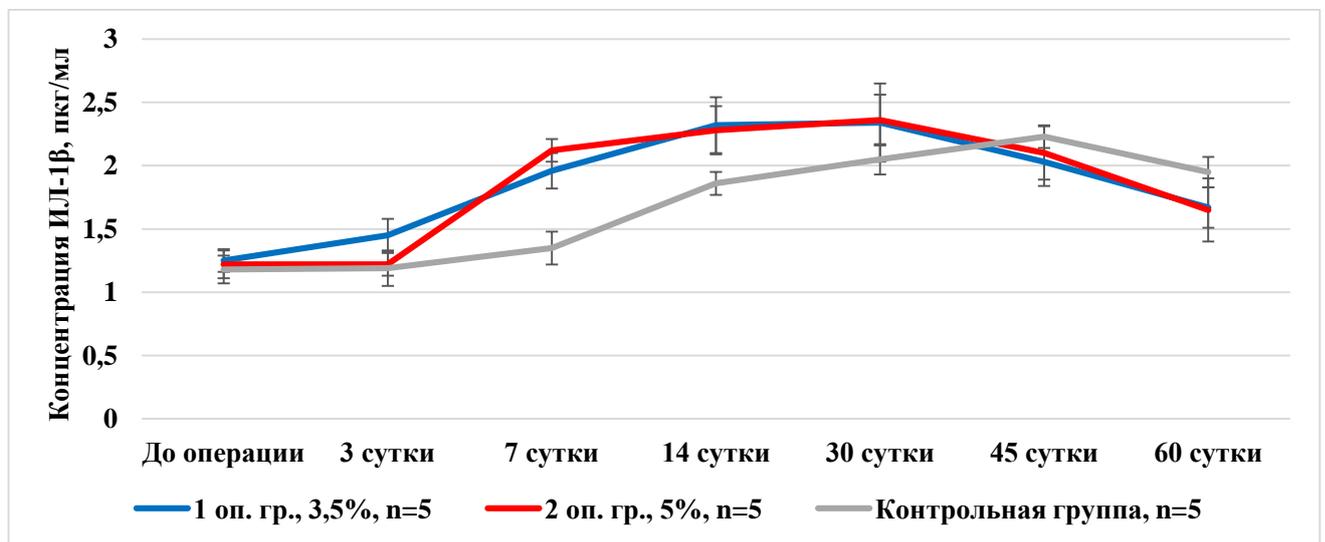


Рисунок 43 – Динамика содержания ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке экспериментальных животных

30 сутки определили максимальное повышение ИЛ-1 $\beta$  в первой и второй опытной группе ( $2,34 \pm 0,31$  и  $2,36 \pm 0,2$  пкг/мл соответственно), а в контрольной группе уже к 45 суткам ( $2,23 \pm 0,09$  пкг/мл). После достижения верхнего предела данный показатель имел тенденцию к стабилизации. Разница между

максимальными показателями по времени составляет 15 суток. Изначальное повышение цитокина характеризует активизацию остеокластов в зоне концов дистального и проксимального отломков, что приводит к своевременному регулируемому аутолизу данной области.

ИЛ-6 (интерлейкин 6) – является медиатором воспалительных и нейрогенных реакций, регулирующих процесс апоптоза, при этом ингибирующих избыточную резорбцию костной ткани.

Самое высокое значение данного показателя в опытных группах зарегистрировано на третьи сутки эксперимента (Рисунок 44). В первой группе, данный цитокин, превышал в 1,75, а во второй в 1,9 раза контрольное значение.

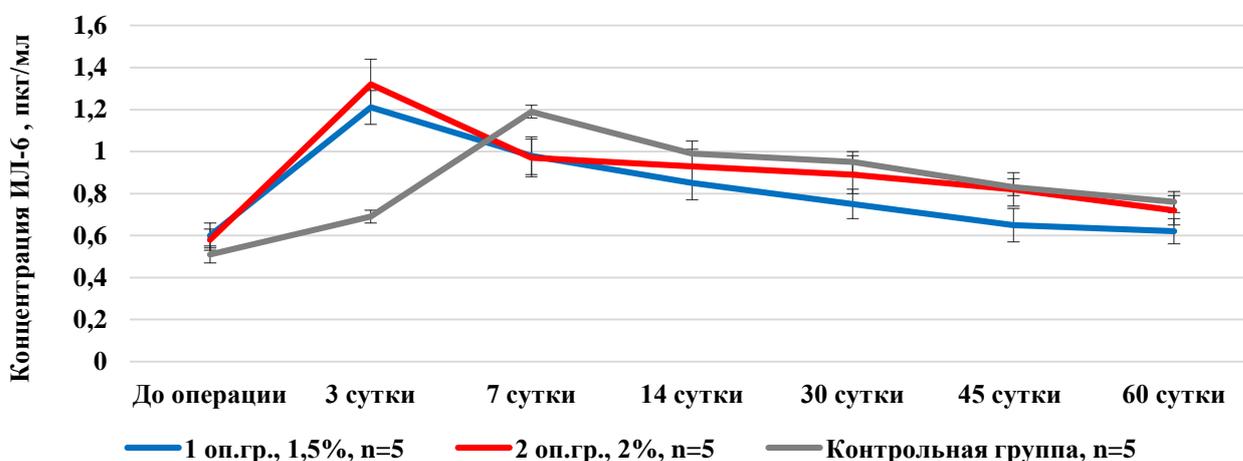


Рисунок 44 – Динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке экспериментальных животных

Максимальное значение ИЛ-6 в контрольной группе установили на 7 сутки ( $1,19 \pm 0,03$  пг/мл), при этом разница между предельными показателями по времени составляет 4 суток. Достоверных отличий между опытными группами животных на всем протяжении эксперимента по данному показателю не отмечалось, кроме 45 суток исследования, где наблюдали достоверно более высокие значения ИЛ-6 у собак второй опытной группы.

До конца эксперимента данный показатель в каждой опытной группе имел тенденцию к понижению, возвращаясь к референсному значению, что в свою очередь характеризует снижение воспалительной реакции и перехода к фазе регенерации (Д.А. Артемьев, 2023; Д.А. Артемьев, 2024).

### **3.6. Анализ результатов специфической остеорепаративной активности разработанного остеопластического биокomпозиционного материала и покрытия для имплантов на целевых животных**

Согласно общепринятой классификации (ГОСТ 12.1.007-76), при оценке острой токсичности, 1,5% и 2,0% биокomпозиционный остеопластический материал, состоящий из: гидроксиапатита, метилурацила, амоксициллина, альгината натрия и воды, а также 3,5% и 5,0% остеопластическое биокomпозиционное покрытие для имплантов, состоящее из: гидроксиапатита, метилурацила, амоксициллина, полилактида и хлороформа относятся к 3 классу опасности – вещества «умеренно опасные» с учётом ЛД<sub>50</sub>, рассчитанной Финни (Логнормальный закон распределения).

Данные биокomпозиционные материалы, согласно стандарта ГОСТ ISO 10993-10—2011, обладают несущественной степенью ответной реакцией кожных покровов у лабораторных животных при оценке раздражающего действия на кожу.

Оценка раздражающего действия на слизистую оболочку 1,5% и 2,0% биокomпозита, а также 3,5% и 5,0% покрытия для имплантов показала слабую реакцию, стабилизирующуюся самостоятельно в течении 24-48 часов, при этом, согласно стандарта ГОСТ ISO 10993-10—2011, не обладающие аллергизирующим действием.

Использование разработанного 1,5% и 2,0% остеопластического биокomпозиционного материала на целевых животных (кролики, собаки) показало:

1. Отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций на гематологическом уровне.

2. Отсутствие грануляционных составляющих, костных спаек, пониженной костной плотности, остеопорозных участков и, напротив, завершённый процесс репаративного остеогенеза, подтверждённый рентгенологически и гистологически.

3. При использовании разработанного остеопластического биокomпозиционного материала сокращается время консолидации смоделированного перелома на 20-22%.

4. Цитокиновый профиль у собак характеризует раннее повышение и стабилизацию изучаемых показателей (ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-6 ФНО- $\alpha$  VEGF). Отличие составляет 11-23 суток.

5. Объективного отличия, разработанного 1,5% и 2,0% остеопластического биокомпозиционного материала, нет.

В связи с этим принято решение использования, в клинической практике, только 1,5% остеопластического биокомпозиционного материала.

Согласно анализа результата специфической остеорепаративной активности разработанного остеопластического биокомпозиционного материала нами принято решение о создании способа оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных (Патент № 2816808).

Предложенный способ включает введение в интрамедуллярный канал, в частности, зону перелома или ложного сустава 1.5% биокомпозиционного остеопластического материала (Патент № 2805654) при проведении остеосинтеза поврежденной конечности, вводимого однократно с помощью подручного инструмента (распатора, хирургического зажима) или мануально.

Благодаря высвобождению действующих компонентов композита осуществляется остеокондуктивный, остеоиндуктивный эффект, биосовместимость, полная биоинтеграция, а также антибактериальное и регенераторное действие, формирующее катализ сращения классических переломов и замедленной консолидации, и псевдоартрозов трубчатых костей мелких непродуктивных животных.

На основании вышесказанного, предложенный способ оптимизации обладает неоспоримыми преимуществами:

1. Снижение ятрогенного фактора при застарелых патологических процессах – нет необходимости в проведении существенных остеотомий.
2. Универсальность при применении, как при первичной, так и при вторичной травмах.
3. Возможность использования при любом методе остеосинтеза (аппарат внешней фиксации, наkostная пластина, серкляж).

#### 4. Профилактирование бактериального фактора.

Заявленный способ является новым и промышленно применимым, так как может быть реализован с использованием известных компонентов.

Использование разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов на целевых животных (кролики, собаки) показало:

1. Отсутствие септических осложнений, воспалительных, апластических, аллергических и токсических реакций со стороны макро- и микроорганизма.

2. Отсутствие грануляционных составляющих, костных спаек, пониженной костной плотности, остеопорозных участков и, напротив, завершённый процесс репаративного остеогенеза на рентгенологическом и гистологическом уровнях.

3. Цитокиновый профиль у собак характеризует раннее повышение и стабилизацию изучаемых показателей (ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-6 ФНО- $\alpha$  VEGF). Отличие составляет 4-16 суток.

4. При использовании разработанного остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов сокращается время консолидации смоделированного перелома на 25-27%.

5. Объективного отличия, разработанного 3,5% и 5,0% остеопластического биокomпозиционного покрытия, нет.

В связи с этим принято решение использования, в клинической практике, только 3,5% остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов.

Согласно обсуждению анализа, специфической остеорепаративной активности разработанного остеопластического биокomпозиционного покрытия для имплантов нами принято решение о создании способа прагматизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных (Патент № 2816809).

Предложенный способ характеризуется тем, что в интрамедуллярную зону нарушения анатомической целостности костей или дегенеративно-дистрофических нарушений вводится имплант (спица, штифт) или осуществляется накостный остеосинтез имплантами (пластина, винты) с нанесенными на них 3,5% биокomпозиционным остеопластическим покрытием (Патент № 2817049).

Данный способ сокращает время на консолидацию и стабилизацию репаративного остеогенеза благодаря высвобождению действующих компонентов покрытия, оказывающее остеокондуктивное, остеоиндуктивное биоинтеграционное, регенераторное и антибактериальное действия.

На основании вышеизложенного, предложенный способ прагматизации обладает существенными достоинствами:

1. Понижение ятрогенного фактора при затяжных дегенеративно – дистрофических процессах в связи с отсутствием необходимости в проведении дополнительных остеотомий.

2. Абсолютность использования, как при первичной, так и при вторичной хирургии.

3. Возможность нанесения на имплантаты под разные методы остеосинтеза (интрамедуллярный, интрамедуллярный блокируемый, наkostная пластина).

4. Профилактирование бактериальных инфекций.

Заявленный способ является новым и промышленно применимым, так как может быть реализовано с использованием известных компонентов.

### 3.7. Терапевтическая остеорепаративная эффективность остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия для имплантов в клинической практике

Объектом клинического исследования являлись 434 собаки и кошки с диафизарными нарушениями анатомической целостности костей, замедленной консолидацией, псевдоартрозами, получившие травматологическую помощь на базе ветеринарной клиники DoctorVet (г. Саратов) с 2020 по 2024 год. Из них 225 животных, которым осуществлялось лечение с учетом использования наших разработок и установок, определили в основную группу.

Контрольная группа составляла 209 животных, получивших лечение традиционно зарекомендованными методами, без использования наших разработок. Объемность материала определена намерением содержательнее сформировать статистическую достоверность. Статистика определена возрастными отличиями, видом переломов, способом, объемом и эффективностью проведенного лечения.

Возраст исследуемых пациентов определен от 2 месяцев до 15 лет (Таблица 31).

Таблица 31 – Распределение пациентов по возрастному показателю

Возрастной показатель	Всего животных	
	Количество животных	%
2-5,9 месяцев	61	14,1
6-18 месяцев	119	27,2
1,5-4,9 лет	89	20,6
5-9,9 лет	92	21,3
10-14,9 лет	73	16,8
Итого	434	100,0

Из 434 животных 311 составляли собаки (71,7%), а также 123 кошки, формирующие 28,3% от общего числа, стабильного состояния с патологическими нарушениями анатомической целостности трубчатых костей, псевдоартрозом и несращением (Таблица 32).

Превалирующее большинство пациентов (395 – 91%) обратились за квалифицированной помощью в течение от 1 до 24 часов после травмы, остальные 39 (9%) до 5,5 месяцев.

Таблица 32 – Видовое распределение животных

Вид животного	Всего животных	
	Количество животных	%
Собаки	311	71,7
Кошки	123	28,3
Итого	434	100,0

Кобелей было 186 (42,9%), сук 125 (28,8%), котов 70 (16,1%) и кошек 53 (12,2%). Среди кобелей, котов и кошек превалировали численно те, кому было от 6 до 18 месяцев, что составило 12,8% и 4,7%, 3,3% соответственно, среди сук данный показатель характеризовал возрастной период от 1,5 до 4,9 лет, что составило 7,8% от всего количества пациентов (Таблица 33).

Таблица 33 – Возрастное и гендерное распределение животных

Возраст	Всего				Основная группа				Контрольная группа			
	Кобели	Суки	Коты	Кошки	Кобели	Суки	Коты	Кошки	Кобели	Суки	Коты	Кошки
2-5,9 месяцев	26 (6%)	21 (4,8%)	5 (1,2%)	9 (2%)	14 (6,3%)	11 (4,8%)	3 (1,3%)	4 (1,7%)	12 (5,8%)	10 (4,8%)	2 (0,9%)	5 (2,4%)
6-18 месяцев	56 (12,8%)	28 (6,6%)	21 (4,7%)	14 (3,3%)	28 (12,5%)	14 (6,2%)	11 (4,8%)	7 (3,1%)	28 (13,3%)	14 (6,7%)	10 (4,8%)	7 (3,3%)
1,5-4,9 лет	32 (7,4%)	34 (7,8%)	13 (3%)	10 (2,3%)	16 (7,2%)	19 (8,4%)	7 (3,1%)	5 (2,2%)	16 (7,7%)	15 (7,3%)	6 (2,8%)	5 (2,4%)
5-9,5 лет	43 (10%)	20 (4,6%)	18 (4,2%)	11 (2,5%)	22 (9,7%)	9 (4,0%)	10 (4,5%)	6 (2,8%)	21 (10%)	11 (5,2%)	8 (3,9%)	5 (2,4%)
10-14,9 лет	29 (6,7%)	22 (5%)	13 (3,0%)	9 (2,1%)	16 (7,2%)	12 (5,4%)	7 (3,1%)	4 (1,7%)	13 (6,2%)	10 (4,8%)	6 (2,9%)	5 (2,4%)
Итого	186 (42,9%)	125 (28,8%)	70 (16,1%)	53 (12,2%)	96 (42,9%)	65 (28,8%)	38 (16,8%)	26 (11,5%)	90 (43%)	60 (28,8%)	32 (15,3%)	27 (12,9%)
	434 – 100%				225 – 100%				209 – 100%			

В таблице 34 и 35 приведены данные об этиологии и нозологическом профиле нарушения анатомической целостности костной ткани основной и контрольной групп. Таблица 32 показывает, что из 225 пациентов основной группы перелом предплечья был у 65 (28,8%), плеча 47 (20,9%), бедра 63 (28%) и голени 50 (22,3%). Из 209 пациентов контрольной группы перелом предплечья был у 60 (28,8%), плеча 44 (21,2%), бедра 59 (28,2%) и голени 46 (21,9%). При этом основная группа содержала 21 пациента (9,4%) с замедленной консолидацией/псевдоартрозами, а в контрольной группе 18 пациентов, что составляет 8,7%.

Таблица 34 – Этиология повреждений костной структуры у пациентов основной и контрольной групп

Этиология повреждения	Группы				Итого	%
	Основная	%	Контрольная	%		
Кататравма	152	67,6	116	55,3	268	61,7
Автотравма	42	18,7	48	22,9	90	20,7
Бытовой	31	13,7	45	21,8	76	17,6
Итого	225	100	209	100	434	100

Замедленная консолидация с псевдоартрозами диагностировалось по рентгенологическим признакам отсутствия консолидации, в том числе наличия резорбтивных процессов в области диастаза по истечении двух с половиной и более месяцев после травмирования. Стоит отметить, что причинами возникновения данных патологических нарушений являются высокоэнергетические травмы с масштабными нарушениями костных и мягких тканей, сниженной васкуляризации и ишемизации травмированных участков, нарушение анатомической репозиции отломков, с нарушениями остеосинтеза (препарирование и скелетирование существенных участков, несостоятельность аппаратов и конструкций, ошибки понимания биомеханики).

Таблица 35 – Нозология нарушения целостности костной структуры основной и контрольной групп пациентов

434 нарушений, из них:		
Всего	Основная группа, 225 переломов (100%)	Контрольная группа, 209 пациентов (100%)
Предплечье 125	65 (28,8%)	60 (28,8%)
Плечо 91	47 (20,9%)	44 (21,2%)
Бедро 122	63 (28%)	59 (28,2%)
Голень 96	50 (22,3%)	46 (21,9%)
395 переломов, из них:		
Всего	Основная группа, 204 (90,6%)	Контрольная группа, 191 (91,3%)
Предплечье 111	57 (25,3%)	54 (25,8%)
Плечо 85	44 (19,5%)	41 (19,6%)
Бедро 114	59 (26,3%)	55 (26,3%)
Голень 83	44 (19,5%)	41 (19,6%)
39 псевдоартрозов, из них:		
Всего	Основная группа, 21 (9,4%)	Контрольная группа, 18 (8,7%)
Предплечье 14	8 (3,5%)	6 (2,9%)
Плечо 6	3 (1,4%)	3 (1,5%)
Бедро 8	4 (1,8%)	4 (1,9%)
Голень 11	6 (2,7%)	5 (2,4%)

Таблица 34 характеризует то, что главенствующим фактором в нарушении целостности костей является кататравма, где в основной группе данный фактор составляет 67,6% и в контроле 61,7%, на втором месте автотравма 18,7% и 20,7%. На третьем месте, составляющем 13,7% и 17,6% у основной и контрольной групп, причиной переломов трубчатых костей является бытовой травматизм, характеризующийся открытием и закрытием дверей, кроватей, столов, шкафов, посредством чего животные получали травмы. К данной этиологии будет относиться неумышленное физическое воздействие со стороны человека (наступить, сесть, перевернуться на кровати), а также умышленное физическое воздействие (агрессия, злость, человеческий фактор).

Все переломы у пациентов основной и контрольной групп распределены по зонам (Таблица 36) и виду плоскости излома. При переломах костей предплечья преобладали поперечные нарушения дистальной трети, переломы плечевой кости, в большинстве характеризовались оскольчатыми и поперечными типами нарушений. Нарушения целостности бедренных костей характеризовались всеми перечисленными видами переломов средней трети диафиза кости, также, как и переломы голени. Стоит отметить, что все перечисленные нарушения имели закрытый вид перелома.

За обозначенный промежуток времени, согласно таблицам 35, 36, 37, 38, 39, 40 нами диагностировано, прооперировано и классифицировано 434 пациента как первичного обращения с нарушением анатомической целостности костной структуры, так и с замедленной консолидацией и псевдоартрозами.

Исходя из достаточного количества животных возможно дать объективную оценку эффективности разработанных образцов.



Таблица 37 – Сведения о прооперированных животных опытной и контрольной групп, с нарушениями целостности предплечья

Собаки	Вид хирургии	Предплечье																									
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый							
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3			
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К			
2-5,9 месяцев	АВФ			1	2	1																	1	2			
	Ком.					2	2				1										1						
	И					1	1																				
6-18 месяцев	АВФ	2		1	1	3	1			1													3	1			
	Ком.		1			1	2			2	2													1		1	
	И		1																								
1,5-4,9 лет	АВФ	1		1	1	1				1													2	1			
	Ком.					2	2			1	2															1	
	И																										
5-9,5 лет	АВФ	1		1	1	1				1															1		
	Ком.						5			1	2									1	1					1	
	И		1																								
10-14,9 лет	АВФ	1		1	1	1				1													1				
	Ком.					1	1															1				1	
	И		1				1																				
Кошки	Вид хирургии	Предплечье																									
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый							
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3			
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	
2-5,9 месяцев	АВФ																										
	Ком.						2																				
	И					1																					
6-18 месяцев	АВФ			1	2	2				1	1														2		
	Ком.						1													1							
	И			1																							
1,5-4,9 лет	АВФ	1				1																		2			
	Ком.						2				1												1				
	И					1																					
5-9,5 лет	АВФ			2	1	2																			1		
	Ком.						1													1							1
	И		1																								
10-14,9 лет	АВФ			1		1				1																	
	Ком.					1	1				1																
	И																										

Примечание: в/3 – верхняя треть; с/3 – средняя треть; н/3 – нижняя треть; О – опытная группа; К – контрольная группа; АВФ – аппарат внешней фиксации; Ком. – комбинированный остеосинтез; И – интрамедуллярный остеосинтез.

Таблица 38 – Сведения о прооперированных животных опытной и контрольной групп, с нарушениями целостности плеча

Собаки	Вид хирургии	Плечо																								
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый						
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К		
2-5,9 месяцев	АВФ			2						1																
	Ком.					1						1									1			2		
	И																									
6-18 месяцев	АВФ				2					1	1	1														
	Ком.			1	1	2	1				1	2	1				1						1	3	1	
	И																									
1,5-4,9 лет	АВФ			1	1					1	1															
	Ком.																					2	1	3	3	
	И																									
5-9,5 лет	АВФ			1													1									
	Ком.		2	1		1	2					2	1									2	1	1	3	
	И																									
10-14,9 лет	АВФ				2												1									
	Ком.	1		1		2					1												1			
	И																									
Кошки	Вид хирургии	Плечо																								
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый						
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К
2-5,9 месяцев	АВФ										1															
	Ком.										1															
	И																									
6-18 месяцев	АВФ										1															
	Ком.						1						2											1		
	И																									
1,5-4,9 лет	АВФ										1															
	Ком.																							1		
	И																									
5-9,5 лет	АВФ																									
	Ком.	1		1		1	2																	2		
	И																									
10-14,9 лет	АВФ				2												1									
	Ком.					1	1																		1	1
	И																									

Примечание: в/3 – верхняя треть; с/3 – средняя треть; н/3 – нижняя треть; О – опытная группа; К – контрольная группа; АВФ – аппарат внешней фиксации; Ком. – комбинированный остеосинтез; И – интрамедуллярный остеосинтез.

Таблица 39 – Сведения о прооперированных животных опытной и контрольной групп, с нарушениями целостности бедра

Собаки	Вид хирургии	Бедро																								
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый						
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К		
2-5,9 месяцев	АВФ			3	1						1											1				
	Ком.				1						1										1	1	1		1	
	И																									
6-18 месяцев	АВФ		1	1							1															
	Ком.	1		1							2						2				2	1	2	2	1	1
	И					2	3																			
1,5-4,9 лет	АВФ		1	1												1										
	Ком.	1	1								3					1					2	2	2	3	1	1
	И					1																				
5-9,5 лет	АВФ		1	1												1										
	Ком.	1								1	1						1						3		1	1
	И					2	1																			
10-14,9 лет	АВФ									3																
	Ком.									1	3											1		2	2	2
	И																									
Кошки	Вид хирургии	Бедро																								
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый						
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К		
2-5,9 месяцев	АВФ									2																
	Ком.																									
	И					2																				
6-18 месяцев	АВФ			1						1																
	Ком.	1	1																		1		2	3	1	
	И					1																				
1,5-4,9 лет	АВФ		2	2																						
	Ком.	1	1								1					1	1					1				
	И																									
5-9,5 лет	АВФ		1							1																
	Ком.																1							1	1	
	И																									
10-14,9 лет	АВФ		1							1																
	Ком.		1																			1	1		1	
	И																									

Примечание: в/3 – верхняя треть; с/3 – средняя треть; н/3 – нижняя треть; О – опытная группа; К – контрольная группа; АВФ – аппарат внешней фиксации; Ком. – комбинированный остеосинтез; И – интрамедуллярный остеосинтез.

Таблица 40 – Сведения о прооперированных животных опытной и контрольной групп, с нарушениями целостности голени

Собаки	Вид хирургии	Голень																							
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый					
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3	
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	
2-5,9 месяцев	АВФ			1	1			1		1	1		2			1		2							
	Ком.																1							1	
	И																								
6-18 месяцев	АВФ				2				1		2	2	1			1	1			1			2		
	Ком.																2							2	
	И																								
1,5-4,9 лет	АВФ			1	2					1		1	1			1	1		2		1				
	Ком.											1						2		1				1	
	И																								
5-9,5 лет	АВФ			1	1			1		1	1	1				1	1				1	1	1		
	Ком.																								1
	И																								
10-14,9 лет	АВФ			3				1		1	2	1	1			1			1			3	2		
	Ком.																								
	И																								
Кошки	Вид хирургии	Голень																							
		Поперечный						Косой						Винтообразный						Оскольчатый					
		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3		в/3		с/3		н/3	
Группа	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	
2-5,9 месяцев	АВФ				1			1	1		1											1			
	Ком.																								
	И																								
6-18 месяцев	АВФ			1					2	2											1				
	Ком.																								
	И																								
1,5-4,9 лет	АВФ										1														
	Ком.																							1	
	И																								
5-9,5 лет	АВФ			2	2			1									2								
	Ком.																								
	И																								
10-14,9 лет	АВФ											1	1												
	Ком.																						1		
	И																								

Примечание: в/3 – верхняя треть; с/3 – средняя треть; н/3 – нижняя треть; О – опытная группа; К – контрольная группа; АВФ – аппарат внешней фиксации; Ком. – комбинированный остеосинтез; И – интрамедуллярный остеосинтез.

Контрольная группа состояла из 209 пациентов (91,3%), где у 191 пациента диагностировалось первичные нарушения анатомической целостности трубчатых костей и 18 пациентов (8,7%) с псевдоартрозом. В зависимости от вида и локализации перелома осуществлялись различные виды остеосинтеза: внеочаговый, интрамедуллярный и комбинированный (таблица 37, 38, 39, 40). Выбор данных методов определен простотой использования и экономичностью для проведения сравнительного анализа.

Следует сказать, что внеочаговый остеосинтез (АВФ, аппарат внешней фиксации) в контрольной группе использовался у 84 пациентов, интрамедуллярная стабилизация с наложением АВФ у 113 пациентов и только интрамедуллярный остеосинтез применялся в 12 случаях (Таблица 41).

Таблица 41 – Вид применяемого остеосинтеза в соответствии с локализацией костных нарушений (контрольная группа)

Вид остеосинтеза	Трубчатая кость				
	Предплечье	Плечо	Бедро	Голень	Всего
АВФ	18 (8,5%)	11 (5,3%)	10 (4,8%)	45 (21,5%)	84 (40,1%)
Комбинированный	36 (17,5%)	33 (15,8%)	43 (20,6%)	1 (0,4%)	113 (54,3%)
Интрамедуллярный	6 (2,8%)	-	6 (2,8%)	-	12 (5,6%)
Всего 209 (100%)	60 (28,8%)	44 (21,1%)	59 (28,2%)	46 (21,9%)	209 (100%)

Опытная группа животных характеризовалась тем, что в процессе хирургического лечения применяли 1,5% остеопластический биокомпозит при установке АВФ и импланты с 3,5% остеопластическим биокомпозиционным покрытием для комбинированного остеосинтеза (синергия интрамедуллярного и внеочагового остеосинтеза), а также отдельно в интрамедуллярной фиксации отломков (Таблица 42).

Внеочаговый остеосинтез (АВФ) в опытной группе применялся у 112 животных, интрамедуллярная стабилизация с наложением АВФ – у 103 пациентов и только интрамедуллярная стабилизация применялась в 10 случаях (Таблица 42).

Таблица 42 – Вид применяемого остеосинтеза в соответствии с локализацией костных нарушений (опытная группа)

Вид остеосинтеза	Трубчатая кость				
	Предплечье	Плечо	Бедро	Голень	Всего
АВФ	44 (19,5%)	12 (5,4%)	20 (8,8%)	36 (16%)	112 (49,7%)
Комбинированный	17 (7,5%)	35 (15,5%)	37 (16,5%)	14 (6,3%)	103 (45,8)
Интрамедуллярный	4 (1,8%)	-	6 (2,7%)	-	10 (4,5%)
Всего 225 (100%)	65 (28,8%)	47 (20,9%)	63 (28%)	50 (22,3%)	225 (100%)

Интерпретируя таблицу 43 можно сделать следующее заключение:

Средний временной интервал на консолидацию переломов пациентов 2,0-5,9 месячного возраста в опытной группе при использовании АВФ составил  $31,8 \pm 2,91$  суток, тогда как в контрольной группе данный показатель составил  $41,6 \pm 3,49$ . Разница в восстановлении анатомической целостности костей при применении 1,5% биокомпозиционного остеопластического материала составила 23,5%.

При использовании комбинированного остеосинтеза, с использованием 3,5% биокомпозиционного остеопластического покрытия на имплантах у пациентов данной возрастной группы среднее время на сращение составило  $32,0 \pm 3,34$  суток, в контрольной выборке  $40,2 \pm 4,16$ , где разница определена в 20,4% (пример 1).

При применении интрамедуллярного остеосинтеза, где использовалось 3,5% биокомпозиционное остеопластическое покрытие на имплантах, данный показатель в указанной группе как  $27,5 \pm 1,29$  суток, а в контроле  $43,5 \pm 1,29$  суток. Разница составляет 36,7%.

Остеосинтез у 6-18 месячных пациентов показал, что при использовании АВФ и 1,5% биокомпозита в зоне интрамедуллярного пространства костного нарушения срок сращения составил  $38,7 \pm 4,98$  суток, тогда как в контроле данное значение составило  $49,4 \pm 2,39$  суток, что на 21,6% больше.

Таблица 43 – Средний срок консолидации переломов опытной и контрольной групп всех видов животных

Возраст	Метод	Предплечье				Плечо				Бедро				Голень			
		О		К		О		К		О		К		О		К	
		Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки	Кол-во	Сутки
2-5,9 месяцев	АВФ	3	29± 1,48	4	39,8± 1,93	3	31± 0,86	1	41	6	33,8± 1,54	2	40± 3,86	6	33,5± 1,54	9	45,6± 2,45
	Ком.	2	28,5± 1,29	6	37± 0,94	5	31,8± 0,96	1	42	3	33,3± 0,86	3	41,7± 3,73	2	34,5± 1,29	-	-
	И	2	27,5± 1,29	1	40	-	-	-	-	-	-	-	2	43,5± 1,29	-	-	-
6-18 месяцев	АВФ	14	34,8± 1,05	8	47± 1,09	3	44± 1,48	3	52± 1,48	3	38,5± 1,29	2	52± 2,57	6	37,4± 1,76	12	46,5± 2,67
	Ком.	4	38± 1,05	8	49,3± 1,87	8	42,1± 1,13	11	54,5± 1,52	13	40,5± 0,99	11	50,5± 0,72	5	39,5± 1,06	-	-
	И	1	40	1	53	-	-	-	-	3	41± 1,48	3	51± 1,82	-	-	-	-
1,5-4,9 лет	АВФ	10	44,4± 1,44	2	57,5± 1,29	3	46± 1,48	2	56,5± 1,29	4	42,3± 0,8	3	57± 1,48	4	45,5± 1,95	8	56,7± 1,95
	Ком.	3	42± 1,48	9	54,9± 1,09	6	43,7± 1,95	4	55± 1,05	9	42± 1,05	14	53,4± 2,34	6	42,7± 1,46	-	-
	И	1	44	-	-	-	-	-	-	1	41	-	-	-	-	-	-
5-9,5 лет	АВФ	9	40,6± 1,43	3	62,3± 0,86	2	45,5± 1,29	-	-	3	43± 2,27	2	59,5± 1,29	9	44,5± 2,25	9	62,4± 1,38
	Ком.	4	42± 1,48	10	60,6± 1,22	10	42,8± 1,14	13	65,4± 1,35	8	45,6± 1,45	4	61± 1,48	-	-	1	59
	И	-	-	2	58,5± 1,29	-	-	-	-	2	45,5± 1,29	1	60	-	-	-	-
10-14,9 лет	АВФ	8	43,9± 1,57	1	62	1	46	5	65± 1,15	4	44± 1,05	1	63	11	44,6± 3,45	7	64,3± 1,34
	Ком.	4	46± 1,05	3	60± 1,48	6	43,5± 1,1	4	63,8± 1,23	4	46,3± 2,19	11	69,3± 2,45	1	46	-	-
	И	-	-	2	61± 2,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: О – опытная группа; К – контрольная группа; АВФ – аппарат внешней фиксации; Ком. – комбинированный остеосинтез; И – интрамедуллярный остеосинтез.

При применении комбинированного остеосинтеза, у 6-18 месячных пациентов, среднее время на консолидацию в опытной группе, с использованием покрытия на имплантах, составило  $40,0 \pm 2,21$  суток, тогда как в контроле  $51,4 \pm 4,04$ , что на 22,2% быстрее.

При применении интрамедуллярного остеосинтеза в данном возрастном интервале время, необходимое на сращение переломов, в опытной группе, составило  $40,5 \pm 1,29$  суток, в контроле данное значение  $52,0 \pm 2,57$ , что на 22% больше, чем в опытной.

Остеосинтез пациентов 1,5-4,9-летнего возраста показал, что при применении АВФ с 1,5% биокомпозитом, время, необходимое на консолидацию, составило  $44,6 \pm 2,11$  суток в опытной группе и  $56,8 \pm 0,61$  в контрольной, что на 21,4% больше, чем в опытной (пример 2).

Применение комбинированного остеосинтеза с разработанным покрытием показало, что в опытной группе затрачиваемое время на сращение составило  $42,6 \pm 1,03$ , тогда как в контроле оно составляло  $54,4 \pm 1,33$ , что на 21,7% меньше, чем в контрольной (пример 3).

Интрамедуллярный остеосинтез в данной возрастной группе проводился только в опытной группе и время, затраченное на консолидацию переломов, составило  $42,5 \pm 3,86$  суток.

У пациентов 5,0-9,5 – летнего возраста, получивших квалифицированную помощь в опытной группе, где использовался АВФ с разработанным биокомпозитом, время на консолидацию составило  $43,4 \pm 2,74$  суток, тогда как в контрольной группе данный показатель составлял  $61,4 \pm 2,44$ , что на 29,3% меньше, чем в контрольной (пример 4).

Комбинированный остеосинтез у пациентов данной возрастной группы с разработанным 3,5% биокомпозиционным покрытием для имплантов способствовал сращению костной ткани за  $43,5 \pm 2,8$  суток, тогда как без использования данного покрытия в контрольной группе данный аспект составил  $61,5 \pm 3,52$ , что на 29,3% больше, чем в опытной группе (пример 5).

При использовании интрамедуллярного остеосинтеза у пациентов в данной возрастной выборке консолидация переломов происходила на  $45,5 \pm 1,29$  сутки в опытной и на  $58,5 \pm 1,29$  сутки в контрольной группе, что характеризует увеличение сроков сращения на 22,2% (пример 6).

Остеосинтез пациентов 10-14,9-летнего возраста показал, что при использовании АВФ с 1,5% биокомпозитом, время необходимое на консолидацию, составило  $44,6 \pm 1,24$  суток в опытной группе и  $63,6 \pm 1,72$  в контрольной, что на 29,8% больше, чем в опытной.

При применении комбинированного остеосинтеза, с использованием 3,5% биокомпозиционного остеопластического покрытия на имплантах, у пациентов данной возрастной группы среднее время на консолидацию составило  $45,5 \pm 1,68$  суток, в контрольной выборке  $60,4 \pm 6,94$ , где разница определена в 24,7%.

Интрамедуллярный остеосинтез, в данной возрастной группе, проводился только в контрольной группе и время, затраченное на консолидацию переломов, составило  $61,0 \pm 2,57$  суток.

Стоит отметить, что в данную таблицу 37 также входили пациенты с замедленной консолидацией и псевдоартрозами, обратившиеся за квалифицированной помощью в вышеуказанную ветеринарную клинику к данному специалисту травматологу-ортопеду, хирургу, и результат консолидации входил в общее заключение. Приводим клинические приемы лечения замедленной консолидации и псевдоартрозов (пример 7, 8, 9, 10, 11).

Сравнительная характеристика результатов лечения животных основной и контрольной групп определила статистически объективно значимые отличия в времени сращения костных нарушений и возобновления трудоспособности.

**Пример 1.** Пациент Ева, 4,5 месяца, той-терьер, 2,5 кг. В ветеринарную клинику DoctorVet поступил сразу после получения автотравмы с диагнозом «Многооскольчатый перелом средней трети бедра справа, по классификации АО/ASIF – 32-B1» (Рисунок 45).

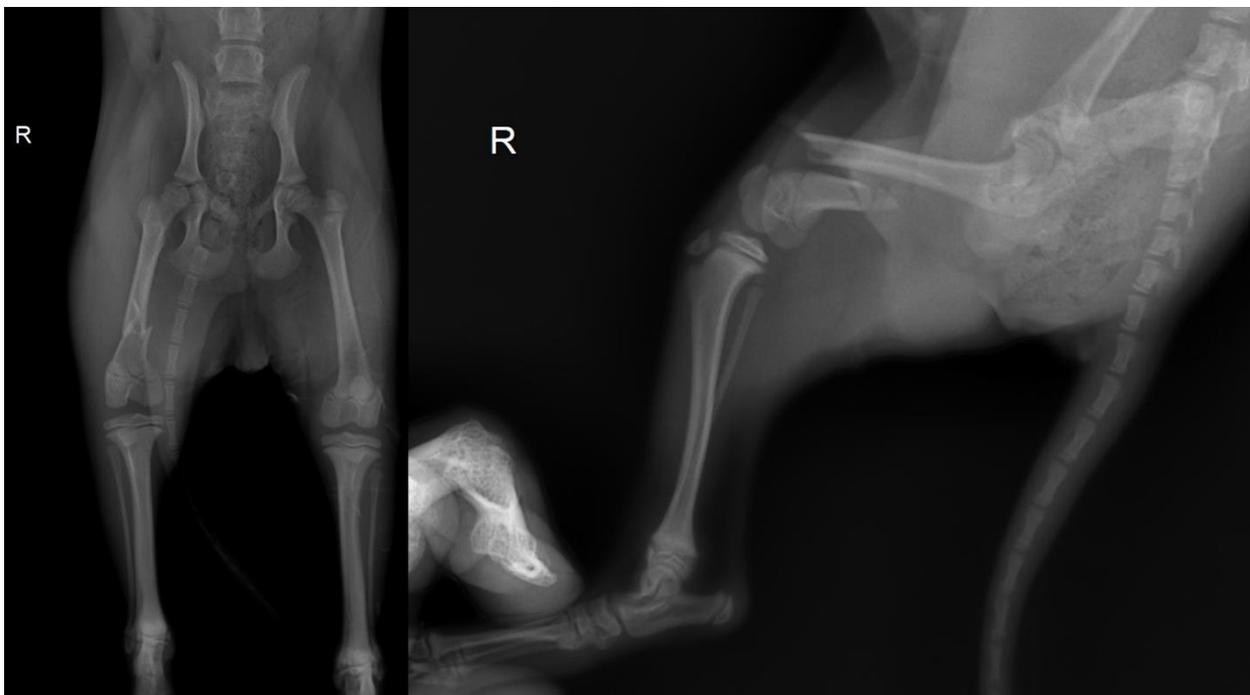


Рисунок 45 – Рентгенограмма правой тазовой конечности собаки. Многооскольчатый перелом средней трети бедра справа (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

При клиническом, ортопедическом и рентгенологическом исследовании выявлена патологическая подвижность и отсутствие опороспособности на правой тазовой конечности. Принято решение об оперативном вмешательстве с проведением комбинированного остеосинтеза и установкой интрамедуллярного имплантата с нанесенным 3,5% биокomпозиционным покрытием (Рисунок 46).

Послеоперационный период проходил без нарушений. На первые сутки, после оперативного вмешательства, пациент начал пользоваться тазовой конечностью. Хромота наблюдалась в течении 7 дней, а в дальнейшем – отсутствовала.

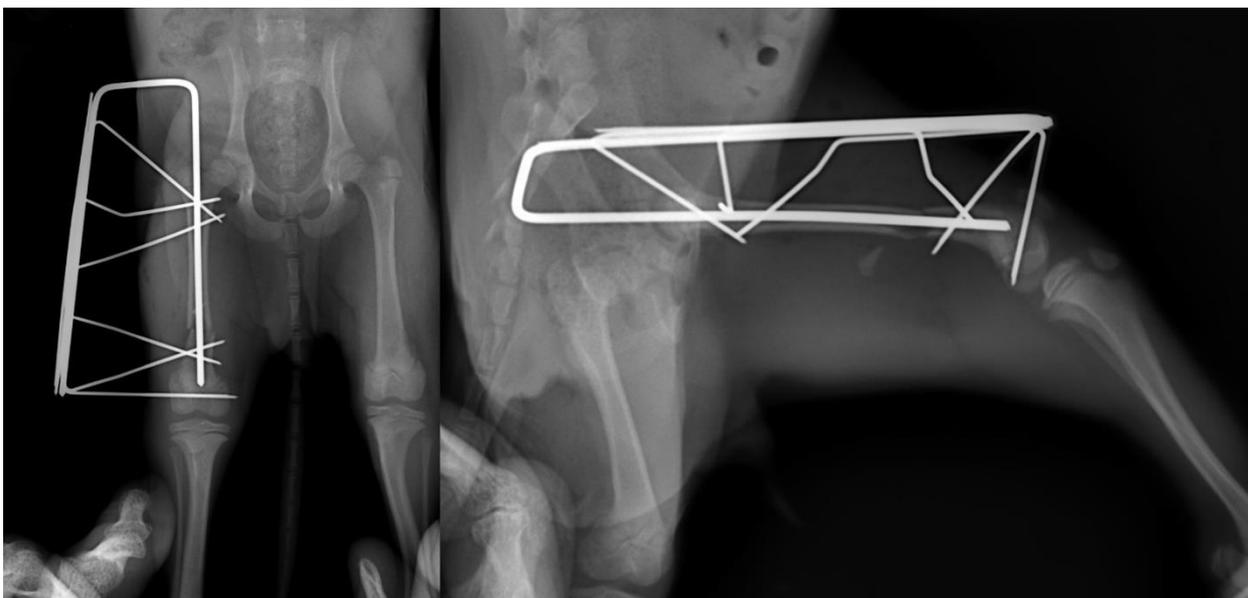


Рисунок 46 – Рентгенограмма правой тазовой конечности после проведения комбинированного остеосинтеза, где интрамедуллярный имплантат с 3,5% биокomпозиционным покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Консолидация произошла через 32 дня (нормальные временные рамки для сращения составляют 49-60 суток), что установлено клинически и рентгенологически (Рисунок 47).

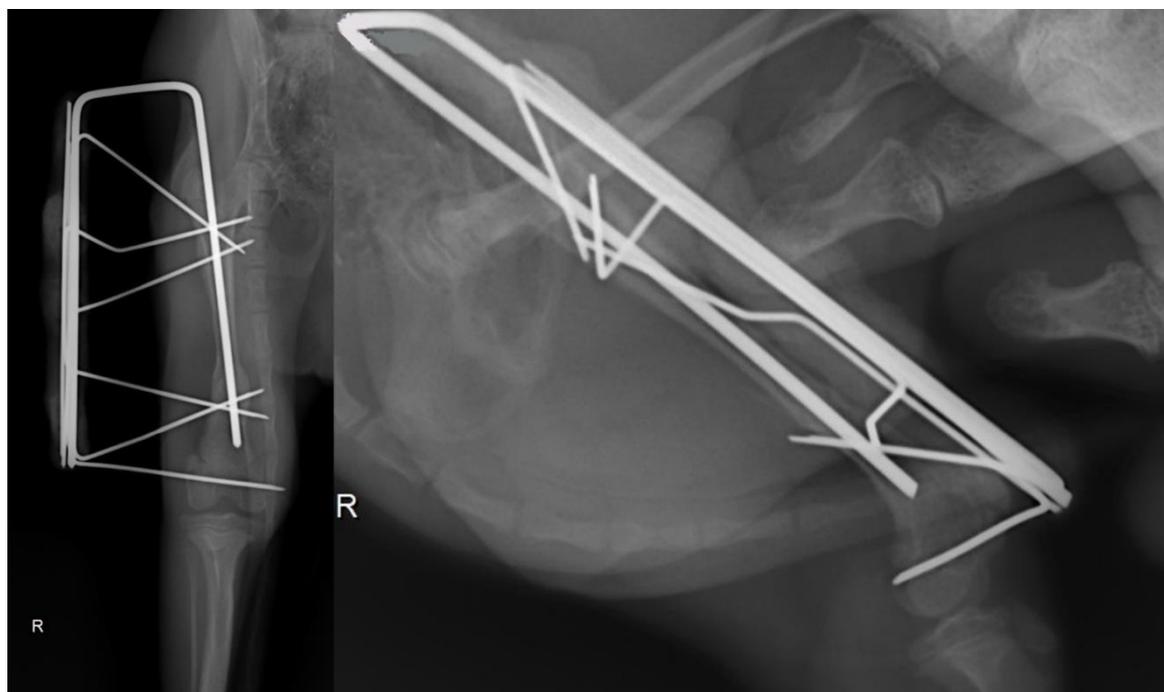


Рисунок 47 – Рентгенограмма законсолидированного многооскольчатого перелома средней трети бедра справа спустя 32 дня (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 32 дня сняли комбинированный аппарат внешней фиксации с интрамедуллярным имплантом. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

**Пример 2.** Пациент Тема, 2 года, русский той-терьер, кобель, 2,2 кг, поступил через 5 часов с момента катотравмы с диагнозом «Поперечный перелом диафиза локтевой и лучевой кости справа, по классификации АО/ASIF – 22-A3» (Рисунок 48).



Рисунок 48 – Рентгенограмма костей предплечья собаки. Поперечный перелом диафиза локтевой и лучевой кости справа (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

При клиническом, ортопедическом и рентгенологическом исследовании выявлены отсутствие опороспособности на грудную конечность, первичная гематома, патологическая подвижность в области дистальной части предплечья. Принято решение об оперативном вмешательстве с постановкой аппарата внешней фиксации и применении 1,5% биокомпозиционного остеопластического материала в зоне перелома. После проведения спиц в дистальном и проксимальном отделах, в асептических условиях стерильным распатором произведено введение в интрамедуллярный канал биокомпозита. Затем произведена репозиция отломков, фиксация спиц и выполнена послойная методика ушивания мягких тканей (Рисунок 49).



Рисунок 49 – Рентгенограмма костей предплечья собаки после проведения внеочагового остеосинтеза с применением 1,5% биокomпозиционного остеопластического материала (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Послеоперационный период проходил без осложнений. Сразу после оперативного вмешательства пациент начал пользоваться грудной конечностью. Хромота наблюдалась в течении 5 дней, после отсутствовала. Консолидация установлена через 42 дня (нормальные временные рамки для сращения составляют 49-84 дня), что установлено клинически и рентгенологически (Рисунок 50).

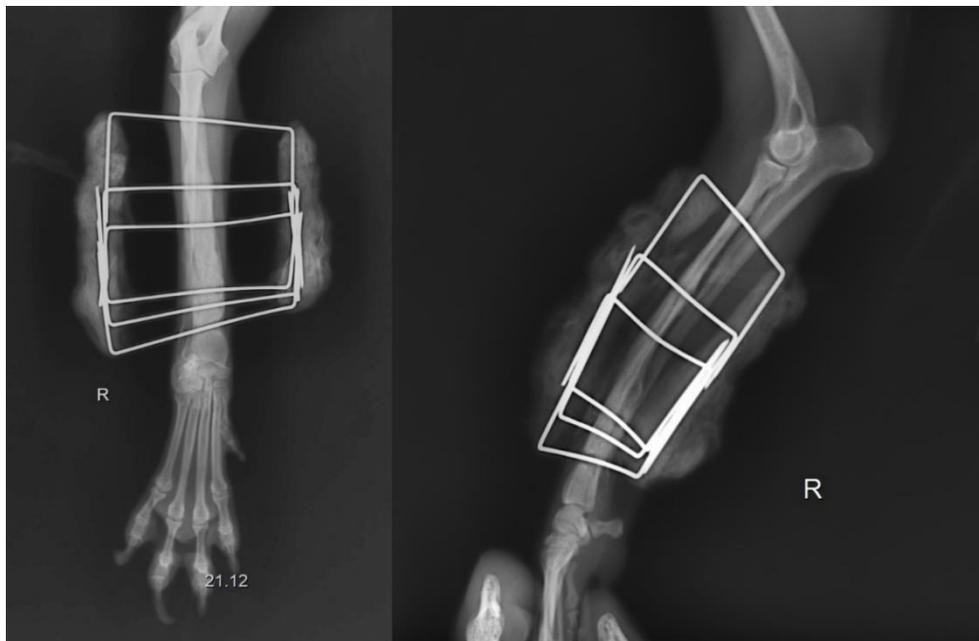


Рисунок 50 – Рентгенограмма законсолидированного перелома костей предплечья собаки спустя 42 дня (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 42 дня сняли внеочаговый аппарат (Рисунок 51). Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

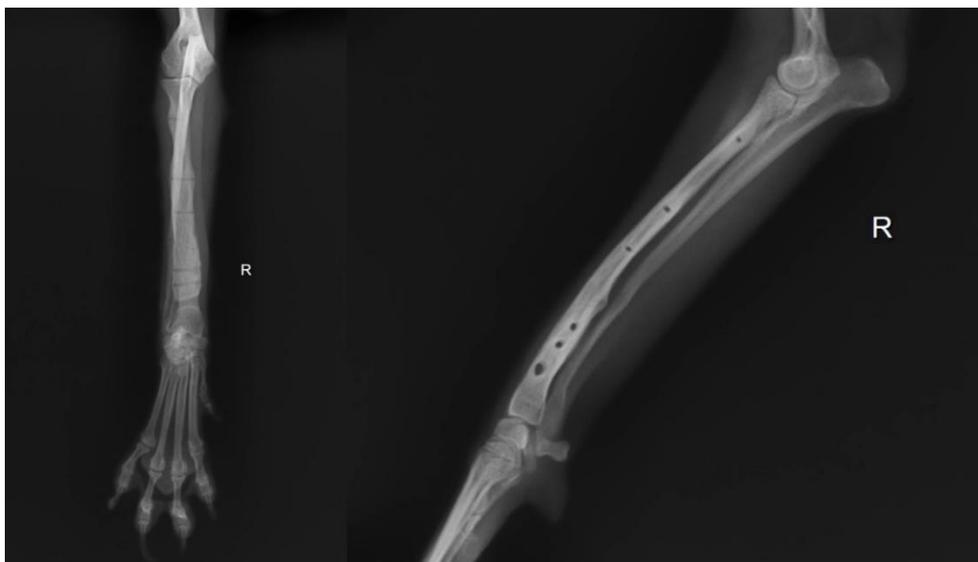


Рисунок 51 – Рентгенограмма законсолидированного перелома костей предплечья собаки спустя 42 дня после извлечения аппарата внешней фиксации (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

**Пример 3.** Пациент Луна, 4,5 года, йорк, 3,8 кг. В ветеринарную клинику DoctorVet поступил сразу после получения бытового травматизма с диагнозом «Поперечный перелом дистальной трети локтевой и лучевой кости слева, по классификации АО/ASIF – 22-A3» (Рисунок 52).



Рисунок 52 – Рентгенограмма костей предплечья собаки. Поперечный перелом дистальной трети локтевой и лучевой кости слева (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

При клиническом, ортопедическом и рентгенологическом исследовании выявлено отсутствие опороспособности на грудную конечность, патологическая подвижность в области предплечья. Принято решение об оперативном вмешательстве с проведением комбинированного остеосинтеза и установкой

интрамедуллярного имплантата с нанесенным 3,5% биокomпозиционным покрытием (Рисунок 53).

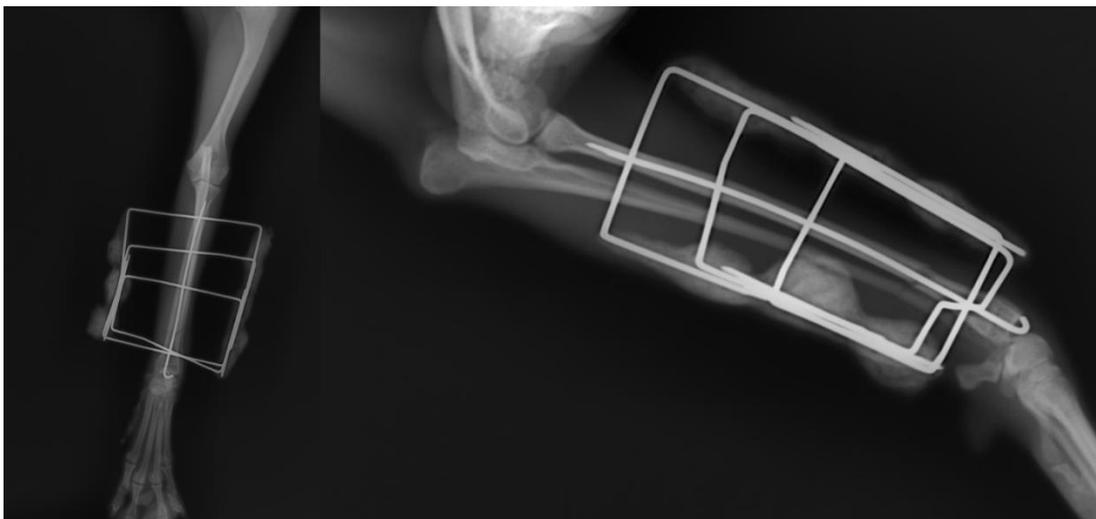


Рисунок 53 – Рентгенограмма костей предплечья собаки после проведения комбинированного остеосинтеза интрамедуллярным имплантатом с 3,5% биокomпозиционным покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Послеоперационный период проходил без нарушений. На вторые сутки, после оперативного вмешательства, пациент начал пользоваться грудной конечностью. Хромота наблюдалась в течении 3 дней, после отсутствовала.

Консолидация произошла через 41 день (нормальные временные рамки для сращения составляют 49-84 дня), что установлено клинически и рентгенологически (Рисунок 54).

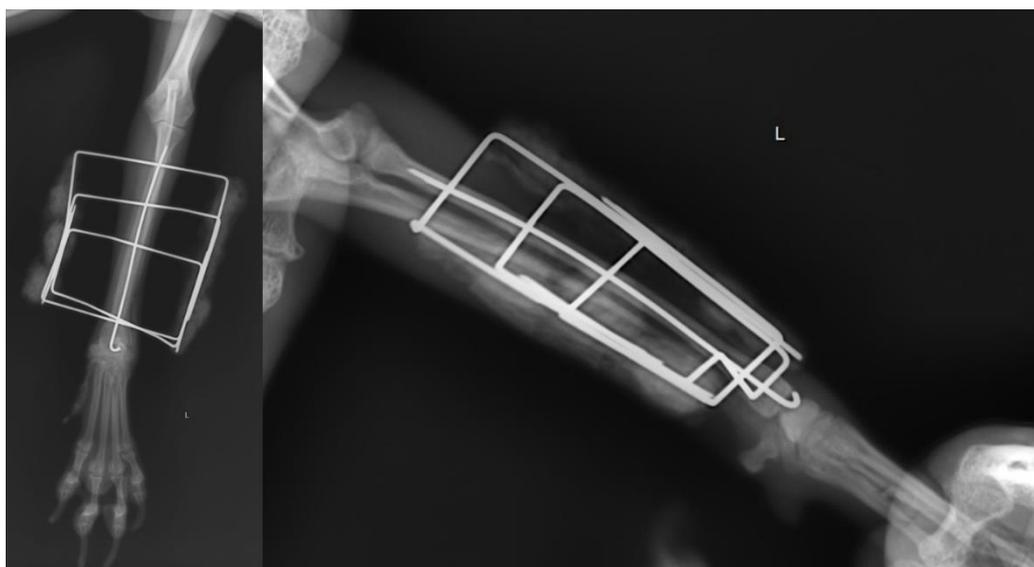


Рисунок 54 – Рентгенограмма законсолидированного перелома костей предплечья собаки спустя 41 дня (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 37 суток сняли аппарат внешней фиксации и интрамедуллярный имплант (Рисунок 55). Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

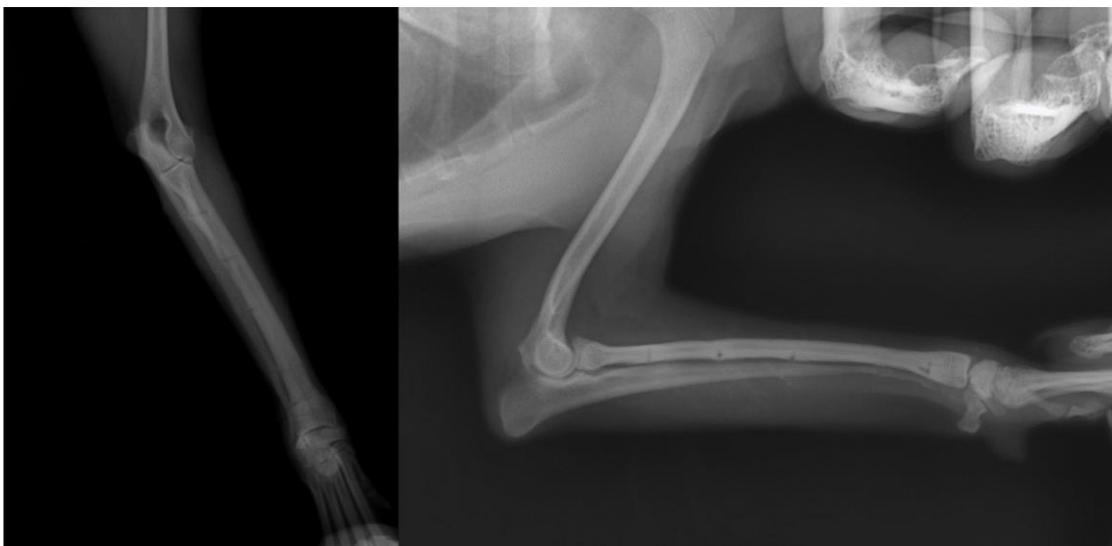


Рисунок 55 – Рентгенограмма костей предплечья собаки спустя 41 сутки после извлечения аппарата и интрамедуллярного импланта (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

**Пример 4.** Пациент Чак, кот, 3 года, метис, 5,0 кг, поступил в клинику DoctorVet в первые сутки с момента травмы с диагнозом «Косой перелом нижней трети большеберцовой кости слева», по классификации АО/ASIF – 42-A2 (Рисунок 56).



Рисунок 56 – Рентгенограмма большеберцовой кости кошки. Косой перелом нижней трети большеберцовой кости слева (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

При клиническом, ортопедическом и рентгенологическом исследовании выявлены отсутствие опороспособности на левую тазовую конечность, первичная гематома, патологическая подвижность в области дистальной части голени. Принято решение об оперативном вмешательстве с постановкой аппарата внешней фиксации и применением 1,5% биокомпозиционного остеопластического материала в зоне перелома. После проведения спиц в дистальном и проксимальном отделах, в асептических условиях стерильным распатором произведено введение в интрамедуллярный канал биокомпозита. Затем произведена репозиция смещения отломков, фиксация спиц и применена послойная методика ушивания мягких тканей (Рисунок 57).

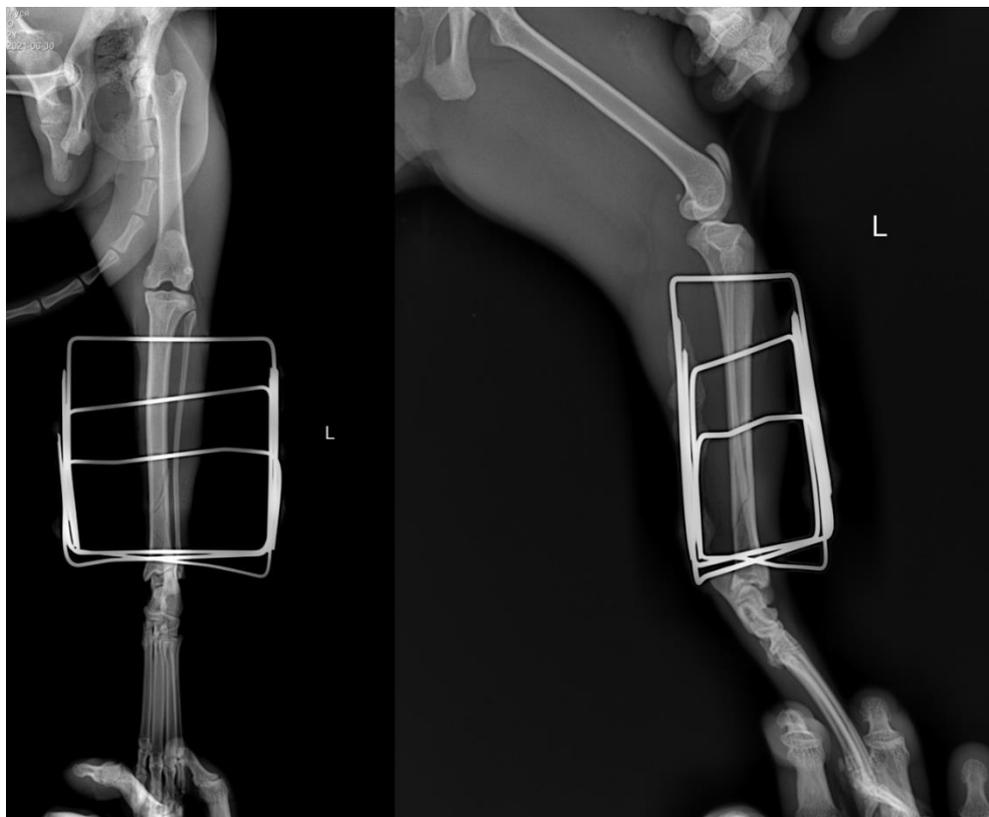


Рисунок 57 – Рентгенограмма большеберцовой кости кошки после установки аппарата внешней фиксации и введения 1,5% биокомпозита (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Послеоперационный период проходил без осложнений. Спустя 41 день определена консолидация, установленная клинически и рентгенологически (Рисунок 58).

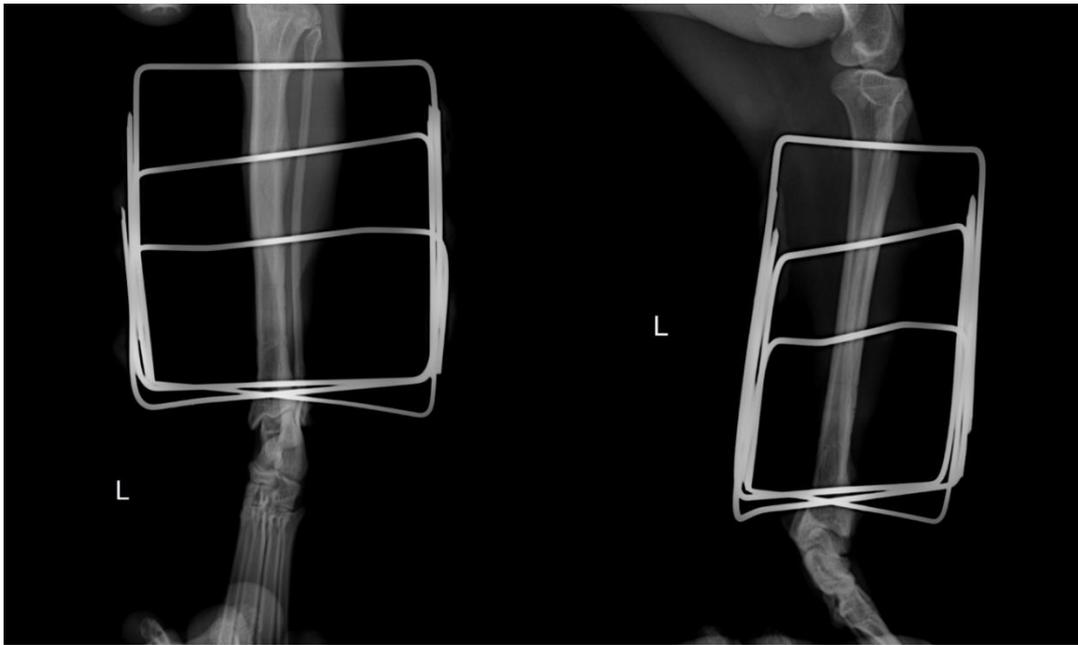


Рисунок 58 – Рентгенограмма законсолидированного перелома большеберцовой кости кошки после остеосинтеза и введения 1,5% биокомпозита спустя 41 день (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 41 день сняли аппарат внешней фиксации (Рисунок 59). Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

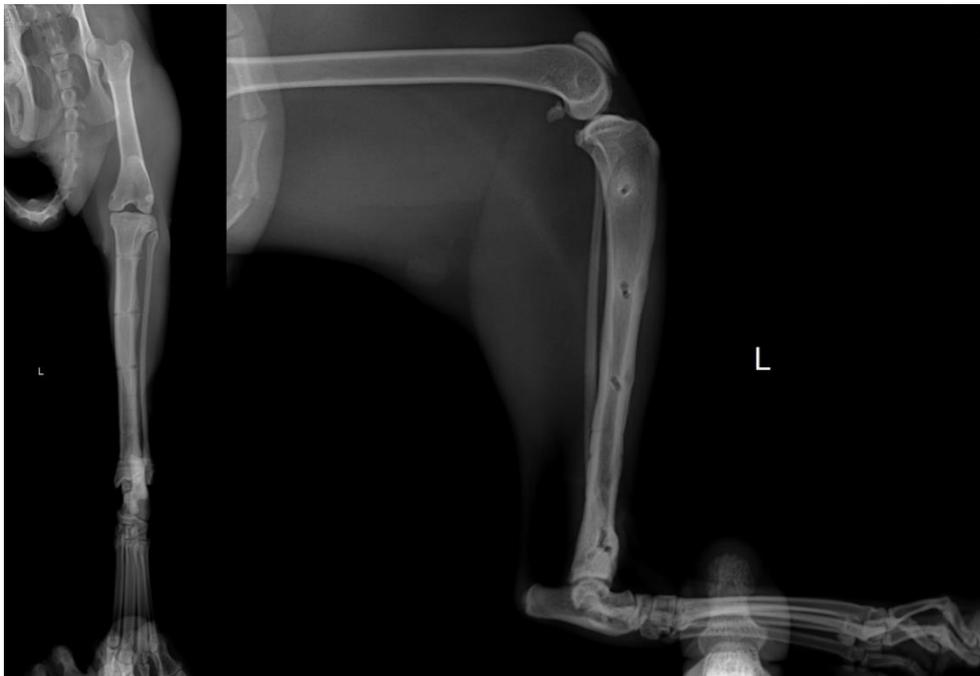


Рисунок 59 – Рентгенограмма большеберцовой кости кота после извлечения аппарата внешней фиксации на 41 день (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

**Пример 5.** Пациент Локки, кот, 2,5 года, метис, 4,5 кг, поступил в клинику DoctorVet спустя 2 суток после получения огнестрельного ранения с диагнозом «Многооскольчатый перелом плечевой кости слева», по классификации

АО/ASIF – 12-B3. Клиническим и рентгенологическим методом установлено отсутствие опороспособности и стабильности, наличие входного отверстия пули, болевой синдром (Рисунок 60).



Рисунок 60 – Рентгенограмма плечевой кости кота. Многооскольчатый перелом плечевой кости слева (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Использован комбинированный остеосинтез с применением интрамедуллярного импланта с 3,5% биокомпозиционным остеопластическим покрытием. Спустя 4 суток возобновилась двигательная функция левой грудной конечности, послеоперационный период проходил без осложнений. Через 45 суток диагностируется полная консолидация (Рисунок 61, 62).

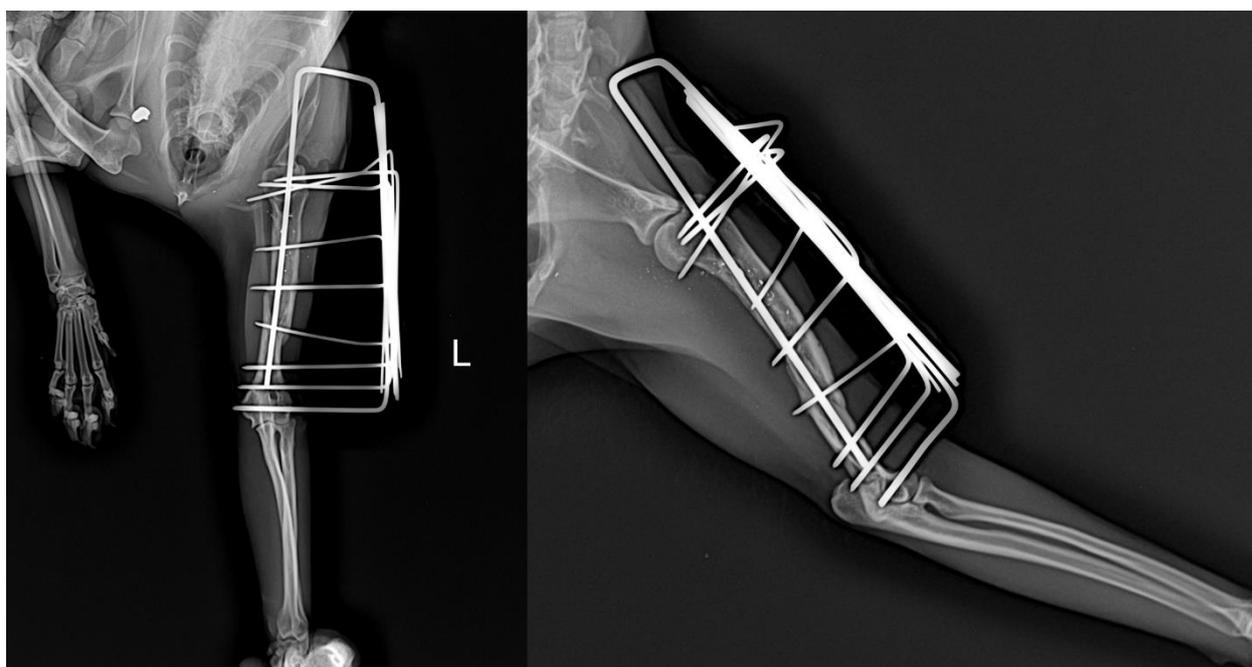


Рисунок 61 – Рентгенограмма законсолидированного многооскольчатого перелома плечевой кости спустя 45 суток (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)



Рисунок 62 – Рентгенограмма плечевой кости кота после извлечения имплантов на 45 сутки (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Период нормальной консолидации составляет 56-84 дней, однако, в процессе отягощенного анамнеза может увеличиваться на неопределенное время. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения с отсутствием видимой хромоты.

**Пример 6.** Пациент Ролекс, 5 лет, кот, метис, 4,3 кг. В ветеринарную клинику DoctorVet поступил через сутки с момента травмы с диагнозом «Поперечный перелом диафиза локтевой и лучевой кости справа со смещением по ширине и длине, по классификации АО/ASIF - 22 A3» (Рисунок 63).



Рисунок 63 – Рентгенограмма костей предплечья кошки. Поперечный перелом диафиза локтевой и лучевой кости справа со смещением по ширине и длине (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

При клиническом, ортопедическом и рентгенологическом исследовании выявлено отсутствие опороспособности на грудную конечность, патологическая подвижность в области предплечья. Принято решение об оперативном вмешательстве с установкой интрамедуллярных имплантатов с нанесенным 3,5% биокомпозиционным покрытием. Произведен медиальный анатомический доступ в область правого диафиза, установлены интрамедуллярные спицы с репозицией костных отломков, далее проведена стандартная послойная методика закрытия мягких тканей (Рисунок 64).

Послеоперационный период проходил без осложнений. Сразу после хирургической помощи пациент начал пользоваться грудной конечностью.



Рисунок 64 – Рентгенограмма костей предплечья кошки после интрамедуллярного остеосинтеза имплантатами с 3,5% биокомпозиционным покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Хромота после оперативного вмешательства наблюдалась еще в течении 6 дней, после отсутствовала. Консолидация произошла через 39 дней (нормальные временные рамки для сращения составляют 50-84 дня), что установлено клинически и рентгенологически (Рисунок 65).



Рисунок 65 – Рентгенограмма законсолидированного перелома костей предплечья кошки спустя 39 дней (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

После подтверждения консолидации произведено удаление имплантатов. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

**Пример 7.** Пациент Арчи, 1,2 года, метис, кобель, 10 кг, поступил в клинику DoctorVet через 115 дней с момента травмы с диагнозом «Посттравматический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости». В сторонней клинике, через 2 дня с момента травмы, было выполнено оперативное вмешательство – открытая репозиция отломков правой грудной конечности, внеочаговый остеосинтез аппаратом внешней фиксации. Через 85 дней после оперативного вмешательства сращения не наступило. Аппарат удален оперативным путем.

В дальнейшем Арчи получал физиофункциональное лечение. В течение реабилитационного срока присутствовала 3 степень хромоты опорного типа, беспокоил болевой синдром и снижение функции правой грудной конечности. В результате пациент был направлен в ветеринарную клинику DoctorVet для оперативного лечения. Клиническим, ортопедическим и рентгенологическим методом исследования определен гиперпластический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости. Рентгенограмма представлена на рисунке 66.

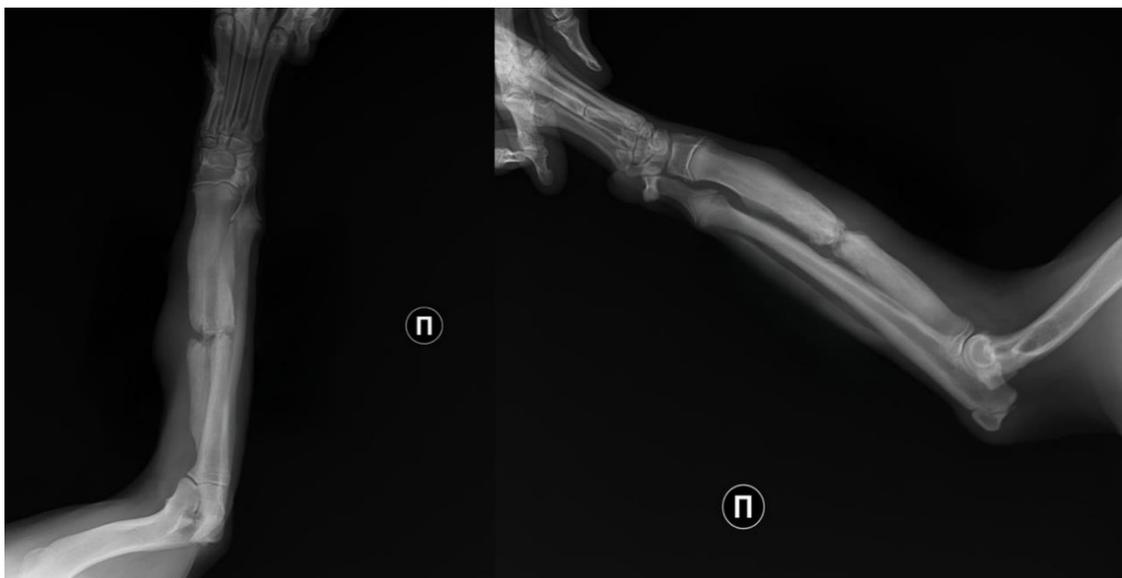


Рисунок 66 – Рентгенограмма лучевой кости собаки. Псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Через 3 дня с момента поступления проведена операция – открытая остеоперфорация (туннелизация) по Беку с постановкой АВФ (Рисунок 67). При асептических условиях биокомпозит извлекли из цилиндрической емкости, помещенной в раствор хлорида кальция и стерильным скальпелем в стерильном лотке сформировали форму 1,5% биокомпозита размером недостающего объема, соединяющего дистальный и проксимальный отделы. После чего инструментом произвели однократное введение композита в полном объеме в зону ложного сустава.

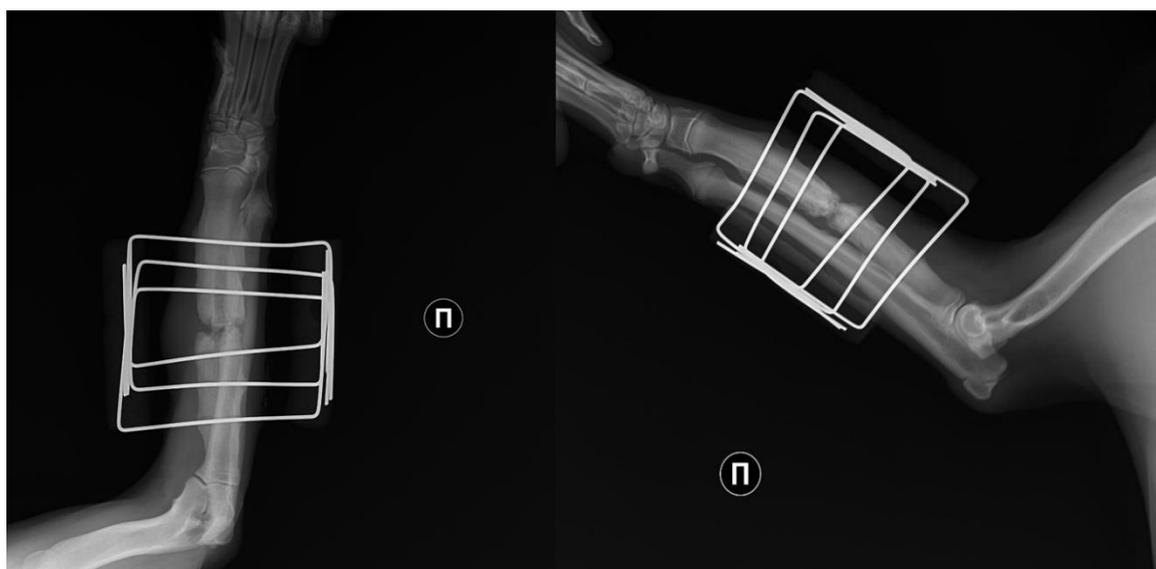


Рисунок 67 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после остеосинтеза и введения 1,5% биокомпозита (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Функция правой грудной конечности не была ограничена в период всего срока стабилизации в аппарате, при этом питомец занимался лечебными реабилитационными методами – гимнастикой, массажем.

Дополнительное время фиксации составило 45 дней (нормальные сроки консолидации от 7,0 до 12,0 недель; с учетом усугубленного анамнеза – например, при псевдоартрозе, увеличивается на неопределенный срок). При рентгенографическом методе исследования, на данном этапе диагностировано консолидирование в зоне псевдоартроза, представленное на рисунках 68 и 69. Ухудшений в процессе стабилизации не было. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

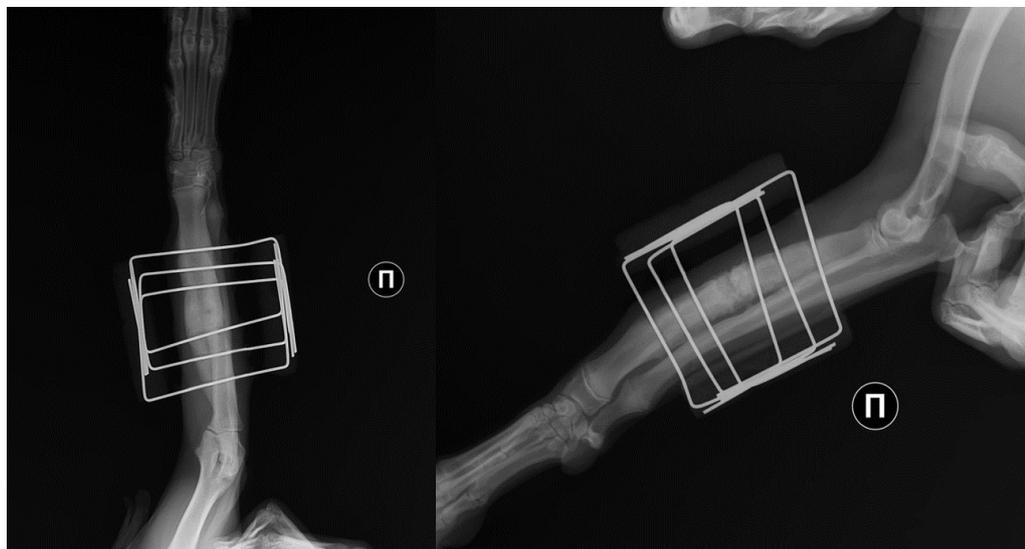


Рисунок 68 – Рентгенограмма лучевой кости собаки спустя 1,0 месяц после остеосинтеза и введения 1,5% биокомпозита (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)



Рисунок 69 – Рентгенограмма лучевой кости собаки спустя 1,0 месяц после снятия аппарата внешней фиксации (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

**Пример 8.** Пациент Тихон, кот, 4 года, метис, 4,0 кг, поступил в клинику DoctorVet через 105 дней с момента травмы с диагнозом «Посттравматический псевдоартроз средней трети большеберцовой кости слева». Благодаря анамнезу определено, что в сторонней клинике через 2 дня с момента кататравмы произведен внеочаговый остеосинтез. В период всего срока пациента беспокоила хромота 2 степени опорного типа, при прикосновении и обработке точек контакта спиц с кожей беспокоил болевой синдром с ограничением функции левой тазовой конечности. Аппарат сняли через 75 дней с момента оперативного вмешательства сращения не произошло. В результате владелец обратился в ветеринарную клинику DoctorVet спустя месяц после снятия аппарата. Клиническим, ортопедическим и рентгенологическим методом исследования определен псевдоартроз средней трети диафиза большеберцовой кости левой тазовой конечности (Рисунок 70).



Рисунок 70 – Рентгенограмма большеберцовой кости кошки. Псевдоартроз средней трети диафиза большеберцовой кости (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Владельцем было принято решение о повторном оперативном вмешательстве с постановкой аппарата внешней фиксации и введением в зону псевдоартроза биокомпозиционного материала. В асептических условиях смоделировали форму разработанного биокомпозита, размером недостающего объема, соединяющего дистальный и проксимальный отделы, после чего инструментом произвели однократное введение композита в зону ложного сустава (Рисунок 71).

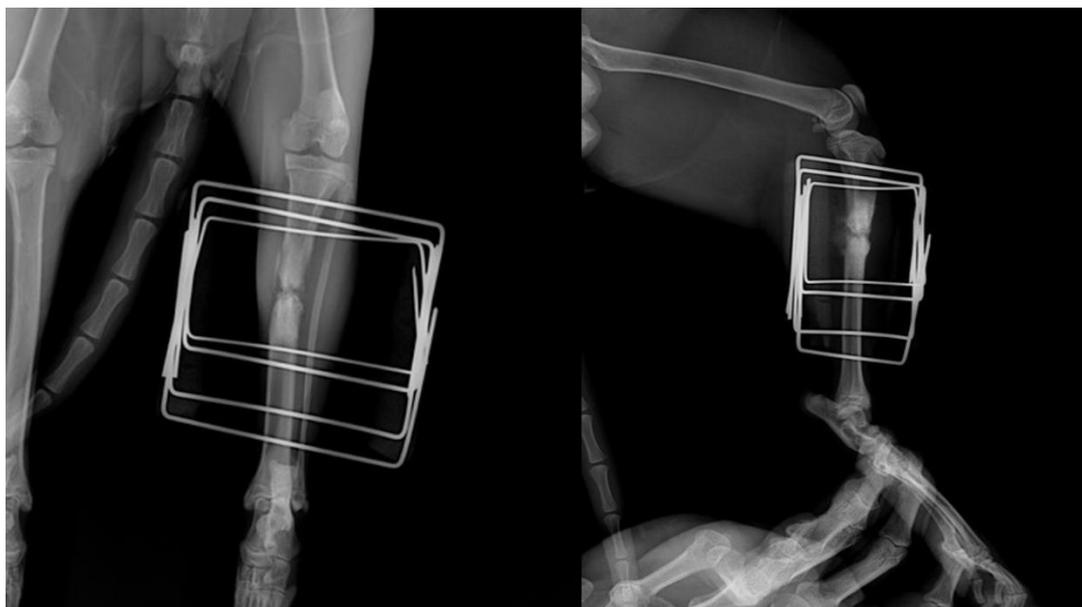


Рисунок 71 – Рентгенограмма большеберцовой кости кошки после остеосинтеза и введения 1,5% биокompозита (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Послеоперационный период проходил без осложнений. Спустя 57 дней определена консолидация области псевдоартроза, установленного клинически и рентгенологически (Рисунок 72), при этом в период реабилитации занимались восстановительной физкультурой, массажем.

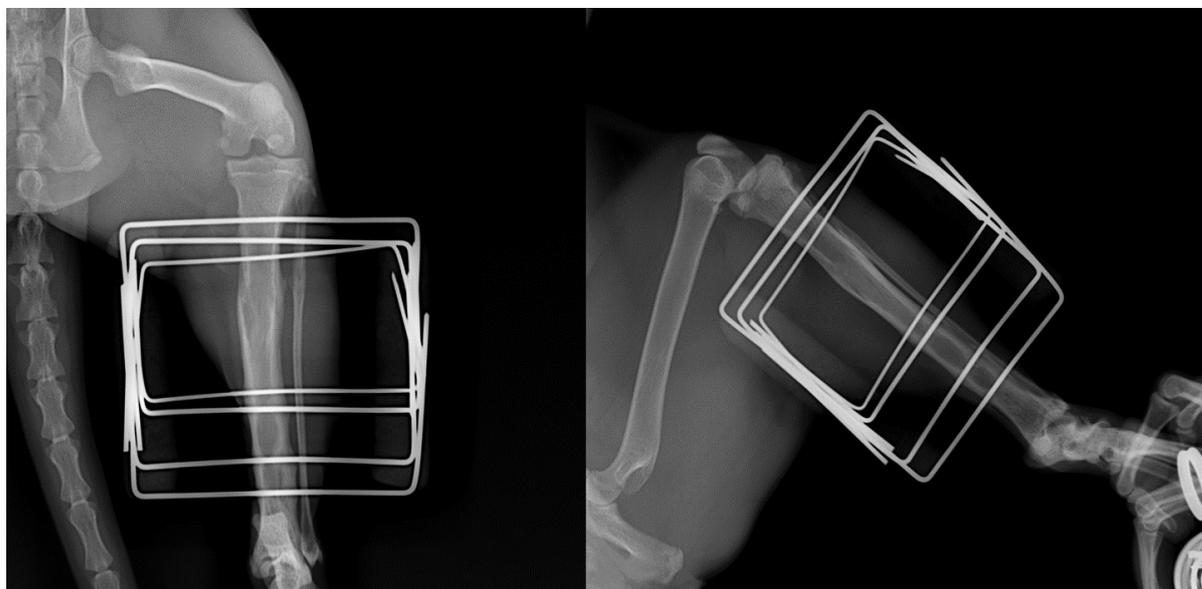


Рисунок 72 – Рентгенограмма большеберцовой кости кошки после остеосинтеза и введения 1,5% биокompозита спустя 57 дней (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 57 дней сняли внеочаговый аппарат. Период нормальной консолидации составляет 56-84 дней, однако, в процессе отягощенного анамнеза (псевдоартроз) – увеличивается на неопределенное время. Осложнений в процессе

стабилизации не было. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения.

**Пример 9.** Пациент Мальта, 2,5 года, метис, самка, 8 кг, поступила в клинику DoctorVet через 75 дней с момента травмы с диагнозом «Посттравматический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости с обширной остеодеструкцией». В сторонней клинике в первый день с момента травмы выполнили оперативное вмешательство с постановкой аппарата внешней фиксации. Через 70 дней после оперативного вмешательства консолидации не обнаружено, при этом хромота 3 степени, болевой синдром и снижение функции правой грудной конечности.

В результате пациент был направлен в ветеринарную клинику DoctorVet для оперативного лечения. Клиническим, ортопедическим и рентгенологическим методом исследования определен гиперпластический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости, также массивная остеодеструкция из-за неправильно поставленного спицевого аппарата внешней фиксации, приводящего к патологической подвижности костных отломков. Рентгенограмма представлена на рисунке 73.

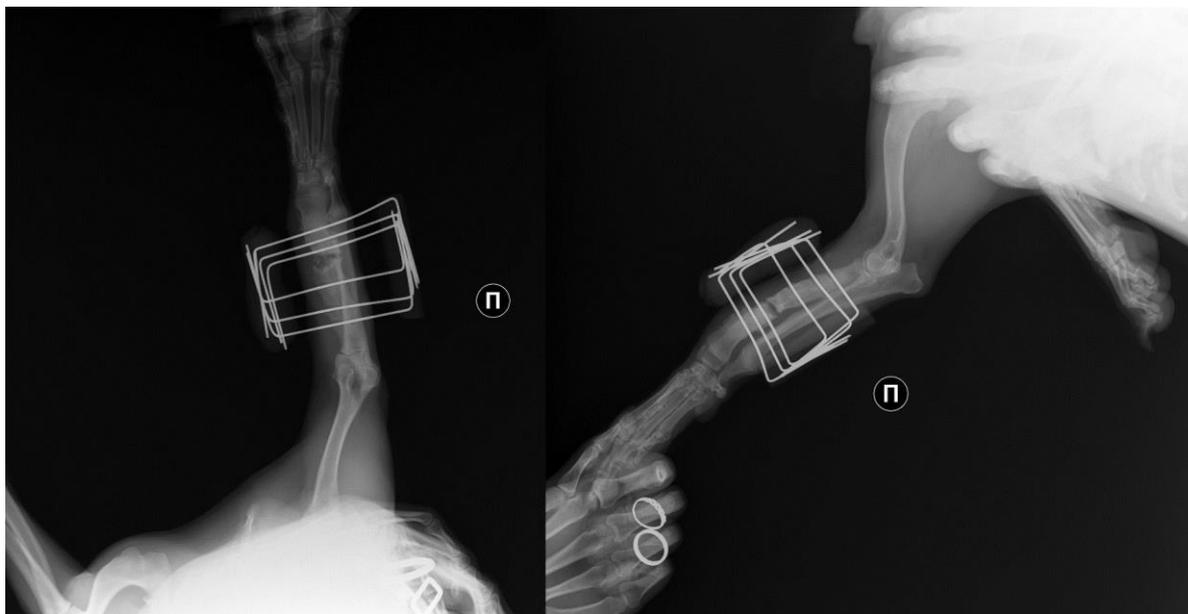


Рисунок 73 – Рентгенограмма лучевой кости собаки. Гиперпластический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Аппарат удален оперативным путем (Рисунок 74).



Рисунок 74 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после извлечения АВФ. Гиперпластический псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя сутки с момента поступления в клинику Doctor Vet проведена операция – интрамедуллярный остеосинтез имплантатом с 3,5% остеокондуктивным и остеоиндуктивным покрытием на основе гидроксиапатита, метилурацила, амоксициллина, полилактида (Рисунок 75). Используемая спица имела диаметр 1,5 мм, покрытие имело толщину в 1,0 мм. Данная толщина покрытия определена диаметром в 3,0 мм интрамедуллярного канала лучевой кости данного пациента.



Рисунок 75 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Функция грудной конечности не была ограничена в период всего срока стабилизации, при этом питомец занимался лечебными реабилитационными методами – гимнастикой, массажем. Дополнительное время фиксации составило 53 дня (Рисунок 76).

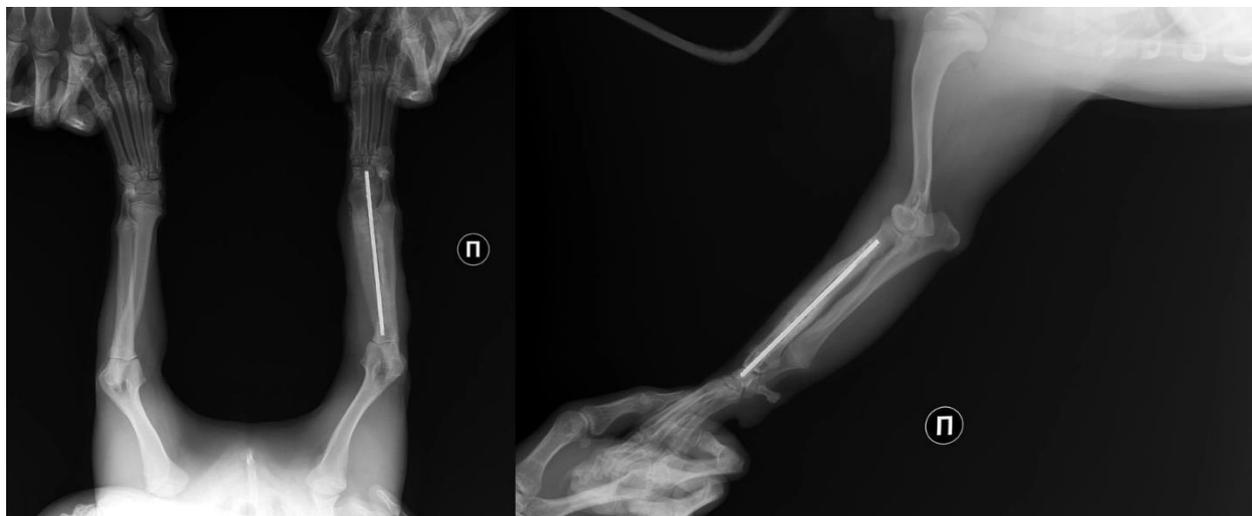


Рисунок 76 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием спустя 53 дня (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Нормальные сроки консолидации от 7,0 до 12,0 недель, а с учетом усугубленного анамнеза, например, при псевдоартрозе и обширной остеодеструкции, увеличивается на неопределенный срок.

На 54 сутки произведено извлечение интрамедуллярного имплантата. Ухудшений в процессе стабилизации не было. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения с отсутствием видимой хромоты.

**Пример 10.** Пациент Тони, кобель, 2 года, метис, 8,0 кг, поступил в клинику DoctorVet через 63 дня с момента травмы с диагнозом «Посттравматический псевдоартроз средней трети лучевой кости». Благодаря анамнезу установлено, что проводили лечение перелома с помощью гипсования в сторонней клинике спустя сутки с момента травмы. В период всего срока пациента беспокоил отек, мацерация с пиодермией в области наложения гипсовой лангеты, хромота 3 степени, при прикосновении и обработке кожи беспокоил болевой синдром с ограничением функции грудной конечности.

В результате владелец обратился в ветеринарную клинику DoctorVet. Клиническим, ортопедическим и рентгенологическим методом исследования

определена патологическая подвижность в предплечье, псевдоартроз средней трети диафиза лучевой кости правой грудной конечности (Рисунок 77).



Рисунок 77 – Рентгенограмма лучевой кости собаки. Посттравматический псевдоартроз средней трети лучевой кости (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Владельцем было принято решение об оперативном вмешательстве для проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантатом с 3,5% остеокондуктивным и остеоиндуктивным покрытием (Рисунок 78). Используемая спица имела диаметр 1,5 мм, покрытие имело толщину в 1,0 мм. Данная толщина покрытия определена диаметром в 4,0 мм интрамедуллярного канала лучевой кости данного пациента.



Рисунок 78 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантатом с 3,5% остеопластическим покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Послеоперационный период проходил без осложнений. Через 25 суток визуализируется физиологический процесс консолидации (Рисунок 79).



Рисунок 79 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием спустя 25 суток после остеосинтеза (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 48 дней определена консолидация области псевдоартроза, установленного клинически и рентгенологически (Рисунок 80,81). В период реабилитации занимались восстановительной физкультурой, массажем. Спустя 48 суток сняли имплант.

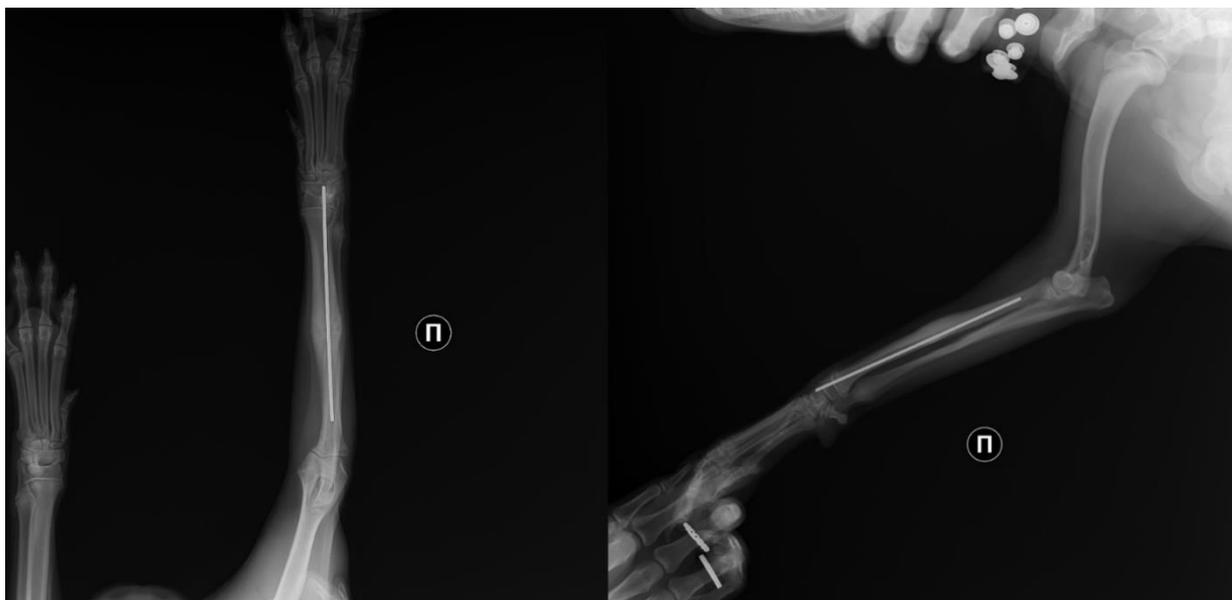


Рисунок 80 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после проведения интрамедуллярного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием спустя 48 суток после остеосинтеза (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

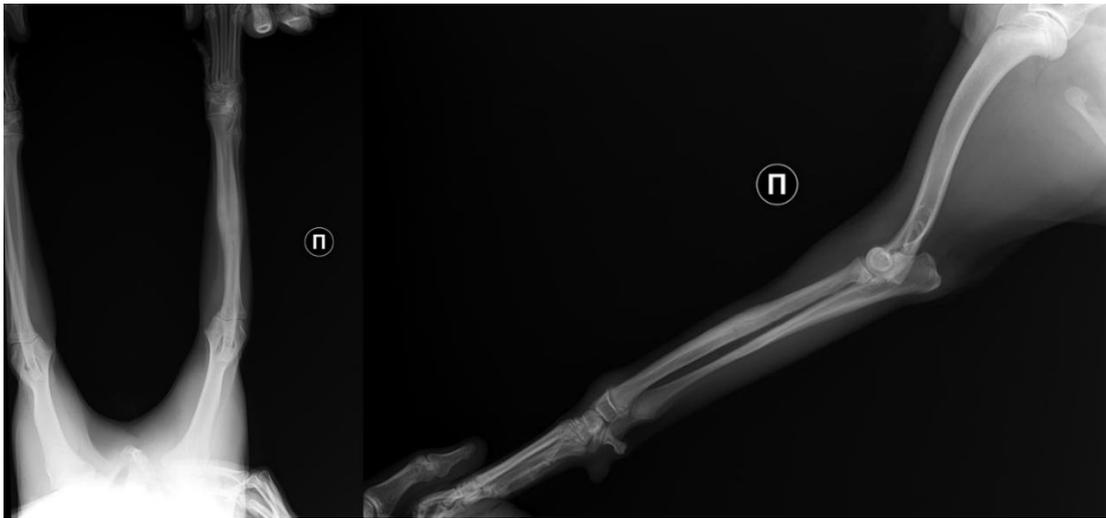


Рисунок 81 – Рентгенограмма лучевой кости собаки после извлечения импланта (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Период нормальной консолидации составляет 58-86 дней, однако, в процессе отягощенного анамнеза (псевдоартроз) – увеличивается на неопределенное время. Осложнений в процессе стабилизации не было. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения с отсутствием видимой хромоты.

**Пример 11.** Пациент Василек, кот, 1 год, метис, 3,5 кг, поступил в клинику DoctorVet через 1,5 месяц с момента проведения остеосинтеза в сторонней клинике с диагнозом «Многооскольчатый перелом плечевой кости справа». Клиническим и рентгенологическим методом установлено отсутствие стабильности, признаков консолидации, наличия травмирующих имплантов, хромота 3 степени не опорного типа, болевой синдром (Рисунок 82).



Рисунок 82 – Рентгенограмма плечевой кости кота. Многооскольчатый перелом плечевой кости справа с имплантами (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Провели реостеосинтез комбинированным остеосинтезом, где использовался интрамедуллярный имплант с 3,5% биокomпозиционным остеопластическим покрытием (Рисунок 83).

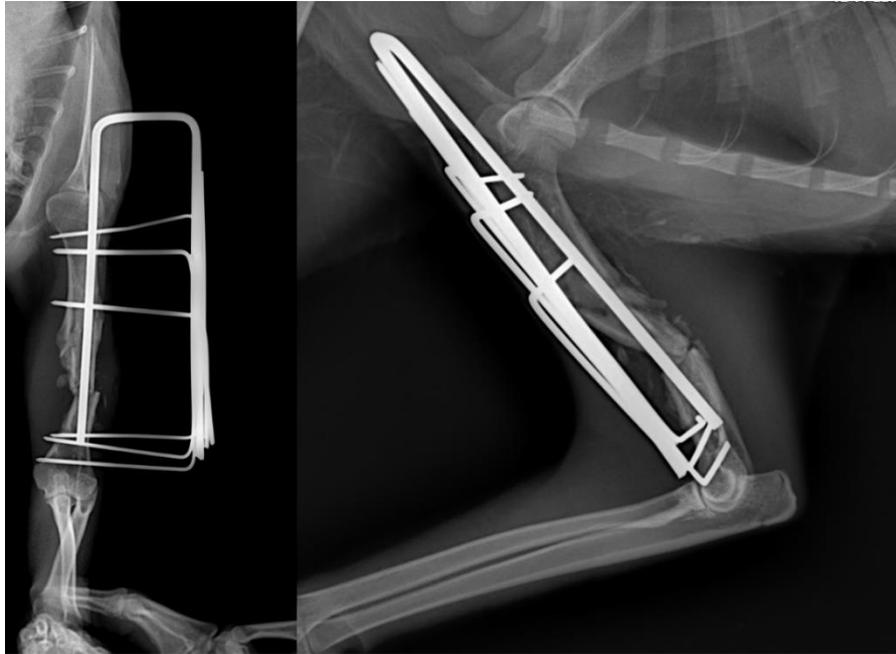


Рисунок 83 – Рентгенограмма плечевой кости коша после поведения комбинированного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя 5 суток возобновилась двигательная функция правой грудной конечности, послеоперационный период проходил без осложнений.

Через месяц визуализируется устойчивый периостальный, интермедиарный и параоссальный костный процесс консолидации (Рисунок 84).

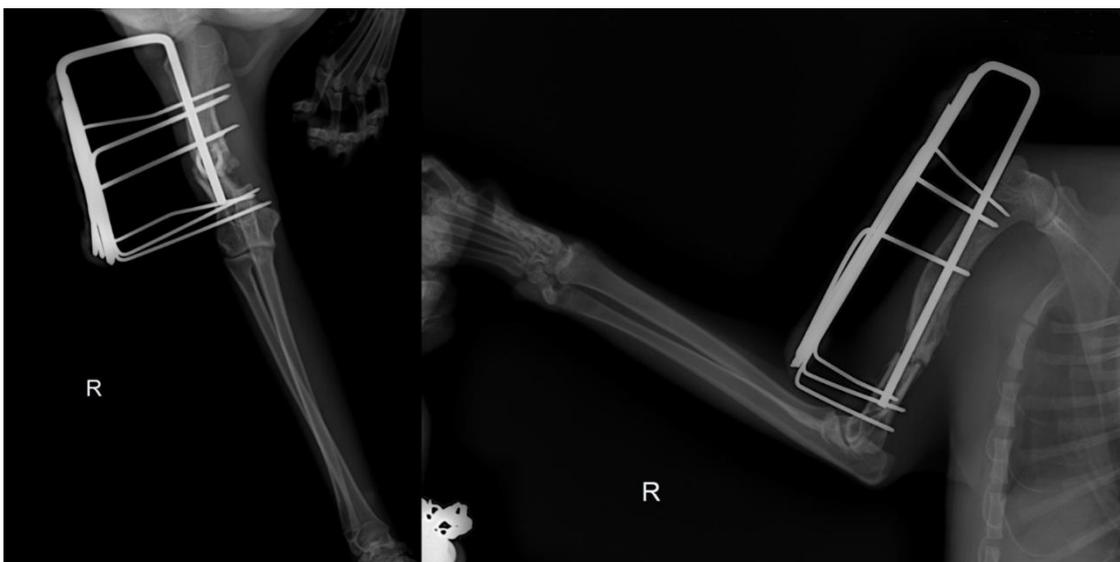


Рисунок 84 – Рентгенограмма плечевой кости коша после поведения комбинированного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием спустя 1 месяц (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Спустя еще 3,0 недели диагностирована полная консолидация с последующим удалением комбинированного аппарата (Рисунок 85,86). Общий срок консолидации занял 2,0 месяца.

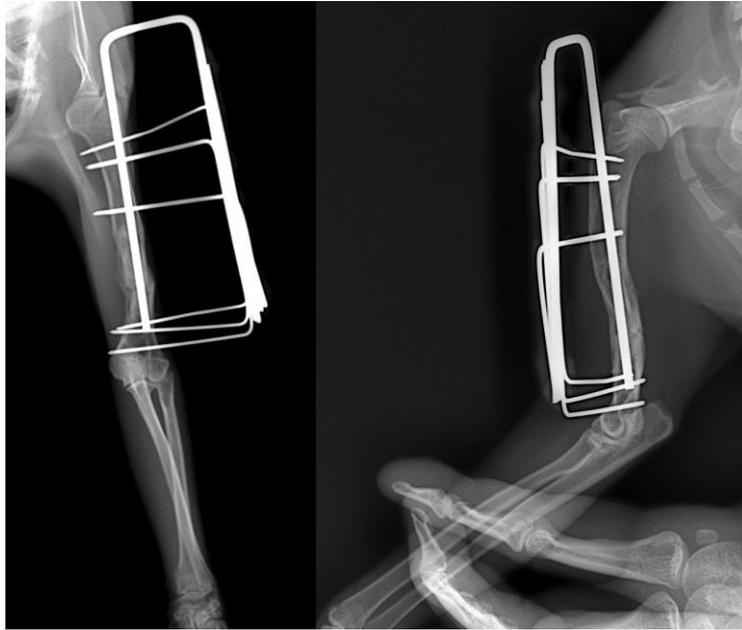


Рисунок 85 – Рентгенограмма плечевой кости кота после проведения комбинированного остеосинтеза имплантом с 3,5% остеопластическим покрытием спустя 49 суток (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)



Рисунок 86 – Рентгенограмма плечевой кости кота после извлечения имплантов на 49 сутки (дорзо-вентральная и латеро-медиальная проекции)

Период нормальной консолидации составляет 56-84 дня, однако, в процессе отягощенного анамнеза – увеличивается на неопределенное время. Достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения с отсутствием видимой хромоты.

### **3.8. Травматологические устройства оптимизации остеосинтеза: костодержатель, распатор и ортопедический дистрактор для животных**

Травматолого-ортопедический инструментарий необходим для проведения операций на опорно-двигательном аппарате как в ветеринарной, так и гуманной медицине. Согласно специфике оперативной помощи и ее многообразия создается травматологический инструментарий, обладающий рядом необходимых функций и назначений для облегчения, минимизации ятрогенного воздействия и ускорения проведения оперативного вмешательства.

Как правило, многовековой практикой хорошо себя зарекомендовали общие хирургические инструменты, включающие в себя инструменты для разъединения и соединения тканей, захвата тканей, расширяющие раны и естественные отверстия, которые отвечают тенденциям современного времени, однако, для оказания хирургической помощи травматологического профиля этого недостаточно. Есть области, требующие разработки нового инструментария, обеспечивающего освобождение и мобилизацию отломков кости от склерозных тканей, или для под-надкостничного выделения, дистракцию и компрессию отломков кости, временную стабилизацию и удержание костей при проведении остеосинтеза.

В связи с этим нами разработаны: костодержатель, распатор и ортопедический дистрактор для животных, отвечающие тенденциям современных задач в области травматологии.

#### **Костодержатель ветеринарный**

Изобретение (Патент № 2800019) относится к ветеринарной медицине, в частности, хирургическому инструментарию, применяемому в травматологии и ортопедии при вмешательствах на костной системе.

Костодержатель обеспечивает стабильную, временную фиксацию костных фрагментов с возможностью установки имплантов (винты и спицы для остеосинтеза), не ослабляя временной фиксации.

Технической задачей изобретения является создание костодержателя, обеспечивающего захват и удержание в репозиционном положении при помощи губок инструмента как одного, так и обоих костных отломков не только при продольной, спиральной или косой, но и при поперечной плоскости перелома.

Техническая задача решается, а технический результат достигается тем, что в известном костодержателе, состоящим из рабочей части, выполненной с губками, имеющими плавный изгиб и зубчики на вогнутой поверхности, рабочая часть выполнена с окончатými губками толщиной 3,0 мм, шириной не более 15,0 мм, одна из бранш дополнительно содержит винтовую кремальеру, имеющую два элемента – фиксатор, выполненный в виде гайки с ромбовидной накаткой, и спонгиозного стержня, имеющего винтовую нарезку на одну треть часть длины стержня, закрепленного с возможностью кругового перемещения на средней части одной бранши, а винтовая нарезка на другом конце стержня имеет стопорный ограничитель для фиксации гайки при максимальном разведении бранш инструмента, при этом на конце другой бранши выполнен прямоугольный изгиб с отверстием для свободного скольжения спонгиозного стержня, при этом на наружной изогнутой части выполнен вырез на одну треть толщины изогнутой части для фиксации гайки, имеющей соответствующий диаметру выреза выступ и образующий в паре замок, обеспечивающий антиротационную стабильность в работе, при этом на середине внутренней поверхности каждой из бранш установлен пружинный замок в виде пластины, направленный к центру, и образующий вместе с другой пластиной жесткий пружинящий элемент, а бранши по наружной поверхности имеют насечки.

Костодержатель иллюстрируется рисунками:

На рисунке 87 представлен костодержатель (общий вид), где:

1 – окончатые губки с плавным изгибом и зубчиками на их вогнутой поверхности, 2 – пружинный замок, 3 – насечки на рукоятке, 4 – спонгиозный стержень, 5 – резьба стержня, 6 – гайка с ромбовидной накаткой, 7 – стопорный ограничитель.

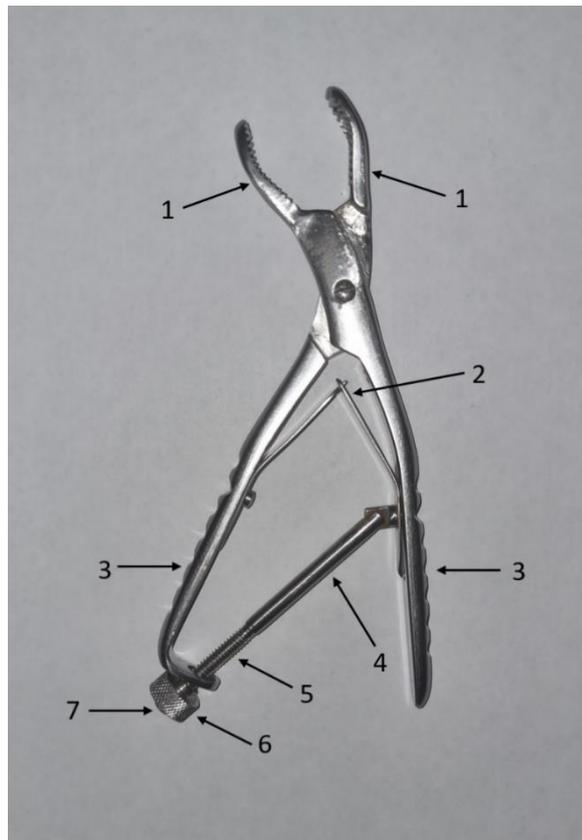


Рисунок 87 – Общий вид (фотография) костодержателя

На рисунке 88 представлена фотография применения костодержателя, где:

1 – фиксация репозиционного положения костных фрагментов при поперечном переломе.

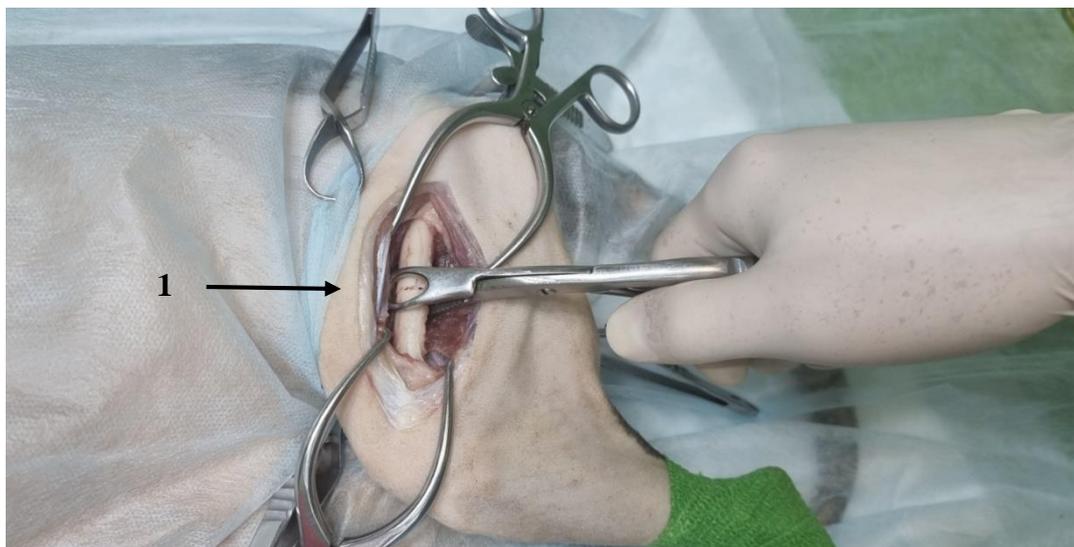


Рисунок 88 – Фиксация репозиционного положения костных фрагментов при поперечном переломе

На рисунке 89 представлена фотография использования костодержателя при остеосинтезе с точной репозицией костных фрагментов за счет фиксации окончатými губками, где:

1 – проведение остеоперфорции имплантом - спицей.

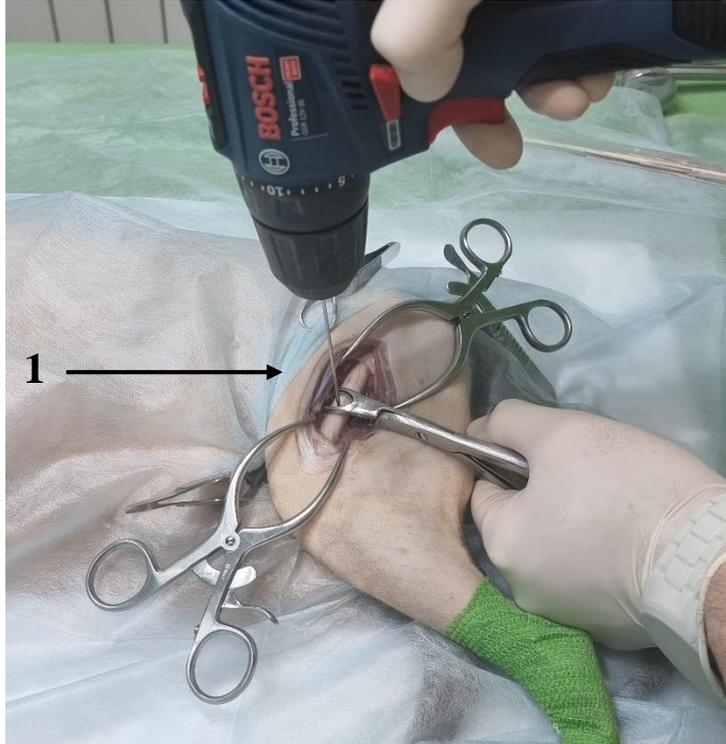


Рисунок 89 – Фиксация отломков за счет костодержателя с одновременным проведением остеоперфорции имплантом (спица)

На рисунке 90 представлена фотография применения костодержателя при смоделированном косом переломе.



Рисунок 90 – Фиксация смоделированного косого перелома бедренной кости (муляж кости)

На рисунке 91 представлена фотография применения костодержателя при смоделированном продольном переломе.



Рисунок 91 – Фиксация смоделированного продольного перелома бедренной кости (муляж кости)

Костодержатель характеризуется тем, что он снабжен двумя окончатými изогнутыми губками с зубчиками на внутренней поверхности. Длина рабочих губок 30,0 мм, ширина в самой широкой части 15,0 мм, толщина 3,0 мм, раскрытие губок 25,0 мм. Длина костодержателя для животных 185 мм, ширина рукояток 10,0 мм, толщина рукояток 5,0 мм. Длина винтообразной кремальеры 80,0 мм, диаметр 6,0 мм, диаметр гайки кремальеры 7,0 мм. Насечки на ручках обеспечивают отсутствие скольжения во время проведения хирургического вмешательства с возможностью создания усиленного воздействия на инструмент хирургом.

Изобретение обеспечивает возможность атравматично произвести репозицию костных отломков не только при продольном, спиральном или косом, но и при поперечном видах перелома за счет дозированной и постепенной нагрузки с помощью винтообразной кремальеры.

Костодержатель используют следующим образом. Производится оперативный доступ в необходимой зоне операции согласно стандартной методике с последующей репозицией костных фрагментов. Костодержатель фиксируется в руке за рукоятки с накаткой. Производится наложение предложенного костодержателя в зону перелома. Благодаря рабочим губкам с зубчиками, имеющими форму полумесяца, а также винтообразной кремальере,

обеспечивающее постепенную и дозированную нагрузку и прочность захвата костных отломков, а наличие окошек позволяет провести остеоперфорацию в зоне перелома с возможностью визуального контроля. Удобство применения инструмента, характеризующиеся оптимальными манипуляционными факторами при репозиции, позволяет выполнять остеосинтез атравматично, снижая затраты времени на манипуляцию. При этом рабочие части не перекрывают операционную зону, что характеризует минимизирование ятрогенного повреждения тканей организма животного.

### **Хирургический распатор для животных**

Изобретение (Патент № 2784814) относится к ветеринарной медицине, в частности, хирургическому инструментарию, применяемому в травматологии, ортопедии, мягкотканой и зубочелюстной хирургии при вмешательствах на костях, суставах и зубочелюстной системе.

Распатор обеспечивает изолирование надкостницы, хрящевых и фиброзных тканей от костной структуры и зубов, отделение и отведение сухожильно-связочного аппарата, а также мягкотканых структур, нервов, сосудов, слизистой, имеется возможность использовать распатор как манипулятор.

Технической задачей изобретения является создание универсального хирургического распатора, обеспечивающего полноценную визуализацию, снижение физических усилий на инструмент и атравматизацию в оперируемой области (суставная поверхность, сухожильно-связочный аппарат, зубочелюстная система, соединения костей с окружающими мягкими тканями, сосудистые и нервные пучки) с достижением максимальной результативности хирургического вмешательства, как для мелких непродуктивных, так и для сельскохозяйственных животных.

Техническая задача решается, а технический результат достигается тем, что известный распатор, содержащий рабочую часть, выполненную толщиной не более 1,5 мм и вогнутой во фронтальной и сагиттальной плоскостях и торцевой режущей кромкой, заточенной по выпуклой поверхности, отличается тем, что

дополнительно содержит вторую рабочую часть, закрепленную на противоположном конце рукоятки, причём первая рабочая часть имеет ширину 4,5 – 6,0 мм, длиной 25,0 – 40,0 мм, и обладает заточкой  $20-25^{\circ}$ , а вторая рабочая часть выполнена толщиной не более 1,5 мм, представлена плоско-выгнутым клином в проксимальной части, имеющую ширину 3,0 – 4,5 мм, в самой дистальной части 0,9 – 1,5 мм с тупоконечной заточкой и длиной 18,0 – 25,0 мм, а рукоятка выполнена с выемкой под палец и накаткой.

Заявленное устройство иллюстрируется рисунками.

На рисунке 92 представлена общий вид (фотография) хирургического распатора, где:

1 – первая рабочая часть, обладающей вогнуто-выпуклой фронтальной и сагиттальной плоскостями и торцевой режущей кромкой по выпуклой и вогнутой поверхностям, 2 – выемка на рукоятке, 3 – накатка на рукоятке, 4 – вторая рабочая часть, представленная плоско-выгнутым клином с тупоконечной заточкой.

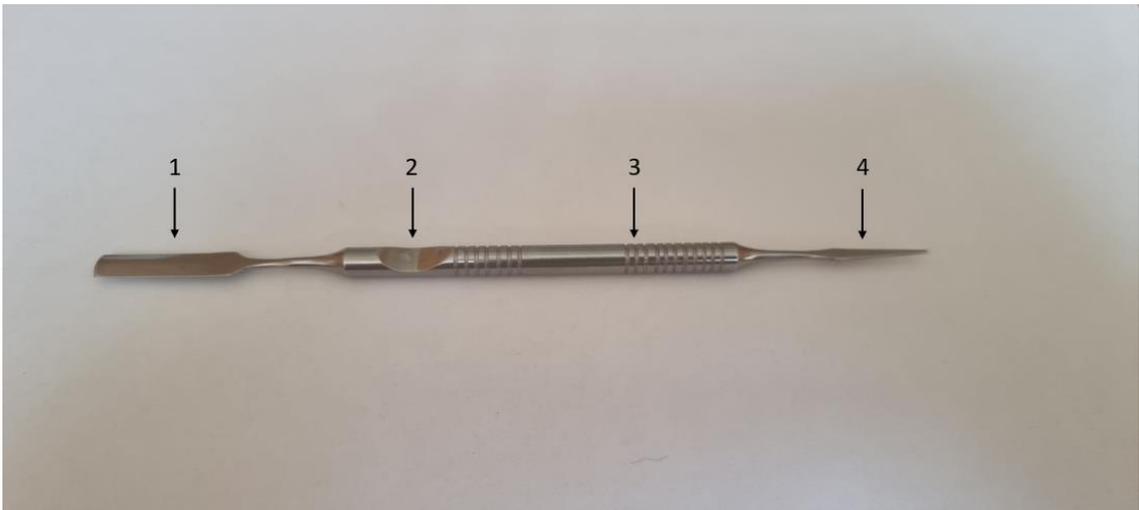


Рисунок 92 – Распатор

На рисунке. 93 представлена фотография применения распатора (первой рабочей части) при остеосинтезе, скелетировании мягких тканей от кости.



Рисунок 93 – Скелетирование мягких тканей от кости распатором (первая рабочая часть)

На рисунке 94 представлена фотография применения распатора (второй рабочей части) при мягкотканой хирургии, препарирование и сдвигание сухожильно-связочного аппарата запястья животного.



Рисунок 94 – Препарирование и сдвигание сухожильно-связочного аппарата запястья животного распатором (второй рабочей части)

Хирургический распатор характеризуется тем, что снабжен двумя рабочими частями и рукояткой между ними с выемкой под палец и накаткой. Накатка и

выемка на ручке обеспечивают отсутствие скольжения во время проведения хирургического вмешательства с возможностью создания усиленного воздействия на инструмент хирургом.

Первая рабочая часть выполнена толщиной 1,5 мм, шириной 6,0 мм, длиной 30,0 мм, обладающей вогнуто-выпуклой фронтальной и сагиттальной плоскостями и торцевой режущей кромкой по выпуклой и вогнутой поверхностях с заточкой 20-25°.

Вторая рабочая часть, выполненная толщиной 1,5 мм, представлена плоско выгнутым клином в проксимальной части и имеет ширину 3,0 мм, а в самой дистальной части 1,0 мм с тупоконечной заточкой. Длина хирургического распатора для животных 160 мм, диаметр рукоятки 6 мм, длина первой рабочей части 30 мм, ширина 6 мм (вогнуто-выпуклая по фронтальной и сагиттальной плоскостям), толщина 1,5 мм. Длина второй рабочей части 20 мм, ширина в проксимальной части 3,0 мм, а в дистальной тупо заканчивающейся части 1,0 мм, а толщина 1,5 мм.

Изобретение обеспечивает возможность атравматично произвести ревизию, препарирование и сдвигание мягких тканей аккуратными ротационно-боковыми, поступательными и прямолинейными движениями.

Распатор используют следующим образом. Производится оперативный доступ в необходимой зоне операции. Распатор фиксируется в руке за рукоятку с накаткой и выемкой. В связи с универсальностью и многофункциональными возможностями рабочая часть избирается исходя из анатомических структур оперируемой области.

Первая рабочая часть с вогнуто-выпуклой плоскостями и торцевой режущей кромкой используется для скелетирования мягких тканей от костной структуры (фиброз, мягкотканые спайки, мышцы, надкостница, десна, слизистая, костные фрагменты, хрящ), совершая аккуратные поступательные и боковые движения поэтапно, под визуальным контролем.

Вторая рабочая часть используется для препарирования и отведения сухожильно-связочного аппарата, нервных пучков, нервов, сосудов, фасций благодаря прямолинейным и боковым движениям. При этом рабочие части не

перекрывают операционную зону в связи с малогабаритными размерами, что характеризует минимизирование ятрогенного повреждения тканей организма.

### **Костный ортопедический дистрактор для животных**

Изобретение (Патент № 2779002) относится к ветеринарной хирургии и предназначено для точечной репозиции в лечении переломов трубчатых костей, при патологическом смещении по длине и ширине проксимального и дистального фрагментов, как мелких непродуктивных, так и сельскохозяйственных животных.

Костный дистрактор ортопедический характеризуется тем, что он снабжен двумя держателями спицы, один из них вращающийся, а другой перемещающийся на винте с мелким шагом метрической резьбы за счет гайки винта. Мелкий шаг резьбы позволяет легче осуществить точную регулировку. И при этом в мелкой резьбе из-за меньшего угла наклона витков резьбы при перемещении гайки и держателя спицы по винту прилагается меньшее усилие, а также прочнее фиксация деталей на откручивание при вибрациях. На держателях имеются винты (барашки) для закрепления спиц в параллельном положении, также за счёт вращающегося держателя возможна фиксация одной спицы под углом. Винты (барашки) позволяет быстро, без вспомогательного инструмента закрепить спицу в дистракторе, экономя при этом время установки дистрактора и сокращении времени проведения операции.

Изобретение обеспечивает возможность измеримого, постепенного и контролируемого растяжения проксимального и дистального фрагмента кости, для последующего проведения остеосинтеза.

Технической задачей является создание устройства для дистракции и точечной репозиции в лечении переломов трубчатых костей, при патологическом смещении по длине и ширине, проксимального и дистального фрагментов, как мелких непродуктивных, так и сельскохозяйственных животных.

Технический результат заключается в создании малотравматичного устройства, обеспечивающего возможность дозированного, измеримого, постепенного и контролируемого растяжения проксимального и дистального

фрагмента кости на необходимое расстояние в заданном направлении с созданием значительной физической нагрузки.

Технический результат достигается в костном ортопедическом дистракторе для животных, характеризующемся тем, что он снабжен двумя держателями спицы, один из них вращающийся, а другой перемещающийся на винте, с мелким шагом метрической резьбы, за счет гайки винта. На держателях имеются винты (барашки) для закрепления спиц в параллельном положении, также за счёт вращающегося держателя возможна фиксация одной спицы под углом.

Ортопедический дистрактор иллюстрируется рисунками. На рисунке 95 представлена схема костного ортопедического дистрактора (вид сбоку и сверху с механизмами вращения и движения составных частей), где:

1 - винт, 2 – гайка винта, 3 – держатель спицы (вращающийся вдоль своей оси), 4 – держатель спицы (перемещающийся слева на право), 5 – контрящий элемент, гайка (контргайка), 6 – винт (барашковый), 7 – отверстие под спицы.

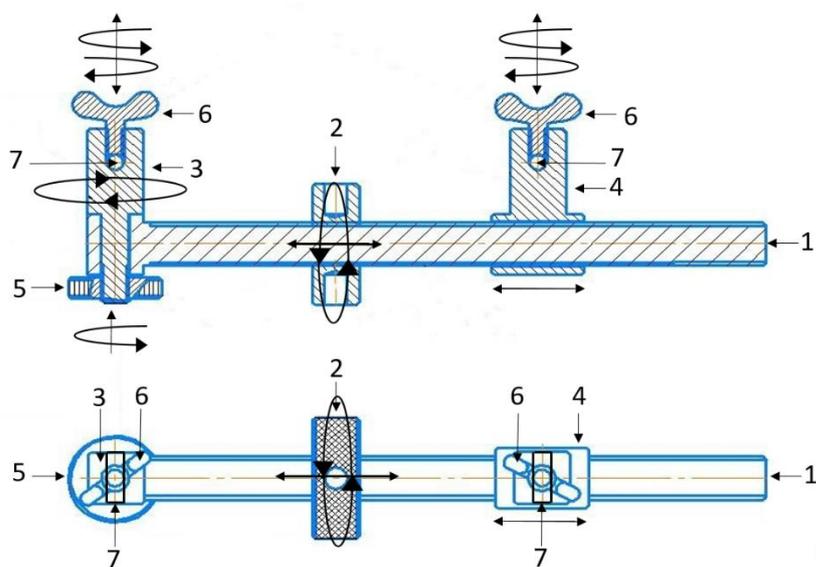


Рисунок 95 – Схема костного ортопедического дистрактора (вид сбоку и сверху с механизмами вращения и движения составных частей)

На рисунке 96 представлен костный ортопедический дистрактор в момент размещения дистрактора на дистальном и проксимальном фрагментах кости (параллельное расположение спиц).

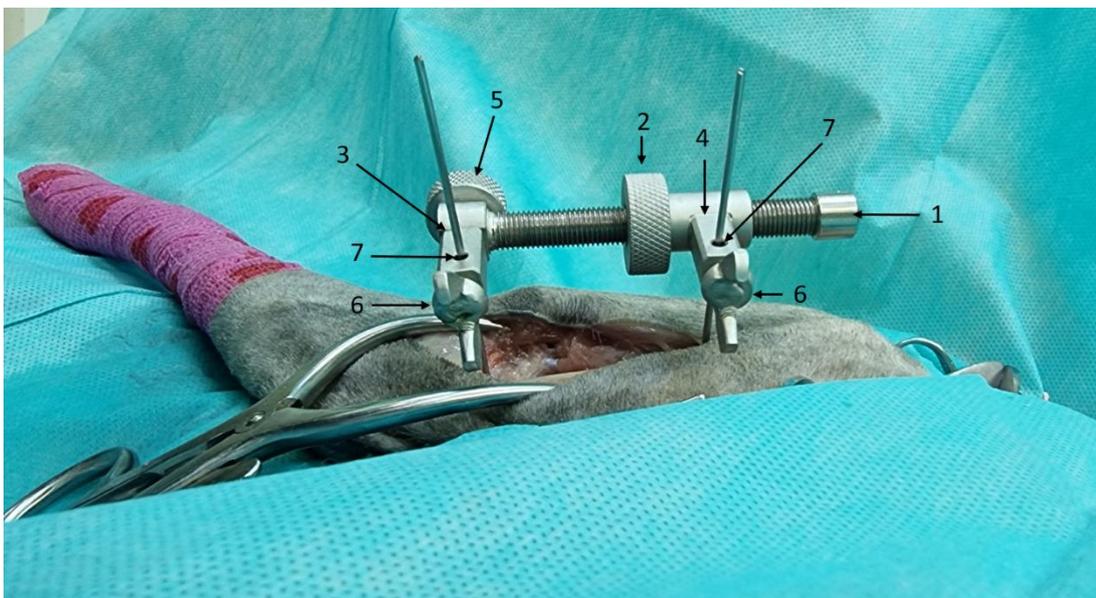


Рисунок 96 – Костный ортопедический дистрактор в момент размещения дистрактора на дистальном и проксимальном фрагментах кости (параллельное расположение спиц)

На рисунке 97 представлен костный ортопедический дистрактор в момент размещения дистрактора на дистальном и проксимальном фрагментах кости (расположение одной спицы под углом).

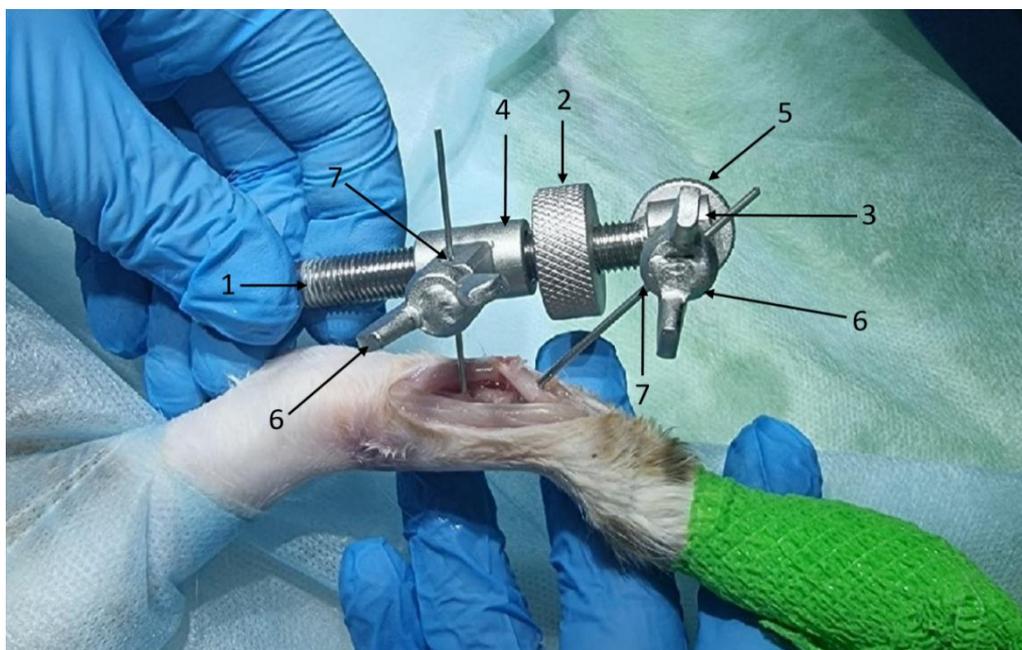


Рисунок 97 – Костный ортопедический дистрактор в момент размещения дистрактора на дистальном и проксимальном фрагментах кости (расположение одной спицы под углом)

Дистрактор содержит горизонтальный винт 1 с мелким шагом метрической резьбы по всей длине винта. На одном из концов винта имеется держатель спицы 3, вращающийся вдоль своей оси ( $360^{\circ}$ ), фиксирующийся с помощью контргайки 5

вращательным движением по часовой стрелке. С помощью вращающегося держателя возможно придание угловой и параллельной фиксации спицы по отношению к другой спице. Спицы крепятся в отверстиях 7 держателей 3, 4 с помощью винтов (барашковые) 6. При вращательном движении по часовой стрелке винт 6 фиксирует спицу в держателе, при вращательном движении против часовой стрелки винт 6 отпускает спицу. Другой держатель спицы 4, перемещающийся вдоль винта 1, имеет строго прямолинейное движение, обеспеченное с помощью плавающей гайки винта 2 вращательным движением по часовой и против часовой стрелки, которая обеспечивает дозированное, измеримое, постепенное и контролируемое растяжении проксимального и дистального фрагмента кости.

Костный ортопедический дистрактор работает следующим образом. После выполнения нейролептоаналгезии, согласно классификации АО/VET и хирургическим доступам к костям и суставам, устройство фиксируется винтами 6, без вспомогательных инструментов, на одну спицу в проксимальном и дистальном участках кости, смещенные по длине и ширине. Обязательное условие – прохождение спиц через два кортикала. При этом вращающийся и не вращающийся держатели спицы 3, 4 максимально приближены друг к другу.

После стабилизации устройства приступают к постепенному и контролируемому растяжению проксимального и дистального фрагментов кости за счет вращения, по часовой стрелке, гайки винта 2 по винту 1 с мелким шагом резьбы и меньшим углом наклона витков. Это способствует приложению меньшего усилия, а также жесткой фиксации деталей на откручивание при вибрациях. Длина винта 1 устройства предусмотрена для оптимального разведения фрагментов кости для полного сопоставления. В результате постепенной дистракции фрагментов кости и декомпрессии мышц возможна точечная репозиция отломков кости и проведение остеосинтеза. После проведения необходимых манипуляций проводят декомпрессию аппарата, проворачивая гайку винта 2 в обратном направлении, а также снятие устройства и спиц.

Анализируя вышеизложенное следует отметить достоинства разработанного травматологического инструментария.

Костодержатель (Патент № 2800019) имеет существенные преимущества при проведении остеосинтеза:

- ширина рабочей части составляет 15,0 мм, следовательно, более широкое распределение нагрузки на поверхность костных фрагментов;
- отсутствие ротационной подвижности костных фрагментов благодаря вогнутости и наличию зубчиков медиальной поверхности рабочих губок;
- наличие окон на рабочих поверхностях губок дает возможность производить остеоперфорацию имплантами (спицы, остеофиксаторы, сверла), не утрачивая репозиционного положения костных фрагментов;
- обеспечение основного правила строительной механики: наличие окон на рабочих поверхностях губок обеспечивает наличие синергии – максимальной прочности костодержателя с наименьшей затратой материала;
- наличие винтовой кремальеры обеспечивает возможность дозированной, измеримой, постепенной и контролируемой нагрузки на костные фрагменты;
- наличие насечек на рукоятках костодержателя обеспечивает отсутствие скольжения во время проведения хирургического вмешательства с возможностью создания усиленного воздействия на инструмент хирургом.

Хирургический распатор для животных (Патент № 2784814) имеет существенные преимущества:

- увеличивает визуализацию оперируемой области благодаря малогабаритным размерам, что снижает вероятность ятрогенного фактора;
- обеспечивает проведение большого ряда манипуляций для сопоставления, отведения, препарирования тканей из-за наличия нескольких рабочих частей с разными формами.

Преимуществом костного ортопедического дистрактора для животных (Патент № 2779002) является осуществление надежной, малотравматичной дистракции проксимального и дистального фрагмента кости при смещении по ширине и длине. При этом обеспечивается достаточна дозированная нагрузка в нужном направлении и не происходит травматизация окружающих тканей.

### 3.9. Нейромышечная реабилитация мелких непродуктивных животных

Оказывая травматологическую помощь пациентам с нарушениями трубчатых костей (предплечье, плечо, бедро, голень) с различными сегментами (верхняя, средняя, нижняя треть) и типами переломов (поперечный, косой, винтообразный, оскольчатый) мы столкнулись с необходимостью комплексного подхода в восстановлении опорно-двигательного аппарата, сочетающего в себе правильную тактику хирургического лечения и постоперационную реабилитацию, улучшающего качество жизни животных.

Постоперационная реабилитация должна включать стимуляцию двигательных волокон, вызывающих сокращение и расслабление мышечного каркаса для повышения периферического кровообращения, контроль острого или хронического болевого синдрома, а также поддержку мышечного тонуса, предупреждая развитие атрофии.

Постоперационная реабилитация способствует ускорению восстановления утраченного объема мышечного каркаса, понижению болевого синдрома, повышению эластичности мышечной системы и сухожильно-связочного аппарата, что в свою очередь положительно сказывается на васкуляризацию и электропроводимость тканей.

Одним из методов количественного исследования состояния мышечного каркаса является миотонометрия с применением динамического миотонометра для неинвазивной пальпации мышечной ткани. С помощью данного инструмента осуществляется измерение глубины просадки металлического стрежня в изучаемой мышечной структуре. Принцип работы миотонометра заключается в том, что при снижении плотности ткани увеличивается глубина погружения. Тонус мышечной ткани регистрировался по шкале динамического инструмента в абсолютных величинах –кг/см<sup>2</sup>.

В качестве референса мы использовали результаты тонуса четырех мышц, определённые у 10 физиологически здоровых собак (*m. triceps brachii*, *caput laterale*; *m. extensor digitalis communis*; *m. biceps femoris*; *m. tibialis cranialis*) (Таблица 44).

Миотонометрия производилась в состоянии покоя и максимального напряжения, после 5-7 минутной пробежки на электрической беговой дорожке для собак Vetbot-253.2 на скорости 5 км/ч, в горизонтальном положении.

Таблица 44 – Тонус мышц физиологически здоровых собак в покое и напряжении (n=10)

Исследуемая мышца	Состояние покоя		Состояние напряжения	
	Лежачее положение			
	Справа	Слева	Справа	Слева
m. triceps brachii	0,53±0,13	0,54±0,16	1,69±0,23	1,72±0,27
m. extensor digitorum communis	0,47±0,12	0,46±0,13	1,41±0,29	1,39±0,31
m. biceps femoris	0,51±0,15	0,52±0,15	1,73±0,25	1,78±0,29
m. tibialis cranialis	0,46±0,14	0,44±0,16	1,37±0,19	1,33±0,25

Также в процессе оказания травматологической помощи нами были определены три степени атрофии, ограничения движения конечностей в плоскостях и наличия болевого синдрома у животных (Таблица 45).

Таблица 45 – Степень атрофии, ограничения движения конечностей в плоскостях и наличия болевого синдрома у животных

Степень	Клиническое проявление
Слабая	Визуально не определяема, пальпаторно ощутимая атрофия (до 10%) с минимальным ограничением в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации (до 10%) и болевого синдрома (без вокализации)
Средняя	Визуально и пальпаторно ощутимая атрофия (до 25%) с ограничениями в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации (до 25%) и болевого синдрома (возможна вокализация при движении)
Тяжелая	Визуально и пальпаторно ощутимая атрофия (до 40%) с ограничениями в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации (до 40%) и выраженного болевого синдрома (вокализация)

Также нами проведена миотонометрия животных с разной степенью атрофии, ограничения движения конечностей в плоскостях и наличия болевого синдрома у животных (Таблица 46).

Согласно развитию степени понижения мышечного тонуса, ограничения движения конечностей и усиления болевого синдрома, препятствующие процессу физиологического восстановления, нами разработан способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных (Патент № 2820160).

Таблица 46 – Тонус мышц собак с разной степенью атрофии, ограничения движения конечностей в плоскостях и наличия болевого синдрома

Исследуемая мышца	Слабая степень (до 10%); (n=10)	Средняя степень (до 25%); (n=10)	Тяжелая степень (до 40%); (n=10)
<i>m. triceps brachii</i>	0,47±0,06	0,39±0,05	0,31±0,04
<i>m. extensor digitalis communis</i>	0,42±0,04	0,35±0,04	0,28±0,03
<i>m. biceps femoris</i>	0,46±0,05	0,38±0,04	0,31±0,03
<i>m. tibialis cranialis</i>	0,41±0,05	0,35±0,04	0,28±0,04

Техническая задача решается тем, что нейромышечная реабилитация осуществляется с помощью низкочастотного импульсного переменного тока с диапазоном частот электрических импульсов — 1 - 1000 Гц в качестве терапии в постоперационном периоде, как ортопедических, так и неврологических заболеваний у мелких непродуктивных животных.

Технический результат заявленного изобретения достигается последовательным воздействием низкочастотным импульсным переменным током, с диапазоном частот от 1 до 1000 Гц, на мышечную структуру интересующей конечности и области. Способ осуществляется следующим образом, с использованием прибора для электростимуляции МиоМед 3 в 1 («Шеньджен Хэ Чи Кан Технолоджи Ко., Лтд», Китай). Стоит отметить, правильное расположение электродов крайне важно для достижения необходимого результата лечения.

Для локального воздействия электроды или один электрод располагают по границам болезненной области или в области самой болезненной точки, причем доза, продолжительность, длительность и кратность подбирается индивидуально.

Для сегментарного воздействия электроды располагают слева и справа от позвоночного столба вблизи нервов областей мишени, причем доза, продолжительность, длительность и кратность подбирается индивидуально.

Для воздействия на периферические нервы электроды можно размещать по ходу нервных путей, при условии, что они располагаются близко к поверхности кожи, причем доза, продолжительность, длительность и кратность подбирается индивидуально, в соответствии с таблицей 47.

Таблица 47 – Моторный ответ на электростимуляцию со стороны нормально иннервируемой мышцы в зависимости от частоты импульсных токов

	Частота	Реакция	Итог
Пониженная частота	Единичный импульс	Одиночное сокращение	Тетанические сокращения увеличивают мышечную силу
	Единичный импульс <10 Гц = 10 Гц	Множественное сокращение  Мышечные сокращения длятся дольше, чем длительность стимула	
	20-80 Гц  >100 Гц	Повышают мышечный тонус  В данном диапазоне наступает быстрая мышечная утомляемость	Миокимия используется для снижения мышечного тонуса
Средняя частота	1-100 кГц	На данных частотах стимуляция нервов невозможна	Непосредственная стимуляция миоцитов
	1000 Гц	Широко используется для увеличения мышечной силы	

Для воздействия на мышечную структуру один электрод помещают на область двигательной точки мышцы-мишени (в середине мышечного брюшка), второй электрод – в области прикрепления мышцы, причем доза, продолжительность, длительность и кратность подбирается индивидуально согласно степени атрофии и болевого синдрома.

Нами установлено (Таблица 48), что согласно слабой степени атрофии, ограничения в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации и наличия минимального болевого синдрома необходима нейростимуляция одиночными импульсами по 4-8 Гц с продолжительностью 0,3 мс (микросекунды) на протяжении 5 минут от 3 до 5 раз в течении недели, что доводит мышечный тонус до физиологического уровня.

При средней степени атрофии, ограничения в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации и наличия умеренного болевого синдрома необходима нейростимуляция одиночными импульсами по 30-50 Гц с продолжительностью 0,5 мс (микросекунды) на протяжении 10 минут 1-2 раза в неделю, что приводит к восстановлению мышечного тонуса и уменьшению болевого синдрома до слабой степени.

При тяжелой степени атрофии, ограничения в флексии, экстензии, аддукции, абдукции, ротации, супинации и наличия существенного болевого синдрома

необходима нейростимуляция одиночными импульсами по 1,5-3,0 Гц с продолжительностью 0,1 мс (микросекунды) до 5 минут 1 раз неделю, что способствует переходу к средней степени атрофии, что дает возможность постепенного увеличения частоты проведения процедуры без усиления болевого синдрома.

Таблица 48 – Тонус мышц собак с разной степенью атрофии, ограничения движения конечностей и наличия болевого синдрома после проведения курса нейромышечной реабилитации

Исследуемая мышца	Одиночные импульсы по 4-8 Гц по 0,3 мс (микросекунды) на протяжении 5 минут от 3 до 5 раз в неделю при слабой степени (до 10%); (n=10)	Одиночные импульсы по 30-50 Гц по 0,5 мс (микросекунды) на протяжении 10 минут 1-2 раза в неделю при средней степени (до 25%); (n=10)	Одиночные импульсы по 1,5-30 Гц по 0,1 мс (микросекунды) до 5 минут 1 раз неделю при тяжелой степени (до 40%); (n=10)
m. triceps brachii	0,52±0,05	0,46±0,05	0,38±0,04
m. extensor digitalis communis	0,46±0,05	0,41±0,06	0,34±0,05
m. biceps femoris	0,50±0,04	0,43±0,04	0,37±0,03
m. tibialis cranialis	0,45±0,06	0,39±0,06	0,34±0,05

Стоит отметить определенные клинические признаки при проведении данного способа реабилитации. При низкой дозе, чуть ниже порога чувствительности, необходимо постепенно увеличивать интенсивность стимуляции до момента проявления реакции со стороны животного, после чего немного снизить интенсивность воздействия.

При средней дозе определяется тремор мышечной ткани. Воздействие не должно создавать дискомфорт. Многие животные расслабляются и закрывают глаза, некоторые засыпают во время процедуры.

При высокой дозе наблюдается явное беспокойство животного, что не допустимо и требует снижения воздействия импульсным током.

Очень короткие импульсы в низкочастотном диапазоне продуцируют мышечные сокращения такой интенсивности, которые воспринимаются как приятное воздействие.

Данный способ нейромышечной реабилитации нашел свое применение в практическом ветеринарном здравоохранении ветеринарной клиники DoctorVet.

Анализируя вышеизложенное, следует отметить, что нейромышечная реабилитация осуществляется с помощью низкочастотного импульсного переменного тока с диапазоном частот электрических импульсов — 1 - 1000 Гц. Частота импульса, длительность, продолжительность и кратность воздействия определяется в соответствии с результатами двигательной реакции, степени атрофии и болевого синдрома (Д.А. Артемьев, 2024).

#### IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди патологий травматологического и ортопедического профиля встречаются: переломы костей, формирование ложного сустава, артроз, остеохондроз, остеопороз, остеолиты костей, деформация костной структуры, острые и хронические инфекции кости, контрактура суставов, приводящие к дегенеративно-дистрофическим нарушениям и как следствие инвалидизации (Ф.В. Шакирова, 2011; А.В. Смирнов, 2014; Д.С. Ульянов, 2016).

При достаточном многообразии этиопатогенетических механизмов возникновения патологических процессов в костной ткани основные составляющие патогенеза преимущественно универсальны. В связи с этим возможно применять достаточно схожую комбинацию патогенетической терапии и хирургии при поражении костной структуры, базой которой могут служить остеопластические биокомпозиционные материалы, а также импланты с остеопластическим биокомпозиционным покрытием (Н.А. Башкатова, 2000; Г.Н. Берченко, 2001; Г.Н. Берченко, 2009; P. Hernigou, 2012).

К наиболее перспективным композитам, отвечающим требованиям современной остеологии, можно отнести синергию гидроксиапатита, метилурацила, амоксициллина и альгинат натрия, а для покрытий - гидроксиапатит, метилурацил, амоксициллин и полилактид, поскольку они обладают интеграционным, остеоиндуктивным, остеокондуктивным и антибактериальным потенциалом (L. Levitt, 1988; C. Myeroff, 2011; G.R. Ragetly, 2011; Н.А. Кононович, 2018).

Гидроксиапатит (ГА) – минеральная составляющая кости, используемая в хирургии и травматологии как наполнитель, заменяющий части утраченной кости и как покрытие имплантов, способствующие нарастанию новой кости (L. Levitt, 1988; C. Myeroff, 2011; G.R. Ragetly, 2011; Н.А. Кононович, 2018).

Метилурацил (МУ) – соединение, полученное из мочевины и ацетоуксусного эфира через  $\beta$ -уреидкротоновый эфир. МУ был предложен в качестве лекарственного средства. На сегодняшний день достоверно продемонстрированы

следующие позитивные влияния МУ на организм человека и экспериментальных животных: анаболическое действие; стимуляция регенераторных процессов в органах и тканях, проявляющийся на разных уровнях организации живой материи – на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном; способность стимулировать лейко- и эритропоэз; стимуляция механизмов иммунной защиты; противовоспалительная активность; стимуляция процессов фагоцитоза; болеутоляющее действие, которое было описано В.И. Русаковым (В.И. Русаков, 1970; 1971; 1976; 1979; 1981); адаптогенное действие; усиление действия антибиотиков (Т.А. Белоусова, 2009).

Альгинат представляет собой полианионный полисахарид, нетоксичный, биосовместимый, высоко гидрофильный, обычно используемый в качестве стабилизатора в фармацевтической и биотехнологической промышленности. В медицинской практике известно положительное действие солей альгиновой кислоты как местных тканевых стимуляторов развития грануляционной ткани, процессов регенерации и эпителизации. Также применение альгинатных материалов нашло себя в качестве вспомогательных химико-фармацевтических средств, для производства различных лекарственных форм медицинских препаратов. Альгинатные системы обладают способностью адсорбировать воду в большом количестве, а также способностью к структурированию жидких растворов (И.В. Гусев, 2015).

Амоксициллин представляет собой аминобензиловый пенициллин, полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий бактерицидным действием в результате ингибирования синтеза бактериальной клеточной стенки (А.Н. Сизенцов, 2012).

Полилактид представляет собой биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. В медицине используется для производства хирургических нитей и штифтов, а также в системах доставки лекарств (Н.В. Дедух, 2019).

Хлороформ представляет собой органическое химическое соединение с формулой  $\text{CHCl}_3$ , используется в качестве растворителя в фармакологической промышленности (О.М. Маркова, 2015).

На их основе разработан ряд материалов, обладающих остеоиндуктивными, остеокондуктивными, остеопластическими, антибактериальными, биоинтеграционными и регенераторными свойствами:

1. 1,5% биокомпозиционный остеопластический материал. В качестве активноедействующего вещества данный биокомпозит содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин – 0,05 г, альгината натрия – 0,75 г и растворитель вода до 50,0 мл.

2. 2% биокомпозиционный остеопластический материал. В качестве активноедействующего вещества данный биокомпозит содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин – 0,05 г, альгината натрия – 1,0 г и растворитель вода до 50,0 мл.

3. 3,5% остеопластическое биокомпозиционное покрытие имплантов. В качестве активноедействующего вещества данное покрытие содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин – 0,05 г, полилактид – 3,5 г.

4. 5% остеопластическое биокомпозиционное покрытие имплантов. В качестве активноедействующего вещества данное покрытие содержит гидроксиапатит – 1,0 г, метилурацил – 1,0 г, амоксициллин – 0,05 г, полилактид – 5,0 г.

При изучении общетоксических свойств разработанных материалов установлено, что при пероральном введении белым инбредным мышам среднесмертельная доза для 1,5% биокомпозиционного материала составила  $3755,56 \pm 159,44$  мг/кг; для 2,0% биокомпозиционного материала составила  $3551,80 \pm 129,46$  мг/кг; для 3,5% остеопластического биокомпозиционного покрытия составила  $3862,56 \pm 404,27$  мг/кг; для 5,0% остеопластического биокомпозиционного покрытия составила  $3657,07 \pm 159,43$  мг/кг.

Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) данные материалы относятся к 3 классу опасности – вещества «умеренно опасные» с учётом ЛД50. Согласно стандарта ГОСТ ISO 10993- 10—2011 разработанные биоконпозиты и покрытия обладают несущественной степенью ответной реакции кожных покровов, а также слабым эффектом раздражающего воздействия на слизистую оболочку у лабораторных животных. Согласно стандарта ГОСТ ISO 10993–10—2011 разработанные биоконпозиты и покрытия не обладают аллергизирующим действием.

Согласно МУК 4.2.1890—04 разработанный биоконпозиционный материал и покрытие для имплантов обладают наиболее высокой чувствительностью (>0,25 мкг/мл) для: *Staphylococcus arlettae*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Streptococcus ovis*, *Staphylococcus chromogenes*, *Corynebacterium stationis*, *Staphylococcus sciuri*, *Corynebacterium callunae*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerococcus viridians*, *Corynebacterium glutamicum*. Высокая чувствительность к: *Staphylococcus gallinarum* (0,5 мкг/мл); *E. coli* (1 мкг/мл); *Proteus mirabilis* (2 мкг/мл); *Bacillus pumilus* (4 мкг/мл), средняя чувствительность для *Enterococcus hirae* (8 мкг/мл) и *Proteus vulgaris* (16 мкг/мл). Наименьшая чувствительность проявляется для *Wohlfahrtiimonas chitiniclastica*, *Acinetobacter indicus*, *Pseudomonas proteolytica*, *Klebsiella pneumoniae* (>64 мкг/мл), что коррелирует с мнением М.Н. Зубкова (2007).

При изучении специфической остеорепаративной активности разработанного остеопластического биоконпозиционного материала и покрытия для имплантов на целевых животных (*in vivo*) установлено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций на гематологическом уровне, при этом определяется отсутствие грануляционных составляющих, костных спаек, пониженной костной плотности, остеопорозных участков, что характеризует завершённый процесс репаративного остеогенеза на рентгенологическом и гистологическом уровнях и совпадает с мнением Т.Н. Во (2012) и Д.А. Коробейникова (2019).

Применение разработанного остеопластического биокомпозиционного материала и покрытия на целевых животных (собаки) способствует раннему повышению и стабилизации цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  ИЛ-6 ФНО- $\alpha$  VEGF), при этом сокращается время между пиковыми значениями цитокинов в опытных и контрольной группах (Рисунки 24-27 и 41-44), что совпадает с точкой зрения G.R. Ragetly (2011) и Н.А. Кононович (2018).

Доказано, что время консолидации экспериментальных переломов у целевых животных (собаки) сократилось на 20-22% в сравнении с контролем при применении разработанного остеопластического биокомпозиционного материала, а в случае с применением имплантов с разработанным остеопластическим биокомпозиционным покрытием сократилось на 25-27%. О специфической оптимизации репаративного остеогенеза гидроксиапатитных биокомпозитов указано в работах Н.В. Сахно (2012), Г.П. Тер-Асатурова (2012), Э.А. Надырова (2019).

Отличий между 1,5 и 2% остеопластическим биокомпозиционным материалом обнаружено не было, также, как и между 3,5 и 5% остеопластическим биокомпозиционным покрытием. В связи с этим, принято решение использовать 1,5% биокомпозит и импланты с 3,5% покрытием в клинической практике.

На основании вышеизложенного, нами принято решение о создании способа оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных (Патент № 2816808), а также способа прагматизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных (Патент № 2816809), которые апробированы в клинической практике на 434 пациентах ветеринарной клиники DoctorVet, где автор является ветеринарным врачом, травматологом, хирургом.

Все пациенты распределены по видовым, гендерным, возрастным показателям, а также виду перелома, его локализации и методу дальнейшего остеосинтеза.

Из них 225 животных, которым осуществлялось лечение с учетом использования наших разработок и установок, составили опытную группу.

Контрольная группа составляла 209 животных, получившим лечение традиционно зарекомендованными методами, без использования разработок.

Опытная группа животных характеризовалась тем, что в процессе хирургического лечения применяли 1,5% остеопластический биокомпозит при установке АВФ и импланты с 3,5% остеопластическим биокомпозиционным покрытием для комбинированного остеосинтеза, а также отдельно в интрамедуллярной фиксации отломков. Внеочаговый остеосинтез (АВФ) применялся у 112 животных, интрамедуллярная стабилизация с наложением АВФ – у 103 пациентов и только интрамедуллярная стабилизация применялась в 10 случаях. В контрольной группе внеочаговый остеосинтез (АВФ) применялся у 84 пациентов, интрамедуллярная стабилизация с наложением АВФ – у 113 пациентов, и только интрамедуллярный остеосинтез применялся в 12 случаях без использования биокомпозита и покрытия для имплантов.

Разработанный биокомпозиционный остеопластический материал (Патент № 2805654) ускоряет консолидацию диафизарных переломов, ложных суставов и несращения у пациентов:

- 2,0-5,9 месячного возраста на 23,5%;
- 6-18 месячного возраста на 21,6%;
- 1,5-4,9-летнего возраста на 21,4%;
- 5,0-9,5 – летнего возраста на 29,3%;
- 10-14,9-летнего возраста на 29,8%.

Разработанное остеопластическое биокомпозиционное покрытие для имплантов (Патент № 2817049) ускоряет консолидацию диафизарных переломов, замедленной консолидации, ложных суставов и несращения у пациентов:

- 2,0-5,9 месячного возраста на 20,4%;
- 6-18 месячного возраста на 22,2%;
- 1,5-4,9-летнего возраста на 21,7%;
- 5,0-9,5 – летнего возраста на 29,3%;
- 10-14,9-летнего возраста на 24,7%.

Нами разработан и создан травматологический инструментарий, обеспечивающий освобождение и мобилизацию отломков кости от склерозных и окружающих тканей; дистракцию и компрессию отломков кости; временной стабилизации и удержания костей при проведении остеосинтеза.

Нами разработан и создан способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных (Патент № 2820160) стимулирующий двигательные волокна, вызывающие сокращение и расслабление мышечного каркаса, тем самым, повышая периферическое кровообращение, дающий возможность контроля острого или хронического болевого синдрома, а также поддержку мышечного тонуса, предупреждая развитие атрофии.

## V.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно экспериментальным исследованиям, подтверждены биоинтеграционные, антибактериальные, остеокондуктивные, остеоиндуктивные и регенераторные свойства разработанного биокompозита и покрытия для имплантов.

Степень консолидации пациентов напрямую зависит от анатомо-механического результата хирургического лечения животных, однако, на ускорение данных процессов, помимо квалификации ветеринарного специалиста, травматологического инструментария и метода остеосинтеза, оказывают положительное действие разработанных нами остеопластических материалов.

Разработанные материалы не формируют острой и хронической воспалительной реакции как на макро-, так и на микроуровнях, что подтверждено клиническими, гематологическими, биохимическими, рентгенологическими, гистологическими и иммунологическими исследованиями.

Комплексным системным хирургическим лечением нарушений целостности трубчатых костей у животных является:

- применение во время остеосинтеза усовершенствованных травматологических инструментов (Патенты № 2800019, № 2784814, № 2779002);
- использование остеокондуктивных, остеоиндуктивных, антибактериальных, и биоинтеграционных материалов в зоне перелома (Патенты №2805654; №2817049; № 2816808; № 2816809);
- постоперационной нейромышечной реабилитацией (Патент № 2820160).

Полученные положительные результаты позволяют сформулировать нижеследующие положения и дать практические рекомендации ветеринарным специалистам касательно общей патологии, общей и частной хирургии, травматологии, ортопедии, болезней мелких непродуктивных животных.

1. Разработанный биокompозиционный остеопластический материал (Патент № 2805654) содержит в качестве активнодействующих веществ: гидроксипатит, метилурацил, амоксициллин; вспомогательное вещество –

альгинат кальция; растворитель – вода. Ускоряет консолидацию диафизарных переломов, ложных суставов и несращения у пациентов:

- 2,0-5,9 месячного возраста на 23,5%;
- 6-18 месячного возраста на 21,6%;
- 1,5-4,9-летнего возраста на 21,4%;
- 5,0-9,5 – летнего возраста на 29,3%;
- 10-14,9-летнего возраста на 29,8%.

2. Среднесмертельная доза (LD 50) 1,5% биокомпозиционного материала составляет  $3755,56 \pm 159,44$  мг/кг, что относит его к 3-му классу опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76. Индекс суммарного раздражения составляет  $0,414 \pm 0,06$ , что согласно стандарта ГОСТ ISO 10993 - 10—2011 обладает несущественной степенью ответной реакцией кожных покровов. Средний суммарный балл гиперемии конъюнктивы и роговицы равен  $4,3 \pm 0,54$ , отек век составляет  $1,8 \pm 1,23$ , выделение  $3,1 \pm 1,62$ , что определяет слабую степень раздражающего действия на слизистую оболочку разработанного биокомпозиционного материала, при этом не обладающим алергизирующим действием.

Минимальная подавляющая концентрация 1,5% биокомпозиционного материала для: *Staphylococcus arlettae*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Streptococcus ovis*, *Staphylococcus chromogenes*, *Corynebacterium stationis*, *Staphylococcus sciuri*, *Corynebacterium callunae*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerococcus viridians*, *Corynebacterium glutamicum* ( $>0,25$  мкг/мл). Высокая чувствительность к: *Staphylococcus gallinarum* (0,5 мкг/мл); *E. coli* (1 мкг/мл); *Proteus mirabilis* (2 мкг/мл); *Bacillus pumilus* (4 мкг/мл), средняя чувствительность для *Enterococcus hirae* (8 мкг/мл) и *Proteus vulgaris* (16 мкг/мл). Наименьшая чувствительность к для *Wohlfahrtiimonas chitiniclastica*, *Acinetobacter indicus*, *Pseudomonas proteolytica*, *Klebsiella pneumoniae* ( $>64$  мкг/мл).

3. Биокомпозиционный остеопластический материал не ингибирует гемо- и эритропоэз, так как уровень эритроцитов (RBC) у целевых животных опытной группы до эксперимента являлся  $5,72 \pm 0,5 \times 10^{12}/L$ , по завершению -  $5,67 \pm 0,3 \times 10^{12}/L$ , гемоглобин (HGB) до эксперимента составлял  $139,0 \pm 8,6$  g/l, на момент

окончания –  $134,0 \pm 5,6$  g/l, показатель гематокрита (HCT) до эксперимента составлял  $33,3 \pm 2,5\%$ , а по заверению –  $37,2 \pm 2,8\%$ . Биокomпозиционный остеопластический материал не угнетает гепатобилиарную и мочевыделительную функции, о чем свидетельствует активность АЛТ (на третьи  $41,9 \pm 4,0$  Е/л, на пятнадцатые  $46,3 \pm 3,9$  Е/л и на тридцатые сутки  $42,6 \pm 3,8$  Е/л), общего билирубина (на третьи  $6,6 \pm 0,6$  ммоль/л, на пятнадцатые  $6,5 \pm 0,4$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $6,6 \pm 0,5$  ммоль/л), креатинина (на третьи  $97,6 \pm 5,6$  ммоль/л, на пятнадцатые  $75,4 \pm 4,6$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $79,3 \pm 7,2$  ммоль/л), мочевины (на третьи  $9,3 \pm 0,7$  ммоль/л, на пятнадцатые  $8,2 \pm 0,8$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $8,2 \pm 0,5$  ммоль/л).

Рентгенологически, спустя 3,5 недели с момента начала эксперимента у целевых животных отмечается полное сращивание отломков с выраженными периостальными, эндостальными, интермедиарными и минимальными параоссальными реакциями, а спустя 5,0-5,5 недель диагностируется консолидация экспериментальных переломов.

Гистологически, спустя 5,0-5,5 недель определяется новообразованная костная ткань, представленная классическими остеонами с кровенаполненными каналами Гаверса и Фолькмана, концентрически расположенным матриксом со вставочными пластинками и остеоцитами.

4. Уровень цитокина (ФНО- $\alpha$ ) до оперативного вмешательства в опытной группе составлял  $0,87 \pm 0,07$  пкг/мл против  $0,79 \pm 0,06$  пкг/мл в контроле, к 7 суткам после остеосинтеза с использованием 1,5% биокomпозиционного материала регистрировали максимальное повышение на 19,4%, что составило  $1,13 \pm 0,09$  пкг/мл, к 14 суткам стабилизировался ( $1,11 \pm 0,08$  пкг/мл) и к 45 суткам пришел в норму ( $0,95 \pm 0,09$ ), что свидетельствует о повышении образования зрелых остеокластов, также увеличивающего численность остеокластических предшественников в костном мозге. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) до оперативного вмешательства в опытной группе составлял  $9,67 \pm 0,54$  пкг/мл против  $9,58 \pm 0,75$  пкг/мл в контроле, к 30 суткам зарегистрировано максимальное значение в 2,6 раза превышающее контрольное ( $83,82 \pm 7,1$  пкг/мл), характеризующее повышение васкуляризации и ангиогенез, увеличивающие

перфузию восстанавливаемых тканей. Интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ) перед оперативным вмешательством в опытной группе составлял  $1,08 \pm 0,08$  пкг/мл против  $1,06 \pm 0,11$  пкг/мл в контроле, к 30 суткам данный показатель на 23,3% превышал контрольное значение ( $2,15 \pm 0,17$  пкг/мл), свидетельствующий о повышении резорбционной способности созревших остеокластов и приводящего к своевременному регулируемому аутолизу оперируемой области, а к 60 суткам имел тенденцию к стабилизации ( $1,31 \pm 0,12$  пкг/мл). Интерлейкин 6 (ИЛ-6) перед оперативным вмешательством в опытной группе составлял  $0,57 \pm 0,05$  пкг/мл против  $0,51 \pm 0,04$  пкг/мл в контроле, к 3 суткам после остеосинтеза регистрировали максимальное повышение на 36,8%, что составило  $1,33 \pm 0,11$  пкг/мл и свидетельствует о максимальной точке воспалительной реакции и перехода к фазе регенерации мягких и твердых тканей, после данный показатель имел постепенную тенденцию к стабилизации и к окончанию опытного периода составлял  $0,75 \pm 0,05$  пкг/мл.

5. Разработанное остеопластическое биокomпозиционное покрытие для имплантов (Патент №2817049) содержит в качестве активнoдействующих веществ: гидроксипатит, метилурацил, амоксициллин; вспомогательное вещество - полилактид; растворитель – хлороформ. Ускоряет консолидацию диафизарных переломов, замедленной консолидации, ложных суставов и несращения у пациентов:

- 2,0-5,9 месячного возраста на 20,4%;
- 6-18 месячного возраста на 22,2%;
- 1,5-4,9-летнего возраста на 21,7%;
- 5,0-9,5 – летнего возраста на 29,3%;
- 10-14,9-летнего возраста на 24,7%.

6. Среднесмертельная доза (LD 50) 3,5% биокomпозиционного остеопластического покрытия для имплантов составляет  $3862,56 \pm 404,27$  мг/кг, что относит его к 3-му классу опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76. Индекс суммарного раздражения составляет  $0,388 \pm 0,1$ , что согласно стандарта ГОСТ ISO 10993 - 10—2011 обладает несущественной степенью ответной реакцией кожных

покровов. Средний суммарный балл гиперемии конъюнктивы и роговицы равен  $4,5 \pm 0,57$ , отек век составляет  $2,0 \pm 1,91$ , выделение  $2,9 \pm 2,04$ , что определяет слабую степень раздражающего действия на слизистую оболочку разработанного биокомпозиционного остеопластического покрытия для имплантов, при этом не обладающим алергизирующим действием.

Минимальная подавляющая концентрация 3,5% биокомпозиционного остеопластического покрытия для: *Staphylococcus arlettae*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Streptococcus ovis*, *Staphylococcus chromogenes*, *Corynebacterium stationis*, *Staphylococcus sciuri*, *Corynebacterium callunae*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerococcus viridians*, *Corynebacterium glutamicum* ( $>0,25$  мкг/мл). Высокая чувствительность к: *Staphylococcus gallinarum* (0,5 мкг/мл); *E. coli* (1 мкг/мл); *Proteus mirabilis* (2 мкг/мл); *Bacillus pumilus* (4 мкг/мл), средняя чувствительность для *Enterococcus hirae* (8 мкг/мл) и *Proteus vulgaris* (16 мкг/мл). Наименьшая чувствительность к для *Wohlfahrtiimonas chitiniclastica*, *Acinetobacter indicus*, *Pseudomonas proteolytica*, *Klebsiella pneumoniae* ( $>64$  мкг/мл).

7. Биокомпозиционное остеопластическое покрытие для имплантов не угнетает гемо- и эритропоз, так как уровень эритроцитов (RBC) у целевых животных опытной группы до эксперимента являлся  $5,41 \pm 0,4 \times 10^{12}/L$ , по завершению –  $5,69 \pm 0,4 \times 10^{12}/L$ , гемоглобин (HGB) до эксперимента составлял  $140,0 \pm 10,2$  г/л, на момент окончания –  $141,0 \pm 13,4$  г/л, показатель гематокрита (HCT) до эксперимента составлял  $32,8 \pm 3,1\%$ , а по заверению -  $38,3 \pm 2,4\%$ . Биокомпозиционное остеопластическое покрытие для имплантов не угнетает гепатобилиарную и мочевыделительную функции, о чем свидетельствует активность АЛТ (на третьи  $39,1 \pm 2,7$  Е/л, на пятнадцатые  $49,8 \pm 3,6$  Е/л и на тридцатые сутки  $56,3 \pm 4,6$  Е/л), общего билирубина (на третьи  $7,2 \pm 0,4$  ммоль/л, на пятнадцатые  $6,1 \pm 0,5$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $7,6 \pm 0,6$  ммоль/л), креатинина (на третьи  $96,2 \pm 9,2$  ммоль/л, на пятнадцатые  $79,2 \pm 7,6$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $76,2 \pm 5,6$  ммоль/л), мочевины (на третьи  $8,3 \pm 0,5$  ммоль/л, на пятнадцатые  $8,3 \pm 0,7$  ммоль/л и на тридцатые сутки  $7,9 \pm 0,6$  ммоль/л).

Рентгенологически, спустя 3,0 недели с момента начала эксперимента у целевых животных отмечается полное сращивание отломков с выраженными периостальными, эндостальными, интермедиарными и минимальными параоссальными реакциями, а спустя 4,5-5,0 недель диагностируется консолидация экспериментальных переломов.

Гистологически, спустя 4,5-5,0 недель определяется восстановленная костная ткань, представленная классическими остеонами с кровенаполненными каналами Гаверса и Фолькмана, концентрически расположенным матриксом со вставочными пластинками и остеоцитами.

8. Уровень цитокина (ФНО- $\alpha$ ) до оперативного вмешательства в опытной группе составлял  $0,84 \pm 0,08$  пкг/мл против  $0,80 \pm 0,06$  пкг/мл в контроле, к 14 суткам после остеосинтеза имплантатами с 3,5% остеопластическим биокомпозиционным покрытием регистрировали максимальное повышение на 23,9%, что составило  $1,21 \pm 0,11$  пкг/мл, к 30 суткам стабилизировался ( $0,86 \pm 0,07$  пкг/мл), что может свидетельствовать о повышении образования зрелых остеокластов, также увеличивающего численность остеокластических предшественников в костном мозге. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) до оперативного вмешательства в опытной группе составлял  $10,61 \pm 1,05$  пкг/мл против  $9,68 \pm 0,75$  пкг/мл в контроле, к 30 суткам зарегистрировано максимальное значение в 2,9 раза превышающее контрольное ( $86,74 \pm 6,7$  пкг/мл), характеризующее повышение васкуляризации и ангиогенез, увеличивающие перфузию восстанавливаемых тканей. Интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ) перед оперативным вмешательством в опытной группе составлял  $1,25 \pm 0,09$  пкг/мл против  $1,18 \pm 0,11$  пкг/мл в контроле, к 30 суткам данный показатель на 33,3% превышал контрольное значение ( $2,34 \pm 0,51$  пкг/мл), характеризующий повышение резорбционной способности созревших остеокластов и приводящего к своевременному регулируемому аутолизу оперируемой области, а к 60 суткам имел тенденцию к стабилизации ( $1,67 \pm 0,16$  пкг/мл). Интерлейкин 6 (ИЛ-6) перед оперативным вмешательством в опытной группе составлял  $0,60 \pm 0,06$  пкг/мл против  $0,51 \pm 0,04$  пкг/мл в контроле, к 3 суткам после остеосинтеза регистрировали максимальное повышение в 1,75 раза, что

составило  $1,21 \pm 0,08$  пкг/мл и свидетельствует о максимальной точке воспалительной реакции и перехода к фазе регенерации мягких и твердых тканей, после данный показатель имел постепенную тенденцию к стабилизации и к окончанию опытного периода составлял  $0,62 \pm 0,06$  пкг/мл.

9. Разработанный ветеринарный костодержатель (Патент № 2800019) обеспечивает стабильную временную фиксацию костных фрагментов, за счет окончатых губок толщиной 3,0 мм, длиной 30,0 мм и шириной 15,0 мм, с возможностью установки имплантов не ослабляя временной фиксации.

Разработанный хирургический распатор для животных (Патент № 2784814), за счёт первой рабочей части, имеющая ширину 4,5 – 6,0 мм, длину 25,0 – 40,0 мм с заточкой  $20-25^\circ$ , обеспечивает изолирование надкостницы, хрящевых и фиброзных тканей от костной структуры и твердых тканей, а за счет второй рабочей части, представленной плоско-выгнутым клином в проксимальной части, имеющую ширину 3,0 – 4,5 мм, в самой дистальной части 0,9 – 1,5 мм с тупоконечной заточкой, осуществляется отделение и отведение сухожильно-связочного аппарата, а также мягкотканых структур, нервов, сосудов, слизистой.

Разработанный костный ортопедический дистрактор для животных (Патент № 2779002) обеспечивает возможность дозированно измеримого, постепенного и контролируемого растяжения проксимального и дистального фрагмента кости на необходимое расстояние в заданном направлении, с созданием значительной физической нагрузки (более  $39 \text{ кг/см}^2$ , что примерно равно 400 кг), для последующего проведения остеосинтеза.

10. Разработанный способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных (Патент № 2820160) стимулирует, с помощью низкочастотного импульсного переменного тока с диапазоном частот от 1 до 1000 Гц, двигательные волокна, вызывающие сокращение и расслабление мышечного каркаса, что способствует повышению периферического кровообращения, контролю острого или хронического болевого синдрома, тем самым предупреждает развитие атрофии мышечного каркаса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей мелких непродуктивных животных, вне зависимости от типа анатомического нарушения костной ткани, наличия замедленной консолидации и выбора метода остеосинтеза следует использовать разработанный 1,5% остеопластический биокомпозиционный материал, содержащий 1,0 г гидроксиапатита, 1,0 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина, 0,75 г альгината натрия и 50,0 мл воды в качестве растворителя, в объеме, заполняющего интрамедуллярного канала анатомического нарушения костной ткани.

2. Для прагматизации репаративного остеогенеза трубчатых костей мелких непродуктивных животных, вне зависимости от типа анатомического нарушения костной ткани, наличия замедленной консолидации и выбора метода остеосинтеза следует использовать импланты с 3,5% разработанным остеопластическим биокомпозиционным покрытием, содержащее 1,0 г гидроксиапатита, 1,0 г метилурацила, 0,05 г амоксициллина и 3,5 г полилактида, заполняющего 70% интрамедуллярного канала.

3. Для скорейшего проведения анатомической репозиции костных отломков и минимизирования ятрогенного воздействия, в процессе проведения остеосинтеза «свежих» или «застарелых» нарушений, следует использовать костный ортопедический дистрактор для животных, который снабжен двумя держателями спицы, один из них вращающийся, а другой перемещающийся на винте, с мелким шагом метрической резьбы, за счет гайки винта. На держателях имеются винты (барашки) для закрепления спиц в параллельном положении, также за счёт вращающегося держателя возможна фиксация одной спицы под углом.

4. Для скорейшего проведения мобилизации, ревизии и изолирования сухожильно-связочного аппарата, мягкотканых структур, нервов, сосудов, надкостницы, хрящевых и фиброзных тканей от костной структуры, в процессе проведения остеосинтеза «свежих» или «застарелых» нарушений, следует использовать хирургический распатор для животных, содержащий рабочую часть,

выполненную толщиной не более 1,5 мм, вогнутую во фронтальной и сагиттальной плоскостях, и торцевой режущей кромкой, заточенной по выпуклой поверхности, отличающийся тем, что дополнительно содержит вторую рабочую часть, закрепленную на противоположном конце рукоятки, причём первая рабочая часть имеет ширину 4,5 – 6,0 мм, длину 25,0 – 40,0 мм, и обладает заточкой 20–25°, а вторая рабочая часть выполнена толщиной не более 1,5 мм, представлена плоско-выгнутым клином в проксимальной части, имеющим ширину 3,0 – 4,5 мм, в самой дистальной части 0,9 – 1,5 мм, длину 18,0 – 25,0 мм и тупоконечную заточку, а рукоятка выполнена с выемкой под палец и накаткой.

5. Для предоставления надежной временной фиксации поперечных, косых и винтообразных переломов, и возможности проведения дополнительных манипуляций и установки необходимых имплантов, в процессе проведения остеосинтеза «свежих» или «застарелых» нарушений, следует использовать костодержатель ветеринарный, состоящий из рабочей части, выполненной с губками, имеющими плавный изгиб и зубчики на вогнутой поверхности, отличающийся тем, что рабочая часть выполнена с окончатými губками толщиной 3,0 мм, шириной не более 15,0 мм, где одна из бранш дополнительно содержит винтовую кремальеру, имеющую два элемента – фиксатор, выполненный в виде гайки с ромбовидной накаткой, и спонгиозного стержня, имеющего винтовую нарезку на одну третью часть длины стержня, закрепленного с возможностью кругового перемещения на средней части одной бранши, а винтовая нарезка на другом конце стержня имеет стопорный ограничитель для фиксации гайки при максимальном разведении бранш инструмента, при этом на конце другой бранши выполнен прямоугольный изгиб с отверстием для свободного скольжения спонгиозного стержня, при этом на наружной изогнутой части выполнен вырез на одну третью толщины изогнутой части для фиксации гайки, имеющей соответствующий диаметру выреза выступ и образующие в паре замок, обеспечивающий антиротационную стабильность в работе, при этом на середине внутренней поверхности каждой из бранш установлен пружинный замок в виде

пластины, направленный к центру, и образующий вместе с другой пластиной жесткий пружинящий элемент, а бранши по наружной поверхности имеют насечки.

6. Для повышения эффективности реабилитационных мер в послеоперационном периоде, для восстановления утраченного мышечного объема, контроля болевого синдрома, глубокой стимуляции мягких тканей, без развития раздражений со стороны кожного покрова, а также повышения эластичности сухожильно-связочного аппарата, необходимо использовать разработанный способ нейромышечной реабилитации, осуществляющийся с помощью низкочастотного импульсного переменного тока с диапазоном частот от 1 до 1000 Гц.

### **РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Последующие исследования, сопряженные с научной тематикой диссертационной работы, могут быть направлены на разработку гидроксиапатитных биокompозитов и покрытий для имплантов с антимикробными средствами различного спектра действия, оказывающих целенаправленное бактерицидное действие на соответствующего возбудителя септического заболевания, разработку дополнительного травматологического инструментария направленного на разделение краев хирургического разреза или раны, а также дополнительных аппаратов для удерживания отломков костей, разработку аппаратов и экзоскелетов для проведения реабилитационных мероприятий пациентов травматологического и неврологического профиля.

Полученные результаты, по оптимизации репаративного остеогенеза за счет применения разработанного биокompозита и покрытия для имплантов, могут найти широкое применение в ветеринарной стоматологии и травматологии мелких непродуктивных и других видов животных и птиц.

## VI. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- WBC (white blood cells — белые кровяные тельца) – лейкоциты в абсолютных числах
- RBC (red blood cells — красные кровяные тельца) – эритроциты в абсолютных числах
- HGB (Hb, hemoglobin) – гемоглобин, концентрация в цельной крови
- HCT (hematocrit) – гематокрит
- PLT (platelets – кровяные пластинки) – тромбоциты в абсолютных числах
- MCV – средний объем эритроцита
- MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците
- MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
- MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцитов
- PDW – относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму
- PCT (platelet crit) – тромбокрит
- LYM% (LY%) (lymphocyte) – относительное содержание лимфоцитов
- LYM# (LY#) (lymphocyte) – абсолютное содержание лимфоцитов
- MID% – относительное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов
- MID# – абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов
- GRA% – относительное (%) содержание гранулоцитов
- GRA# – абсолютное содержание гранулоцитов
- RDW-SD – относительная ширина распределения эритроцитов по объёму
- RDW-CV – относительная ширина распределения эритроцитов по объёму
- P-LCR – коэффициент больших тромбоцитов
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- Гамма-ГТ – гаммаглутамилтрансферазы
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- АО/ASIF – универсальная классификация переломов
- AOVET – классификация переломов длинных костей по АО

ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин 1 бета

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

АВФ – аппарат внешней фиксации

## VII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акаевский, А.И. Анатомия домашних животных / А. И. Акаевский, Ю. Ф. Юдичев, Н. В. Михайлов и др. // М.: Колос, 1984. -543 с.
2. Александров, В.В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии: учебное пособие / В.В. Александров, А.И. Алгазин // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013-136с.
3. Анатомия собаки и кошки (Колл.авторов) / Пер. с нем. Е. Болдырева, И. Кравец. – 2-е изд., испр. – М.: Аквариум Принт, 2014. – 580 с.
4. Анников, В.В. Ошибки и осложнения при проведении внешней стержневой фиксации отломков трубчатых костей / Анников В.В. // В сборнике: Актуальные вопросы ветеринарной хирургии. Международная научно-практическая конференция, посвященная Дню Российской науки. ФГБОУ ВПО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина». - 2016. - С. 15-18.
5. Анников, В.В. Анатомо-хирургические аспекты оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей в условиях внешней фиксации аппаратами стержневого типа: специальность 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных»: диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Анников Вячеслав Васильевич. – Саратов, 2006. – 309 с. – EDN YNTBPN.
6. Апанасевич, В.И. Дисперсный биокompозит на основе волластонита / гидроксиапатита: остеопластический потенциал с точки зрения рентгенологии / В.И Апанасевич, Е.К. Папынов, И.С. Афонин, И.О. Евдокимов, О.О. Шичалин, А.С. Степанюгина, Н.Р. Панкратов, О.В. Коршунова, И.Г. Агафонова, С.В. Зиновьев, Б.И. Гельцер // Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; 3:88–9. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-88-89.
7. **Артемьев, Д.А.** Консолидация переломов костей собак и кошек / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, С.О. Лощинин, А.В. Егунова** // Научная жизнь. 2021. Т. 16. Вып. 6. С. 735-742.

8. **Артемьев, Д.А.** Особенности развития, роста и строения костей собак и кошек / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, С.О. Лощинин, А.В. Егунова** // Научная жизнь. 2021. Т. 16. Вып. 7. С. 896–907.
9. **Артемьев, Д.А.** Динамика клинико-биохимических показателей крови животных при применении спиц с инновационным остеопластическим биокомпозиционным покрытием для восстановления костной ткани / **Д.А. Артемьев, В.С. Клоков, Д.Д. Лешкина, Д.А. Бугаенко** // Научная жизнь. 2022. Т. 17. Вып. 2. С. 270-281.
10. **Артемьев, Д.А.** Рентгеноморфологические аспекты сращения лучевой кости животных при использовании спиц с биокомпозиционным покрытием / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2022. №5 (97). С. 190-196.
11. **Артемьев, Д.А.** Влияние биокомпозиционного покрытия имплантов на клинико-биохимические показатели крови собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2022. № 6 (98). С. 212 – 219.
12. **Артемьев, Д.А.** Рентгеноморфологические особенности консолидации перелома лучевой кости собак при интрамедуллярном остеосинтезе спицами с биокомпозиционным покрытием / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Научная жизнь. 2022. Т. 17. Вып. 4. С. 599-610.
13. **Артемьев, Д.А.** Гистологические исследования биопсийного материала костной ткани собак при использовании ускоряющего консолидацию биокомпозиционного материала / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, И.В. Зирук, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Ключкина, Я.Е. Ярош** // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2023. №4. (102). С.199-206.
14. **Артемьев, Д.А.** Изменения гематологических показателей при использовании остеопластического биокомпозиционного материала для восстановления костной ткани у животных / **Д.А. Артемьев, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Ключкина** // Научная жизнь. 2022. Т. 17. Вып. 5. С. 822-831.

15. **Артемьев, Д.А.** Оценка клинико-биохимического крови собак с учетом применения остеобиокомпозита для ускорения консолидации / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Научная жизнь. 2022. Т. 17. Вып. 6. С. 1006-1017.
16. **Артемьев, Д.А.** Оценка цитокинового статуса собак при использовании биокомпозиционного материала для ускорения консолидации костной ткани / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.Д. Клюкина** // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2023. №4. (101). С.274-280.
17. **Артемьев, Д.А.** Гистологические исследования биопсийного материала костной ткани животных при использовании остеопластического биокомпозиционного покрытия имплантов, ускоряющего консолидацию / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, И.В. Зирук, В.С. Клоков, Я.Е. Ярош** // Аграрный научный журнал. 2023. № 10. С. 87–93.
18. **Артемьев, Д.А.** Гематологическое исследование голубей при применении биокомпозиционных покрытий имплантов для остеосинтеза / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, Я.Б. Древко, А.Д. Клюкина** // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2023. № 6 (103). С. 271-277.
19. **Артемьев, Д.А.** Цитокиновый профиль экспериментальных животных при применении интрамедуллярных имплантов с биокомпозиционным покрытием / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков** // Вестник аграрной науки. – 2023. – № 6(105). – С. 56-64.
20. **Артемьев, Д.А.** Клинический случай использования разработанного биокомпозита в ветеринарной травматологии / **Д.А. Артемьев, С.О. Шерепера** // Аграрный научный журнал. 2024. № 10. С. 88-92.
21. **Артемьев, Д.А.** Факторы консолидации костной ткани собак и кошек / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // E-Scio [Электронный ресурс]: Электронное периодическое издание «E-Scio.ru» — Эл № ФС77-66730 — Режим доступа: <http://e-scio.ru/wp-content/uploads/2022/02/Артемьев-Д.-А.-Козлов-С.-В.-Клоков-В.-С.-Бугаенко-Д.-А.pdf>.

22. **Артемьев, Д.А.** Филогенетические особенности организации, роста и формирования костей собак и кошек / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // E-Scio [Электронный ресурс]: Электронное периодическое издание «E-Scio.ru» — Эл № ФС77-66730 — Режим доступа: <http://e-scio.ru/wp-content/uploads/2022/02/Артемьев-Д.-А.-Козлов-С.-В.-Клоков-В.-С.-Бугаенко-Д.-А..pdf>.

23. **Артемьев, Д.А.** Консолидация переломов мелких непродуктивных животных / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // E-Scio [Электронный ресурс]: Электронное периодическое издание «E-Scio.ru» — Эл № ФС77-66730 — Режим доступа: <http://e-scio.ru/wp-content/uploads/2022/02/Артемьев-Д.-А.-Козлов-С.-В.-Клоков-В.-С.-Бугаенко-Д.-А...pdf>.

24. **Артемьев, Д.А.** Основная концепция остеогенеза костной ткани собак и кошек / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // E-Scio [Электронный ресурс]: Электронное периодическое издание «E-Scio.ru» — Эл № ФС77-66730 — Режим доступа: <http://e-scio.ru/wp-content/uploads/2022/04/Артемьев-Д.-А.-Козлов-С.-В.-Клоков-В.-С.-Бугаенко-Д.-А.pdf>.

25. **Артемьев, Д.А.** Инновационное остеопластическое биокомпозиционное покрытие спиц для ускорения консолидации переломов костей домашних животных / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Саратовский ГАУ, 2022. – 164 – 171 с.

26. **Артемьев, Д.А.** Особенности процесса консолидации костной ткани собак и кошек (обзор литературы) / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук** // От модернизации к опережающему развитию: обеспечение конкурентоспособности и научного лидерства АПК. Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Сборник статей международной научно-

практической конференции, Екатеринбург, 24–25 марта 2022 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2022. – С. 11-14.

27. **Артемьев, Д.А.** Филогенетические свойства организации, роста и образования костей собак и кошек (обзор литературы) / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко, А.С. Салыпчук** // От модернизации к опережающему развитию: обеспечение конкурентоспособности и научного лидерства АПК. Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Сборник статей международной научно-практической конференции, Екатеринбург, 24–25 марта 2022 года. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2022. – С. 15-20.

28. **Артемьев, Д.А.** Гематобиохимический статус собак при использовании биокомпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации костной ткани / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Научная жизнь. 2023. Т. 18. Вып. 2 (128) С.283-296.

29. **Артемьев, Д.А.** Рентгеноморфологические аспекты сращения лучевой кости собак при использовании остеопластического биокомпозиционного материала / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, Д.А. Бугаенко** // Научная жизнь. 2023. Т. 18. Вып. 3 (129) С. 432-441.

30. **Артемьев, Д.А.** Рентгенологическое исследование костей птиц при остеосинтезе имплантатами с биокомпозиционным покрытием в эксперименте / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, Я.Б. Древко, А.Д. Клюкина** // Научная жизнь. 2023. Т. 18. Вып. 4 (130). С. 613–625.

31. **Артемьев, Д.А.** Гистоморфологическое изучение костной структуры птиц при использовании биокомпозиционного покрытия имплантов / **Д.А. Артемьев, И.В. Зирук, Я.Б. Древко, Я.Е. Ярош** // Научная жизнь. 2023. Т. 18. Вып. 5 (131). С. 795–804.

32. **Артемьев, Д.А.** Воздействие разработанного остеопластического биокомпозиционного материала на регулирование ИЛ-1 и ИЛ-6 у собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной

научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 4-7.

33. **Артемьев, Д.А.** Влияние остеопластического покрытия для имплантов на цитокиновую систему (ИЛ-1, ИЛ-6) собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 8-11.

34. **Артемьев, Д.А.** Воздействие разработанного остеопластического покрытия для имплантов на цитокиновую систему (ФНО- $\alpha$ , VEGF) собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 11-16.

35. **Артемьев, Д.А.** Биохимическая оценка гепатобилиарной системы мелких непродуктивных животных (собак) при использовании остеопластического покрытия для имплантов / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 16-20.

36. **Артемьев, Д.А.** Гематологический анализ гепатобилиарной системы собак при применении разработанного остеопластического биокомпозиционного материала / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 21-25.

37. **Артемьев, Д.А.** Гистоморфология костной структуры при применении биокомпозиционного материала для ускорения сращения переломов у собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной

научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 26-33.

38. **Артемьев, Д.А.** Биохимическая оценка ренальной системы собак при применении разработанного биокомпозиционного материала для ускорения сращения костей / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 34-38.

39. **Артемьев, Д.А.** Воздействие разработанного остеопластического покрытия для имплантов на выделительную систему мелких непродуктивных животных / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 38-43.

40. **Артемьев, Д.А.** Рентгеноморфологическое изучение костной структуры при применении биокомпозиционного материала у собак / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 43-47.

41. **Артемьев, Д.А.** Рентгеноморфологический анализ костной структуры при использовании остеопластического покрытия для имплантов у мелких непродуктивных животных / **Д.А. Артемьев, С.В. Козлов, В.С. Клоков, А.С. Клокова** // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий: Материалы Международной научно-практической конференции / под редакцией В.В. Строгова. – Саратов: Вавиловский университет, 2024. – С. 48-54.

42. **Артемьев Д.А.** Результат воздействия разработанного остеопластического биокомпозиционного покрытия для имплантов на цитокиновый профиль собак (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , VEGF) / **Д.А. Артемьев, С.В.**

Козлов, В.С. Клоков, С.О. Шерепера // Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 29-36.

43. **Артемьев Д.А.** Нейромышечная реабилитация мелких непродуктивных животных / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, С.О. Шерепера // Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 21-28.

44. **Артемьев Д.А.** Клинический случай использования разработанного остеопластического покрытия для имплантов при огнестрельном ранении в ветеринарной практике / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Клоков, С.О. Шерепера // Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 15-20.

45. **Артемьев Д.А.** Влияние разработанного биокомпозиционного материала на цитокиновый профиль собак (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , VEGF) / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, С.О. Шерепера // Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 7-14.

46. **Артемьев Д.А.** Рентгенография костной ткани лабораторных животных при применении разработанного остеопластического биокомпозиционного материала / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, С.О. Шерепера // Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 44-50.

47. **Артемьев Д.А.** Рентгенография костной ткани лабораторных животных при применении имплантов с разработанным остеопластическим покрытием / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Клоков, С.О. Шерепера //

Технологические инновации и научные открытия: Сборник трудов по материалам XVIII Международного конкурса научно-исследовательских работ (21 июля 2024 г., г. Уфа). / – Уфа: Изд. НИЦ Вестник науки, 2024. – С. 37-43.

48. **Артемьев Д.А.** Клинический случай использования разработанного остеопластического покрытия для имплантов при псевдоартрозе у собаки / **Д.А. Артемьев**, А.В. Егунова, С.В. Козлов, В.С. Клоков // Прикаспийский вестник ветеринарии. 2024. № 3 (8). С. 64-69.

49. **Артемьев Д.А.** Эффективность низкочастотного импульсного переменного тока в реабилитации мелких непродуктивных животных / **Д.А. Артемьев**, А.В. Егунова, С.В. Козлов, С.О. Шерепера // Прикаспийский вестник ветеринарии. 2024. № 3 (8). С. 79-85.

50. **Ахмедов, Ш.М.** Экспериментально-морфологическое исследование костнопластических материалов, предназначенных для хирургического лечения ЛОР-патологии / **Ш.М. Ахмедов**, Л.А. Мусина, Е.З. Кочарян, А.Ю. Рябов, М.В. Лекишвили // Гены и клетки. 2015. №1. С. 41-47.

51. **Афиногенов, Г.Е.** Антимикробные полимеры / **Г.Е. Афиногенов**, Е.Ф. Панарин // СПб.: Гиппократ, 1993. - 263 с.

52. **Бабоша, В.А.** Ауто-аллопластика при повреждениях и заболеваниях костей конечности / **В.А. Бабоша**, Е.Г. Сирота, Ю.Г. Юртовец // Сб. тез. Биоимплантология на пороге XXI века, 2001. - С. 56-57.

53. **Байтова, М.И.** Рентгенодиагностика заболеваний костей у домашних животных / **М.И. Байтова** // Молодежь и наука - 2021. Ветеринария: Сборник статей. – Екатеринбург: Уральский государственный аграрный университет, 2021. С. 5-8.

54. **Башкатова, Н.А.** Рациональные способы лечения и стимуляции остеосинтеза у собак при переломах трубчатых костей: Автореф. дис. канд. вет. наук. - Воронеж, 2000. С. 21.

55. **Белов, А.Д.** Болезни костей / **А.Д. Белов** //Общая вет. Хирургия. - М.: Агропром- издат. 1990. С. 472-497.

56. Белоусова, Т.А. Фармакологические свойства метилурацила (обзор литературы). / Т.А. Белоусова // Альманах (№28). ЗАО Ретиноиды. Москва 2009. С. 11-43.
57. Бессолицын, Н.А. Анализ локализации и причин переломов костей конечностей собак и кошек / Н.А. Бессолицын // Знания молодых – будущее России: Сборник статей XIX Международной студенческой научной конференции, Киров, 07–09 апреля 2021 года. Том 3. – Киров: Вятский государственный агротехнологический университет. 2021. – С. 12-14.
58. Берест, П.А. Биологическое действие ультрафиолетового излучения на организм животных / П.А. Берест // Аллея науки. 2019. Т. 1. № 10 (37). С. 43-46.
59. Берченко, Г.Н. Биоактивные кальций-фосфатные материалы (КФМ) и стимуляция репаративного остеогенеза / Г.Н. Берченко // Сборник тезисов «Биоимплантология на пороге XXI века». Москва, 2001. С.37-38.
60. Берченко, Г.Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инжиниринге костной ткани / Г.Н. Берченко // Сборник работ 5-го научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». Москва, 2009. С. 7-13.
61. Берченко, Г.Н. Применение биоконпозиционного наноструктурированного препарата Коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани / Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян, Д.С. Микелаишвили // Травма. 2010, Т.11. (№ 1). С.7-14.
62. Боголюбов, В. М. Общая физиотерапия / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. 3-е изд., перераб. и доп. // М.: Медицина, 1999. - 432 с.
63. Бойд Дж. С. Цветной атлас «Топографическая анатомия собаки и кошки»: Пер. с англ. – М.: Скорпион, 1998. – 190 с.
64. Болаташвилли, И.Ф. Особенность репаративной регенерации при нарушениях кровоснабжения (Экспериментальное исследование) / И.Ф. Болаташвилли // Ортопед, травматолог и протезир. - 1985. № 10. - С. 51 - 54.

65. Болаташвилли, И.Ф. Влияние артериальной и венозной недостаточности на сращение переломов длинных трубчатых костей / И.Ф. Болаташвилли // Хирургия. 1985- № 5-С. 72 - 74.

66. Бочкарев, В.В. Применение материала для замещения костной ткани на основе гидроксипатита при оперативном лечении собак "карликовых" пород с переломами костей предплечья / В.В. Бочкарев, В.Н. Виденин, Т.В. Дружинина // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2015. - № 3. - С. 118-122.

67. Ватников, Ю.А. Структурная и функциональная организация репаративного остеогенеза у животных (экспериментальные и клинические исследования) текст: Дис.док.вет. наук / Ю.А. Ватников 2004. - 38 с.

68. Ватников, Ю.А. Организация репаративного остеогенеза животных. Экспериментальные и клинические исследования: Монография. / Ю.А. Ватников. - М.: 2004. - 146 с.

69. Верещагина, С.А. Ведущие возбудители внутрибольничных инфекций в многопрофильной хирургической клинике / С.А. Верещагина, Т.В. Фадеева // Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций: Материалы Российской научно-практической конференции с Международным участием. - Москва, 2004. -23с.

70. Виденин, В.Н. Антисептики и антибиотики в оперативной хирургии / В.Н. Виденин // Ветеринария. - 2004. - № 9. - С. 46-53.

71. Виденин, В.И. О некоторых аспектах применения антисептиков, антибиотиков и средств иммунокоррекции при хирургических инфекциях у животных / В.И. Виденин, А.Я. Батраков, Б.С. Семенов, А.Ю. Нечаев // Материалы V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективность и безопасность лекарственных средств в ветеринарии» / СПб.: гос. акад. ветеринарной медицины.- Санкт-Петербург, 2019.- С. 34-37.

72. Войно-Ясенецкий, В.Ф. Очерки гнойной хирургии / В. Ф. Войно-Ясенецкий (архиеп. Лука) // 4-е изд. – Москва: БИНОМ; 2006. – 704 с. – ISBN 5-9518-0143-5. – EDN QLLZEN.

73. Волова, Л.Т. Костно-пластические материалы направленного антимикробного действия / Л.Т. Волова, А.Г. Кириленко // Сб. тез. Биоимплантология на пороге XXI века, 2001. - 15 с.

74. Гатиатуллин, И.З. Особенности репаративных гистогенезов в процессе комплексного лечения обширной гнойной раны кожи с применением композита "ЛИТАР" / И.З. Гатиатуллин, А.А. Третьяков, С.Б. Фадеев, С.В. Петров, Н.Н. Шевлюк // Морфология. - 2019. - Т. 155. - № 2. - С. 77.

75. Гатиатуллин, И.З. Результат комплексного лечения обширной гнойной раны с применением материала "ЛиТар" в условиях эксперимента / И.З. Гатиатуллин, Н.Н. Шевлюк, А.А. Третьяков // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). - 2019. - Т. 3. - № 2-2.- С. 32-33.

76. Гилберт, Д. Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду / Д. Гилберт, Р. Мёллеринг мл., Дж. Элиопулос, Г. Чемберс, М. Сааг // (редакторы). пер. с англ. под ред. Ю. Б. Белоусова, В. В. Никифорова, А. И. Мазуса. – М.: Гранат, 2013. – 640с.

77. Готовский, М.Ю. Подход к оценке доза-терапевтического эффекта низкочастотного магнитного поля / М.Ю. Готовский, Перов С.Ю. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2017. №6. С.39-45.

78. Григорьев, Е.Г. Госпитальная инфекция - актуальная проблема современной хирургии / Е.Г. Григорьев, А.С. Коган, С.А. Верещагина, Т.В. Фадеева // Многопрофильная больница: проблемы и решения: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, 21-22 сентября, 2006. - Новосибирск - Ленинск-Кузнецкий, 2006. - С. 32-34.

79. Гусев, И. В. Разработка высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов для направленной доставки лекарственных препаратов: специальность 05.17.06 «Технология и переработка полимеров и композитов»: диссертация на

соискание ученой степени кандидата технических наук / Гусев Игорь Вячеславович, 2015. – 183 с. – EDN AJATXM.

80. Давыдова, А. В. Дезинфекция и современные дезинфицирующие средства в ветеринарии / А.В. Давыдова // Молодежь и наука. – 2017. – № 4-1. – С. 31.

81. Дедух, Н. В. Биоматериал на основе полилактида и его использование в качестве костных имплантатов (аналитический обзор литературы) / Н.В. Дедух, В.Б. Макаров, А.Д. Павлов // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 28-35. – DOI 10.22141/2224-1507.9.1.2019.163056. – EDN ZIJCLB.

82. Деев, Р.В. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития / Р.В. Деев, А.А. Исаев, А.Ю. Кочиш, Р.М. Тихилов // Гены и клетки. 2007. №4. С. 18-30.

83. ДеКамп, Чарльз Э. Ортопедия и лечение переломов у мелких домашних животных: руководство / Чарльз Э. ДеКамп // Изд.5-е.-Санкт-Петербург: Бальф, 2022. – 892 с.

84. Денисов-Никольский, Ю.И. Структура и функция костной ткани в норме / Ю.И. Денисов-Никольский, А.А. Докторов, И.В. Матвейчук // Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003; 524 с- гл. 2. С.56-76.

85. Денисова, А.А. Использование композиционных материалов в комплексном лечении переломов костей у кошек / А.А. Денисова, Е.П. Циулина, А.Н. Безин // В сборнике: Проблемы и пути развития ветеринарной и зоотехнической наук. Материалы Международной научно-практической конференции обучающихся, аспирантов и молодых ученых, посвященной памяти заслуженного деятеля науки, доктора ветеринарных наук, профессора кафедры "Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза" Колесова Александра Михайловича. Саратов, 2021. - С. 52-56.

86. Денни Хемиш, Р. Ортопедия собак и кошек / Р. Денни Хемиш, Баттервоф Стивен Дж. // Пер. с англ. М. Дорош и Л. Евелева. – М.: ООО «Аквариум – Принт», 2007. – 696 с.

87. Дубров, Я.Р. Васкуляризация костной мозоли при первичном заживании диафизарного перелома / Я.Р. Дубров, Г.А. Оноприенко // Ортопед, травматолог, и протезир. 1971. - № 2.-С. 16-20.

88. Еманов, А.А. Консолидация переломов бедренной кости при применении разных методик лечения с учетом продолжительности периода от травмы до остеосинтеза / А.А. Еманов, М.В. Стогов, Е.А. Киреева, Н.В. Тушина // Новости хирургии, 2021. - Т. 29., № 1. - С. 5-12.

89. Епифанов В.А. Реабилитация в травматологии и ортопедии /В.А. Епифанов, А.В. Епифанов //руководство - 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 560 с.: ил. – DOI: 10.33029/9704-6164-8-2021-RTO-1-560. ISBN 978-5-9704-6164-8.

90. Ефименко, Н.А. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: Монография / Н.А. Ефименко, И.А. Гучев, С.В. Сидоренко - Смоленск, 2004. – 50 с.

91. Житлова, Е.А. Этапная количественная оценка репаративного остеогенеза при индуцированной травме / Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов // Ветеринарный врач. - 2015. - № 6. - С. 54-58.

92. Житлова, Е.А. Количественная оценка репаративного процесса при введении в костный дефект препарата на основе этидронатов лантаноидов и кальция / Е.А. Житлова, Д.Э. Цыплаков, Ф.В. Шакирова // Морфология. - 2016. - Т. 149. № 3. - С. 82-83.

93. Житлова, Е.А. Рентгенологические характеристики дефекта костной ткани, при локальном введении в него бисфосфоната и ионов лантаноидов / Е.А. Житлова, Д.В. Бурба, Е.К. Ларюкова, Ф.В. Шакирова, Ф.А. Сунагатуллин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 234. - № 2. - С. 104-107.

94. Жоглев, К.Д. Регуляция остеогенеза и иммуногенеза репаративных процессов / К.Д. Жоглев и др. // СПб. Издание Военно-медицинской академии, 2003. - 134 с.

95. Зарудная, Е.Н. Эффективность применения витамина В6 в качестве поддерживающей терапии для животных с переломами костей / Е.Н. Зарудная // Актуальные проблемы аграрной науки: прикладные и исследовательские аспекты: Сборник научных трудов Всероссийской (национальной) научно-практической конференции, Нальчик, 04–05 февраля 2021 года. Том 2. –Нальчик: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кабардино-Балкарский государственный аграрный университет имени В.М. Кокова", 2021. – С. 178-180.

96. Захарова, Ю.А. Клинический случай лечения пациента с остеомиелитом, вызванным полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* с использованием метода фаготерапии / Ю.А. Захарова, Н.М. Белокрылов // Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов: материалы Всероссийской научно-практической конф. – Пермь, 2008. – С. 96–97.

97. Зеленевский, Н.В. Анатомия и физиология животных / Н.В. Зеленевский, А.П. Васильев, Л.К. Логинова // 2-е изд. — М.: ИЦ Академия. - 2009. — 464 с.

98. Зенкин, А.С. Клиническая картина септического раневого процесса у собак / А.С. Зенкин, А.П. Лащ, Е.В. Маркина // Материалы XX научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского гос. ун-та им. Н. П. Огарёва. – Саранск, 2016. – Ч. 2. Естеств. науки. – С. 96-102.

99. Зирук, И.В. Сравнительный морфологический аспект изучения костей домашних и диких животных / И.В. Зирук, М.Е. Копчекчи, А.В. Егунова, А.В. Тарасова // Аграрная наука. 2022. № 5. С. 18-21.

100. Золотухин, С.Н. Причины травматизма и этиология гнойных осложнений у мелких домашних животных / С.Н. Золотухин, Ю.В. Пичугин, В.А. Ермолаев // В сборнике: Механизмы и закономерности индивидуального развития человека и животных. Материалы IV Международной научно- практической

конференции, посвящённой 80-летию заслуженного деятеля науки РФ Л.П. Тельцова, 2017. - С. 400-406.

101. Зубков, М.Н. Современные возможности амоксициллина/клавуланата в преодолении антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций / М.Н. Зубков // РМЖ. 2007;5:347.

102. Изосимова, А.Э. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса в костной и параоссальных тканях при имплантации спиц с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / А.Э. Изосимова // Ветеринарный врач, № 1, 2016, С. 22-28.

103. Ирьянов, Ю.М. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани (обзор литературы). 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.

104. Климов, А.Ф. Анатомия домашних животных: учебник / А.Ф. Климов, А.И. Акаевский. — 8-е изд. — Санкт-Петербург: Лань, 2011. — 1040 с.

105. Котельников, Г.П. Остеопороз: руководство / Г.П. Котельников, С.В. Булгакова // М.: ГЭОТАР- Медиа. 2010; 512 с.

106. Каплан, А.В. Гнойная травматология костей и суставов: Учеб. пособие / А.В. Каплан, Н.Е. Махсон, В.М. Мельникова // М.: Медицина, 1985. - 383 с.

107. Кодекс здоровья наземных животных. Франция, 2015. Т. 1. 476 с.

108. Конев, В.А. Экспериментальное обоснование клинического применения стимуляторов остеогенеза в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / В.А. Конев, Д.В. Лабутин, С.А. Божкова // Сибирское медицинское обозрение. 2021;(4):5-17. DOI: 10.20333/250001.36-2021-4-5-17

109. Конев, В.А. Динамика тканевых изменений при одно- и двухэтапном лечении хронического остеомиелита с использованием биорезорбируемого материала, импрегнированного ванкомицином (сравнительное экспериментально-морфологическое исследование) / В.А. Конев, С.А. Божкова, В.В. Трушников, Л.О. Анисимова, Г.И. Нетылько, Д.Г. Парфеев // Гены и клетки, 2021. № 1. С. 29-36.

110. Кононович, Н.А. Особенности остеогенеза при замещении циркулярного дефекта диафиза костей голени с использованием коллагенapatитного композита "ЛиТаР" (экспериментальное исследование) / Н.А. Кононович, Е.Н. Горбач, Т.А. Силантьева, А.Л. Шастов, А.М. Мироманов, Д.Ю. Борзунов // Забайкальский медицинский вестник. - 2019. - № 4. - С. 69-77.

111. Кононович, Н.А. Рентгенологическая динамика костеобразования при замещении диафизарных дефектов костей голени биоактивным ячеистым имплантатом / Н.А. Кононович, А.В. Попков, Д.А. Попков, А.Л. Шастов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 236. - № 4. - С. 105-111.

112. Коробейникова, Д.А. Рентгенографическое и биомеханическое исследование эффективности применения компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция в зону перелома / Д.А. Коробейникова, Ф.В. Шакирова, О.А. Саченков, О.В. Герасимов // Ветеринарный врач. - 2019.- № 6. - С. 37-44.

113. Красников, А.В. Структурная организация зубной аркады и хирургическая коррекция при ортодонтической патологии у собак: специальность 06.02.00 "Ветеринария и Зоотехния": диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Красников Александр Владимирович. – Саратов, 2017. – 354 с. – EDN YVBWUDU.

114. Кувикова, Е.С. Диагностика и лечение переломов у мелких домашних животных с помощью рентгенографии / Е.С. Кувикова, Д.А. Васильева, М.И. Гилемханов // Инновационные научные исследования в современном мире: Сборник трудов по материалам X Всероссийского конкурса научно-исследовательских работ, Уфа, 28 ноября 2022 года. Том Часть 1. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2022. – С. 36-39.

115. Кузьмин, И.И. Патогенетические особенности инфекционного процесса в травматологии и ортопедии / И.И. Кузьмин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова. – 2000. – № 4 – С. 67-71.

116. Лаврищева, Г.И. О первичном сращении костей при диафизарных переломах в различных условиях внутрикостной циркуляции / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко // Ортопед, травматолог, и протезир. 1985. - № 9. - С. 1-4.

117. Ларионов, А.А. Экспериментальное обоснование стимуляции формирования и перестройки дистракционного регенерата / А.А. Ларионов, Ю.С. Кочетков, К.С. Десятниченко, А.М. Чиркова // Гений ортопедии. - 2000.- № 1. - С. 31-34.

118. Латорре, Р. Иллюстрированный атлас оперативных доступов к костям и суставам собак и кошек. Грудные и тазовые конечности / Р. Латорре, Ф. Гил, С. Климент, О. Лопес, Р. Хенри, М. Айяла, Г. Рамирес, Ф. Мартинес, Ж. Варкес // перевод и научная редакция Е.А. Васильева, И.Ф. Вилковыский, С.Б. Селезнев. – М.: Издательский дом «НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА», 2019. – 272 с.

119. Лоренц Майкл Д. Руководство по ветеринарной неврологии / Майкл Д. Лоренц, Джоан Коатс, Марк Кент // Издательство Санкт-Петербургского Ветеринарного общества Санкт-Петербург, 2015. С. 630.

120. Луговик, И.А. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке в 1000 аутбредных крыс / И.А. Луговик, М.Н. Макарова // Лабораторные животные для научных исследований. 2021. № 1. С.3-11

121. Лукьяновский, В.А. Болезни костной системы животных / В.А. Лукьяновский, А.Д. Белов, И.М. Беляев // М.: Колос. - 1984. - 253 с.

122. Лысов, В.Ф. Физиология и этология животных / В.Ф. Лысов, Т.В. Ипполитова, В.И. Максимов, Н.С. Шевелев // Под ред. докт. биол. наук, проф. В.И. Максимова. – М.: КолосС, 2012. – 605 с.

123. Маккракен, Т.О. Атлас анатомии мелких домашних животных /Т.О. Маккракен, Р.А. Кайнер. - М.: Аквариум-Принт. 2015. - 143с.

124. Малахов, О.А. Актуальность применения стимуляторов остеогенеза на современном этапе / О.А. Малахов, А.В. Иванов, В.И. Татаренков // Матер. XXV научно-практической конференции детских ортопедов- травматологов. - М. 2002. - С.55-56.

125. Манграм, А.Дж. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства (Руководство НИСРАС) / А.Дж. Манграм, Т.К. Хоран, М.Л. Пирсон и др. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т.5, №1. - С.74-101.
126. Милс, Д. Энциклопедия прикладного поведения и благополучия животных / Д. Милс, Д. Маршант-Форд // М.: 2010. 524 с.
127. Морган, Дж. Рентгенологический атлас по травматологии собак и кошек / Дж. Морган, П. Вулвекамп // М.: Аквариум-Принт, 2005. - 240 с.
128. Мортелларо, К.М. Ортопедия собак. Атлас «ВОА». Диагностический подход с учетом породной предрасположенности / К.М. Мортелларо, М. Петаццони, А. Веццони // Пер. с итальянского А. Кухарской / Под редакцией И. Вилковыского. – М.: Издательство Аквариум, 2017. – 104 с.
129. Надыров, Э.А. Морфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани в эксперименте / Э.А. Надыров, В.И. Николаев, С.И. Кириленко, В.В. Рожин, Н.Г. Мальцева, Н.Н. Вейликина, И.С. Войсаров, И.А. Войсарова // Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(3):94–104. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-12>.
130. Надыров, Э.А. Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутосмеси // Э.А. Надыров, В.И. Николаев, С.И. Кириленко, В.В. Рожин, Н.Г. Мальцева, С.Л. Ачинович, А.А. Добыш // Проблемы здоровья и экологии. 2019;(4):57- 62.
131. Оноприенко, Г.А. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза / Г.А. Оноприенко, В.П. Волошин // Альманах клинической медицины. 2017. № 2. С. 79.
132. Орлова, Н.Е. Особенности бактериального фона раневого отделяемого плотоядных / Н.Е. Орлова, М.Е. Пономарева, К.Р. Перманова // Наука и инновации - современные концепции: Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, Москва, 07 октября 2022 года / Отв. редактор Д.Р. Хисматуллин. – Москва: Инфинити, 2022. – С. 90-95.
133. Павловская, Е.А. Основные этапы реабилитации при расслаивающем остеохондрите головки плечевой кости у собак / Е.А. Павловская, Е.О.

Солдатенкова // В сборнике: Сборник научных трудов Десятой Всероссийской межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Purina Partners. Москва, 2020. С. 104-110.

134. Патент № 2800019 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56, А61В 17/28. Костодержатель ветеринарный: № 2022112005: заявл. 04.05.2022: опубл. 14.07.2023 / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Медведев, А.С. Салыпчук; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN OAJENF.

135. Патент № 2779002 С1 Российская Федерация, МПК А61D 1/00, А61В 17/66. Костный ортопедический дистрактор для животных: № 2021116724: заявл. 09.06.2021: опубл. 30.08.2022 / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Клоков; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова". – EDN DAMKUZ.

136. Патент № 2784814 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61В 17/24, А61В 17/32. Хирургический распатор для животных: № 2022110793: заявл. 21.04.2022: опубл. 29.11.2022 / **Д.А. Артемьев**, Д.А. Бугаенко, В.С. Клоков, С.В. Козлов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN ZUIRUH.

137. Патент № 2805654 С1 Российская Федерация, МПК А61К 33/42, А61К 31/505, А61К 31/7072. Биоконпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных: № 2022127854: заявл. 26.10.2022: опубл. 23.10.2023 / **Д.А. Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Клоков [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN PVRVDL.

138. Патент № 2816808 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56, А61Р 19/00, А61L 27/00. Способ оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых

костей животных: № 2023105344: заявл. 07.03.2023: опубл. 05.04.2024 / Д.А. **Артемьев**, С.В. Козлов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN PQFPNE.

139. Патент № 2816809 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56, А61Р 19/00, А61L 27/00. Способ прагматизации репаративного остеогенеза трубчатых костей животных: № 2023105695: заявл. 10.03.2023: опубл. 05.04.2024 / Д.А. **Артемьев**, С.В. Козлов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN WNVUBB.

140. Патент № 2817049 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/43, А61К 31/513, А61К 47/06. Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных: № 2022132566: заявл. 12.12.2022: опубл. 09.04.2024 / Д.А. **Артемьев**, С.В. Козлов, В.С. Клоков [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова". – EDN PMQWQZ.

141. Патент № 2820160 С1 Российская Федерация, МПК А61D 99/00, А61Н 1/00. Способ нейромышечной реабилитации мелких непродуктивных животных: № 2023112523: заявл. 16.05.2023: опубл. 30.05.2024 / Д.А. **Артемьев**, С.В. Козлов, С.О. Лощинин, С.О. Шерепера; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова".

142. Патент № 2552303 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/50, А61К 31/5517, А61К 47/30. Способ получения фармацевтической композиции, содержащей алпразолам: № 2013130408/15: заявл. 02.07.2013: опубл. 10.06.2015 /

О. М. Маркова, И. Н. Дьякова, Л. И. Щербакова [и др.]; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN MMSAFC.

143. Пахт, А.В. Особенности обработки костной ткани / А.В. Пахт, Н.М. Манизер // Библиотека патологоанатома. 2008. № 89. С. 6–11.

144. Перис, С.К. Клиническая 3D – анатомия суставов у собак. Визуальная диагностика. Предрасположенность к патологиям. Оперативные доступы. / С.К. Перис и др. //– Пер. с англ. – М.: Издательство Аквариум, 2020. – 144 с.

145. Петровская, Н.В. Регенерация длинных трубчатых костей в различных условиях / Н.В. Петровская, Н.А. Кононович, А.А. Еманов, Е.Н. Горбач // В книге: Чрескостный остеосинтез по Илизарову: теория и практика. Экспериментально-теоретическое обоснование метода чрескостного остеосинтеза. Саарбрюккен, 2017. - С. 140-174.

146. Полушина, А.Ю. Сравнительные методы остеосинтеза у мелких домашних животных / А.Ю. Полушина, И.М. Мильштейн // Молодежь и наука. – 2017. – № 1. – С. 8.

147. Русаков, В.И. К обоснованию применения метилурацила и пентоксила в хирургии / В.И. Русаков // Вестн. хир. им. Грекова. – 1971. – Т. 106, №3. – С. 9–13.

148. Русаков, В.И. Теоретические обоснования к применению пиримидиновых производных в хирургии / В.И. Русаков // Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины / под ред. В.И. Русакова: Матер. конф. – Ростов н/Д., 1970. – С. 10–20.

149. Русаков, В.И. О влиянии 4-метилурацила на некоторые показатели функционального состояния коры надпочечников / В.И. Русаков, О.И. Волощенко // Клин. хир. – 1976. – №6. – С. 51–53.

150. Русаков, В.И. Экспериментально-цитологические аспекты изучения некоторых сторон механизма действия метилурацила / В.И. Русаков, В.Т. Кучкин // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и

клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Матер. конф. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 15–20.

151. Русаков, В.И. Роль перекисного окисления липидов в процессе регенерации / В.И. Русаков, Н.А. Лукаш, И.Н. Можарова, В.В. Митусов // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике / под ред. Г.Л. Билича и В.Э. Коллы: Межвуз. сб. – Йошкар-Ола, 1981. – С. 208–211.

152. Самошкин, И.Б. Репаративная регенерация костной ткани у собак / И.Б. Самошкин // Ветеринария. – 1996. - №11. - С.44-52.

153. Самошкин, И.Б. Реконструктивно-восстановительная хирургия опорно-двигательного аппарата у собак (клинико-морфологические параллели) / И.Б. Самошкин, Н.А. Слесаренко // Руководство для ветеринарных врачей - М: Советский спорт, 2008 - 200 с.

154. Сахно, Н.В. Определение параметров трубчатых костей у мелких домашних животных для разработки интрамедуллярных и накостных фиксаторов / Н.В. Сахно, И.И. Логвинов, М.А. Орлова, А.С. Фокин, Е.А. Кушнирева, Л.И. Карпушкина // Мат. международ. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию фак. вет. медицины Воронежского ГАУ. - Воронеж, 2006. - С.258-259.

155. Сахно, Н.В. Особенности структуры костного регенерата в зависимости от способа иммобилизации отломков / Н.В. Сахно, И.И. Логвинов, Е.А. Митина [и др.] // Мат. международ. науч.-пр. конф. ветеринарных терапевтов и диагностов, посвящ. 90-летию со дня рождения А.А. Кабыша. - Троицк, 2007. С. 93-94.

156. Сахно, Н.В. Повышение атравматичности инструментов для остеосинтеза / Н.В. Сахно, В.А. Черванев, Л.П. Трояновская, С.В. Леонова, И.И. Логвинов // Мат. 57 международ. науч.-практ. конф. - Кострома, 2006. - С. 114-115.

157. Сахно, Н.В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Сахно Николай Владимирович. – Москва, 2012. – 289 с. – EDN QFNSEN.

158. Сидорова, Ю.И. Зоны безопасного введения фиксирующих элементов при лечении переломов костей голени у собак с использованием чрескостного остеосинтеза / Ю.И. Сидорова, Ю.И. Филиппов, А.В.Акимов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. - 2014.- № 4. - С. 6-9.
159. Сизенцов, А.Н. Антибиотики и химиотерапевтические препараты / А.Н. Сизенцов, И.А. Мисетов, И. Ф. Каримов // Оренбургский гос. ун-т – Оренбург: ОГУ, 2012. – 489 с.
160. Слесаренко, Н.А. Структурные корреляторы функциональных нарушений костного гомеостаза у собак / Н.А. Слесаренко // Мат. междунар. науч.-практ. конф. Воронеж, 2006 г. - С. 270-272.
161. Слесаренко, Н.А. Проблемы остеорепарации в ветеринарной травматологии / Н.А. Слесаренко, И.Б. Самошкин // М. 1996. - 104 с.
162. Смирнов, А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. 2014. №6. С. 9-25.
163. Смирнов, А.В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. 2015. №1. С. 8-17.
164. Смолин, С.Г. Физиология и этология животных / С.Г. Смолин // Учебное пособие. — СПб.: Издательство «Лань», 2016. — 628 с.
165. Стекольников, А.А. Физиотерапия в ветеринарной медицине: Учебник/ А.А Стекольников, Г.Г. Щербаков, Л.Ф. Сотникова, Л.Н. Трудова // СПб.: Лань, 2019. - 372 с.
166. Тейлор, П. Травматология собак и кошек / П. Тейлор, Д. Хаултон - М.: Аквариум-Принт, 2016. - 207 с.
167. Телебокова, И.М. Зоомассаж - прекрасное дополнение к ветеринарному лечению / И.М. Телебокова // В сборнике: Химия, физика, биология, математика: теоретические и прикладные исследования, сборник статей по материалам XIII-XIV международной научно-практической конференции. 2018. С. 30-34.

168. Тер-асатуров, Г.П. Сравнительное экспериментально морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов в замещении костных дефектов / Г.П. Тер-асатуров, М.В. Лекишвили, А.Т. Бигвава, К.С. Аджиев, А.С. Панкратов, А.Ю. Рябов, Ю.Б. Юрасова // Гены и клетки. 2012. №1. С. 81-85.
169. Трудова, Л.Н. Физиотерапевтическая реабилитация мелких домашних животных в условиях ветеринарных клиник / Л.Н. Трудова, А.Г. Смолин, Е.В. Краскова // Международный вестник ветеринарии. 2022; (4): 260 - 264. <https://doi.org/10.52419/issn2072-2419.2022.4.260>.
170. Трудова, Л.Н. Возможности физиотерапии в ветеринарной практике / Л.Н. Трудова // Современные проблемы ветеринарной хирургии: материалы Междунар. науч.-практ. конф.-СПб.,2004.-С.69-70.
171. Ульянов, Д.С. Центр реабилитации животных, задачи и функции / Д.С. Ульянов // Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве: мат. междунар. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 2016. С. 254–257.
172. Ульянов, Д.С. Научное обоснование и совершенствование организационно-методических основ системы реабилитации животных /Д.С. Ульянов, О.Г. Петрова, А.В. Елесин, А.Д. Шушарин, Н.Н. Семенова, Е.В. Скорынина // Аграрный вестник Урала. №12. 2016. С. 62-64.
173. Фольмерхаус, Б. Анатомия собаки и кошки / Б. Фольмерхаус, Й. Фревейн // М.: Аквариум-Принт, 2014. - 580 с.
174. Хаултон, Джон Э.Ф. Травматология собак и кошек / Д.Э.Ф. Хаултон, П. М. Тейлор // [пер. с англ. И. и Ю. Суровцевых]. - Москва: Аквариум, 2016. - 207 с.
175. Холлоуэй, Э. Рентгенография и рентгенология собак и кошек / Э. Холлоуэй, Ф. МакКоннелл // Пер. с англ. – М.: Издательство Аквариум, 2022. – 496 с.:ил. ISBN 978-5-4238-0387-2.
176. Хопта, Е.Б. Особенности минерализации костной ткани в регенератах, формирующихся при стабильном и нестабильном переломах в условиях

чрескостного остеосинтеза / Е.Б. Хопта, С.Ю. Концевая, М.А. Дерхо // Всб. мат. VI межд. научно-практ. конф. – Троицк, 2002. –С. 49-51.

177. Хрусталева, И.В. Анатомия домашних животных / И.В. Хрусталева, Н.В. Михайлов, Я.И. Шнейберг и др. // М.: Колос, 1994. - 703 с.

178. Чернигова, С.В. Сравнительная оценка применения методов, влияющих на регенерацию костной ткани / С.В. Чернигова, П.В. Шестакова, Е.С. Дочилова // Современные тенденции развития ветеринарной науки и практики: Сборник материалов Всероссийской (национальной) научно- практической конференции, Омск, 25–29 апреля 2022 года. – Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2022. – С. 525-529.

179. Шакирова, Ф.В. Динамический морфосонографический контроль репаративной регенерации тканей в условиях хирургической травмы: диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Шакирова Фаина Владимировна, 2011. – 193 с. – EDN XUWTUY.

180. Шамсутдинова, Н.В. Реабилитация после травм конечностей у собак. / Н.В. Шамсутдинова, Г.Г. Шаламова, Е.В. Смелкова // Евразийское Научное Объединение. 2020. № 11-3 (69). С. 214-216.

181. Шебиц, Х. Оперативная хирургия собак и кошек / Х. Шебиц, В. Брасс // М.: Аквариум-Принт, 2012. - 512 с.

182. Шерстнёв, С.В. Рентгенографическая диагностика заболеваний собак и кошек. Сравнительный анализ рентгенографического изображения нормы и патологии /С.В. Шерстнёв // М.: Издательство Аквариум, 2018. – 312 с., ил. ISBN 978-5-4238-0350-6.

183. Шимко, О.В. Магнитотерапия - метод реабилитации спортивных лошадей / автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. Санкт-Петербург, 2012.

184. Adams, J.C. Outline of fracture / J.C. Adams // ed 7, Edinburgh, 1978, F.S Livingstone.

185. Akeson, W.H. Effects of immobilization on joints. *Clinical orthopaedics and related research* / W.H. Akeson, D. Amiel, M.F. Abel, S.R. Garfin, S.L.Y Woo. // 219:28-37; 1987.
186. Alexander, C.S. *Thermotherapie und Hydrotherapie* / C.S. Alexander // *Physikalische Therapie for Kleintiere*. Parey Verlag. 2004.
187. Alexander, J.W. Use of a combination of cortical bone allografts and cancellous bone autografts to replace massive bone loss in fresh fractures and selected non-unions / J.W. Alexander // *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1983. 19, 671-8.
188. Allgöwer, M. The scientific basis of aggressive traumatology in lesions of the locomotor system / M. Allgöwer // *Dialogue* 1:2-3, 1985.
189. Arnoczky, S.P. The connective tissues. In *Canine Orthopedics* (ed. W.G. Whittick) / S.P. Arnoczky, J.W. Wilson // 2nd edn, 1990. pp. 21-9. Lea, Febiger, Philadelphia, PA.
190. Aron, D.N. Application and postoperative management of external skeletal fixators / D.N. Aron, C.W. Dewey // *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 22:69-98, 1992.
191. Aron, D.N. Biologic strategies and a balanced concept for repair of of highly comminuted long bone fractures / D.N. Aron, R.H. Palmer, A.L. Johnson // *Comp Cont Educ* 17:35-49, 1995.
192. Aron, D.N. Experimental and clinical experience with an IM pin external fixator tie-in configuration / D.N. Aron, T.L. Foutz, W.G. Keller // *Vet Comp Orthop Traumatol* 4:86-94, 1991.
193. Bacher, J.D. Effects of autogenous cancellous bone on healing of homogenous cortical bone grafts / J.D. Bacher, R.E. Schmidt // *Journal of Small Animal Practice*, 1980. 21, 235-45.
194. Bardet, J.E. Open drainage and delayed autogenous bone grafting for treatment of chronic osteomyelitis in dogs and cats / J.E. Bardet, RB Hohn, R Basinger // *Am Vet Med Assoc* 183:312, 1983.

195. Bassett, C. Electrical behaviour of cartilage during loading / C. Bassett, R. Pawluk // *Science*; 178:982- -983; 1972.
196. Bebchuk, T.N. Evaluation of a free vascularized medial tibial bone graft in dogs / T.N. Bebchuk, D.A. Degner, R. Walshaw // *Vet Surg* 29:128-144, 2000.
197. Behrens, F. External fixation of tibia: basic concepts and prospective evaluation / F. Behrens, K. Searls // *J Bone Joint Surg* 68B:246-254, 1986.
198. Bernarde, A. An in vitro biomechanical study of bone plate and interlocking nail in a canine diaphyseal femoral fracture model / A. Bernarde, A. Diop, N. Maurel // *Vet Surg* 30:397-408, 2001.
199. Bertran, J. Successful wound healing over exposed metal implants using vacuum-assisted wound closure in a dog / J. Bertran, M. Farrell, N. Fitzpatrick // *J Small Anim Pract* 54:381-385, 2013.
200. Blaeser, L.L. Treatment of biologically inactive nonunions by a limited en bloc ostectomy and compression plate fixation: a review of 17 cases / L.L. Blaeser, J.G. Gallagher, R.J. Boudrieau // *Vet Surg* 32:91-100, 2003.
201. Blake, C.A. Single cycle to failure in bending of three standard and five locking plates and plate constructs / C.A. Blake, R.J. Boudrieau, B.S. Torrance // *Vet Comp Orthop Traumatol* 24:408-417, 2011.
202. Blass, C.E. Mechanical properties of three wire configurations / C.E. Blass, S.B. Arnoczky // *Am J Vet Res* 46:1725, 1985.
203. Blass, C.E. Static and dynamic cerclage wire analysis / C.E. Blass, D.L. Piermattei // *Vet Surg* 15:181, 1986.
204. Blokhuis, T.J. Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: definitions, facts and myths / T.J. Blokhuis, J.J. Arts // *Injury* 42 (Suppl 2): S26-29 2011.
205. Bockstahler, B. Основные факты о физиотерапии собак и кошек. Реабилитация и контроль болевого синдрома: справочное пособие / B. Bockstahler, D. Millis, D. Levine // под ред. И.Ф. Вилковыского. – М.: Издательский дом «Научная библиотека», 2017. – 316 с.

206. Boero Baroncelli, A. Effect of screw insertion torque on push-out and cantilever bending properties of five different angle-stable systems / A. Boero Baroncelli, U. Reif, C. Bignardi // *Vet Surg* 42:308-315, 2013.
207. Bonewald, L.F. Establishment and characterization of an osteocyte- like cell line, MLO-Y4. / L.F. Bonewald // *Bone Miner Metab.* 1999; 17(1): 61-65.
208. Bonewald, L.F. Osteocytes: a proposed multifunctional bone cell. *Musculoskelet Neuronal Interact* / L.F. Bonewald // 2002; 2(3): 239-241.
209. Boson, S. Osteosarcoma masked by osteomyelitis and cellulitis in a dog / S. Boson, A. Singh, K. Murphy // *Vet Comp Orthop Traumatol* 23:366-371, 2010.
210. Boudreau, B. Effect of screw insertion torque on mechanical properties of four locking systems / B. Boudreau, J. Benamou, D.J. von Pfeil // *Vet Surg* 42:535-543,2013.
211. Bouvy, B.M. Ex vivo biomechanics of kirschner-ehmer external skeletal fixation applied to canine tibiae / B.M. Bouvy, M.D. Markel // *Vet Surg* 22: 194-207, 1993.
212. Brinker, W.O. *Small Animal Fracture* / W.O. Brinker // Michigan State University Press, East Lansing, MI. 1978.
213. Brinker, W.O. *Canine and Feline. Surgery* / W.O. Brinker // ed 2, Santa Barbara, California, 1975, American Veterinary Publications.
214. Brinker, W.O. Guidelines for selecting proper implant size for treatment of fractures in dog and cat / W.O. Brinker, G.L. Flo // *J Am Anim Hosp Assoc* 13:476-477, 1977.
215. Brinker, W.O. *Manual of internal fixation in small animals* / W.O. Brinker, R.B. Hohn, W.D. Prieur // Heidelberg, 1984, Springer-Verlag.
216. Brinker, W.O. Principles and application of external skeletal fixation / W.O. Brinker, G.L. Flo // *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 5:197-208, 1975.
217. Brinker, W.O. Removal of bone plates in small animals / W.O. Brinker, G.L. Flo // *J Am Anim Hosp Assoc* 11:577-586, 1975.

218. Brinker, W.O. Stiffness studies on various configurations and types of external fixators / W.O. Brinker, M.E. Verstraete, R.W. Soutas-Little // *J Am Anim Hosp Assoc* 21:280-288, 1985.
219. Brinker W.O: The use of intramedullary pins in small animal fractures: a preliminary report / W.O. Brinker // *North Am Vet* 29:292- 297, 1948.
220. Bromiley, M.W. *Physiotherapie in der Veterinarmedizin* / M.W. Bromiley // Enke Verlag Stuttgart, 1995.
221. Brown, K.L. Bone and cartilage transplantation in orthopaedic surgery / K.L. Brown, R.L. Cruess // *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1982. 64A, 270-75.
222. Brüse, S. Internal fixation with a veterinary cuttable plate in small animals / S. Brüse, J. Dee, W.D. Prieur // *Vet Comp Orthop Trauma* 1:40-46, 1989.
223. Bucholz, RW. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes / R.W. Bucholz // *Clin Orthop Relat Res* 44-52, 2002.
224. Burstiner, L.C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in personnel attending a veterinary surgery conference / L.C. Burstiner, M. Faires, J.S. Weese // *VetSurg* 39:150-157, 2010.
225. Butler, D.S. *Mobilisation of the nervous system* / D.S. Butler // 1 st Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.
226. Cabassu, J.B. Single cycle to failure in torsion of three standard and five locking plate constructs / J.B. Cabassu, M.P. Kowaleski, J.K. Skorinko // *Vet Comp Orthop Traumatol* 24:418-425, 2011.
227. Calori, G.M. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber / G.M. Calori, P.V. Giannoudis // *Injury* 42:1191-1193, 2011.
228. Cannada, L.K. Viable bone and circulatory factors required for survival of bone grafts / L.K. Cannada // *Orthop Clin North Am* 41:5-13; table of contents, 2010.
229. Carney, J.P. Rush intramedullary fixation of long bones as applied to veterinary surgery / J.P. Carney // *Vet Med* 47:43, 1952.

230. Carter, D.R. Biomechanics of fractures. In *Bone in Clinical Orthopedics* (ed. G. Sumner-Smith) / D.R. Carter, D.M. Spengler, W.B. Saunders // Philadelphia, PA. 1982.
231. Cech, O. Prof. Ilizarov and his contribution to the challenge of limb lengthening / O. Cech, T. Tre // *Injury* 24 (Suppl 2): 2-8, 1993.
232. Chidgey, L. Vascular reorganization and return of rigidity in fracture healing / L. Chidgey, D. Chakkalakal, A. Blotcky // *J Orthop Res* 4:173-179, 1986.
233. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology / B. Clarke // *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 3: S131-139.
234. Clary, E.M. Enhancing external skeletal fixation performance: consideration of the pin-bone interface / E.M. Clary, S.C. Roe // *Vet Comp Orthop Traumatol* 8:1-8, 1995.
235. Clary, E.M. In vitro biomechanical and histological assessment of pilot hole diameter for positive-profile external skeletal fixation pins in canine tibiae / E.M. Clary, S.C. Roe // *Vet Surg* 25:453-462, 1996.
236. Cleveland, K.B. Delayed union and nonunion of fractures / K.B. Cleveland // In Canale ST Beaty JH, editors: *Campbell's operative orthopaedic*, ed 12, St. Louis, 2012, Mosby, pp 2977-3016.
237. Cook, S.D. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 induces healing in a canine long-bone segmental defect model / S.D. Cook, G.C. Baffes, M.W. Wolfe // *Clin Orthop Relat Res* 301:302-312, 1994.
238. Coutts, R. The role of continuous passive motion in the postoperative rehabilitation of the total knee patient / R. Coutts, J. Kaita, R. Ball // In 28th meeting of the orthopaedic research society; 1982.
239. Culvenor, J.A. Collection of cortico-cancellous bone graft from the ilium of a dog using an acetabular reamer / J.A. Culvenor, R.J. Parker // *Journal of Small Animal Practice*, 1996. 37, 513-75.
240. Dallman, M.J. Rotational strength of double pinning techniques in repair of transverse fractures of femurs in dogs / M.J. Dallman, R.A. Martin // *Am J Vet Res* 51:123-127, 1990.

241. Davis, M. Flexural and torsional analysis of five acrylics for use in external skeletal fixation / M. Davis, K.S. Schulz, A. Fawcett // *Vet Comp Orthop Traumatol* 11:53-58, 1998.
242. De, Jr. Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis / Jr. De, W.G. Long, T.A. Einhorn, K. Koval // *J Bone Joint Surg Am* 89:649-658, 2007.
243. De Margerie, E.D. Assessing a relationship between bone microstructure and growth rate: a fluorescent labelling study in the king penguin chick (*Aptenodytes patagonicus*) / E.D. De Margerie, J.P. Robin, D. Verrier, J. Cubo, R. Groscolas, J. Castanet // *Journal of Experimental Biology*. 2004; 207:869-879. DOI: <https://doi.org/10.1242/jeb.00841>.
244. De Camp, C.E. Porous titanium-surfaced pins for external skeletal fixation / C.E. De Camp, W.O. Brinker, R.W. Soutas-Little // *J Am Anim Hosp LS. Assoc Green CA*, 24:295-300, Goldstein, 1988.
245. Degna, M.T. Bone transport osteogenesis for limb salvage / M.T. Degna, N. Ehrhart, A. Feretti // *Vet Comp Orthop Traumatol* 13:18-22, 2000.
246. Dejardin, L.M. In vitro mechanical evaluation of torsional loading in simulated canine tibiae for a novel hourglass-shaped interlocking nail with a self-tapping tapered locking design / L.M. Dejardin, J.L. Lansdowne, M.T. Sinnott // *Am J Vet Res* 67:678-685, 2006.
247. Del, H. *Fibel der Elektrodiagnostik und Therapie* / H. Del // Verlag Gesundheit GmbH, Berlin; 1991.
248. Denny, H.R. Arthrodesis in the dog / H.R. Denny // *Veterinary Annual*, 1990. 30, 269-76.
249. Denny, H.R. Bone grafts in small animal orthopaedics / H.R. Denny // *Veterinary Annual*, 1985. 25, 254-62.
250. Dernell, W.S. A comparison of acute pull-out strength between two-way and one-way transfixation pin insertion for external skeletal fixation in canine bone / W.S. Dernell, J. Harari, D.M. Blacketter // *Vet Surg* 22:110-114, 1993.

251. DeTora, M. Mechanical testing of 3.5 mm locking and non-locking bone plates / M. DeTora, K. Kraus // *Vet Comp Orthop Traumatol* 21:318-322, 2008.
252. Dietl, H. Neuere erkenntnisse und ergebnisse zum knochenstoffwechsel und zur osteoporose / H. Dietl // *Journal for orthomolekulare Medizin*; 1: 12-35; 1995.
253. Dosch, P. Lehrbuch der Neuraltherapie / P. Dosch // 11.Auflage, Haug Verlag 1995.
254. Dueland, R.T. Fatigue study of six and eight mm diameter interlocking nails with screw holes of various size and number / R.T. Dueland, R. Vanderby, R.P. McCabe // *Vet Comp Orthop Traumatol* 10:194-199, 1997.
255. Dueland, R.T. Forty-two interlocking nail fracture cases in the dog / R.T. Dueland, K.A. Johnson // *Proceedings, Veterinary Orthopedic Society*, 1994.
256. Dueland, R.T. Interlocking nail - treatment of diaphyseal long- bone fractures in dogs / R.T. Dueland, K.A. Johnson, S.C. Roe // *J Am Vet Med Assoc* 214:59-66 1999.
257. Dueland, R.T. Structural properties of interlocking nails, canine femora, and femur-interlocking nail constructs / R.T. Dueland, L. Berglund, R. Vanderby // *Vet Surg* 25:386-396, 1996.
258. Duhautois, B. Use of veterinary interlocking nails for diaphyseal fractures in dogs and cats: 121 cases / B. Duhautois // *Vet Surg* 32:8-20, 2003.
259. Durall, I. Early experience with the use of an interlocking nail for the repair of canine femoral shaft fractures / I. Durall // *Veterinary Surgery*, 1996. 25, 397-406.
260. Egger, E.L. Canine osteotomy healing when stabilized with decreasingly rigid fixation compared to constantly rigid fixation / E.L. Egger, M.B. Histan // *Vet Comp Orthop Trauma* 6:182-187, 1993.
261. Egger, E.L. Effect of pin insertion on bone pin interface / E.L. Egger, M.B. Histan et al // *Vet Surg* 15:246-252, 1986.
262. Egger, E.L. Static strength evaluation of six external skeletal fixation configurations / E.L. Egger // *Vet Surg* 12:130-136, 1983.
263. Egger, E.L. Textbook of small animal surgery / E.L. Egger // ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.

264. Ehmer, F.A. Bone pinning in fractures of small animals / F.A. Ehmer // J Am Vet Med Assoc 110:14-19, 1947.
265. Ehrlich, P.J. Mechanical strain and bone cell function: a review / P.J. Ehrlich, L.E. Lanyon // Osteoporos Int 13:688-700, 2002.
266. Enneking, W.F. The intra-articular effects of immobilization knee / W.F. Enneking, M. Horowitz // Journal of Bone and Joint: 54 A; 973-985; 1972.
267. Eriksen, E.F. Remodeling and vascular spaces in bone / E.F. Eriksen, G.Z. Eghbali-Fatourehchi, S. Khosla // J Bone Miner Res. 2007; 22(1): 1-6.
268. Etter, C. Treatment by external fixation of open fractures associated with severe soft tissue damage of leg / C. Etter, C. Burri // Clin Orthop 178:81-88, 1983.
269. Faria, M.L. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in absorbable collagen sponge enhances bone healing of tibial osteotomies in dogs / M.L. Faria, Y. Lu, K. Heaney // Vet Surg 36:122-131, 2007.
270. Ferguson, J.F. Fracture of the humerus after cancellous bone grafting in a dog / J.F. Ferguson // Journal of Small Animal Practice, 1996. 37, 232-4.
271. Filipowicz, D.A biomechanical comparison of 3.5 locking compression plate fixation to 3.5-limited contact dynamic compression plate fixation in a canine cadaveric distal humeral metaphyseal gap model / D. Filipowicz, O. Lanz, R. McLaughlin // Vet Comp Orthop Traumatol 22:270-277, 2009.
272. Frank, C. Physiology and therapeutic value of passive joint motion / C. Frank, W.H. Akeson, Sly Woo, D. Amiel, R.D. Coutts // Clinical orthopaedics and related research; 185: 113-125; 1984.
273. Frank, C.B. Ligament healing: current knowledge and clinical applications / C.B. Frank // Journal of the american academy orthopaedic surgeons; 4:74-83: 1996.
274. Friedlaender, G.E. Studies on the antigenicity of bone. I. Freeze-dried and deep-frozen bone allografts in rabbits / G.E. Friedlaender, D.M. Strong, K.W. Sell // J Bone Joint Surg Am 58:854-858, 1976.
275. Fritton, S.P. Fluid and solute transport in bone: flow-induced mechanotransduction / S.P. Fritton, S. Weinbaum // Annu Rev Fluid Mech. 2009; 41: 347-374.

276. Fruchter, A.M. Mechanical analysis of the veterinary cuttable plate / A.M. Fruchter, D.L. Holmberg // *Vet Comp Orthop Trauma* 4:116-119, 1991.
277. Gautier, E. Principles of internal fixation / E. Gautier, S.M. Perren, R. Ganz // *Curr Orthop* 6:220-232, 1992.
278. Gelbermann, R. Effects of early intermittent passive mobilization on healing canine flexor tendons / R. Gelbermann, Sly Woo, K. Lothringer // *Journal of hand surgery*; 7: 170-175; 1982.
279. Gentry, S.J. The use of veterinary cuttable plates: 21 cases / S.J. Gentry, R.A. Taylor, J.F. Dee // *J Am Anim Hosp Assoc* 29:455-458, 1993.
280. Giannoudis, P.V. Bone substitutes: an update / P.V. Giannoudis, H. Dinopoulos, E. Tsiridis // *Injury* 36 (Suppl 3): S 20-27, 2005.
281. Giannoudis, P.V. Fracture healing: the diamond concept / P.V. Giannoudis, T.A. Einhorn, D. Marsh // *Injury* 38 (Suppl 4):S3-6, 2007.
282. Gibson, K.L. Stack pinning of long bone fractures: a retrospective study / K.L. Gibson, RT vanEe // *Vet Clin Orthop Trauma* 4:48-53, 1991.
283. Gillert, O. Elektrotherapie / O. Gillert, W. Rulffs, K. Boegelein // Pflaum Verlag, Munchen; 1995.
284. Gillespie, M.T. impact of cytokines and t lymphocytes upon osteoclast differentiation and function / M.T. Gillespie // *Arthritis Res Ther.* 2007; 9(2): 103.
285. Gordon, S. The effect of the combination of locking screws and non-locking screws on the torsional properties of a locking-plate construct / S. Gordon, N.M. Moens, J. Runciman // *Vet Comp Orthop Traumatol* 23:7-13, 2010.
286. Graham, S.M. Biological therapy of bone defects: the immunology of bone allo-transplantation / S.M. Graham, A. Leonidou, N. Aslam-Pervez // *Expert Opin Biol Ther* 10:883-901, 2010.
287. Grodzinsky, A. Electromechanical and physiochemical properties of connective tissue / A. Grodzinsky // *Critical reviews in biomedical engineering.* 9: 133-199, 1983.

288. Guerrero, T.G. The Advanced Locking Plate System (ALPS): a retrospective evaluation in 71 small animal patients / T.G. Guerrero, K. Kalchofner, N. Scherrer // *Vet Surg* 43:127-135, 2014.
289. Guiot, L.P. Prospective evaluation of minimally invasive plate osteosynthesis in 36 nonarticular tibial fractures in dogs and cats / L.P. Guiot, L.M. Dejardin // *Vet Surg* 40:171-182, 2011.
290. Gumbs, J.M. Comparison of acute and chronic pull out resistance of pins used with the external fixator (Kirschner splint) / J.M. Gumbs, W.O. Brinker, C.E. DeCamp // *J Am Anim Hosp Assoc* 24:231-234, 1988.
291. Guyver, P. Judet osteoperiosteal decortication for treatment of non-union: the Cornwall experience / P. Guyver, C. Wakeling, K. Naik // *Injury* 43:1187-1192, 2012.
292. Haaland, P.J. Appendicular fracture repair in dogs using the locking compression plate in system: 47 cases / P.J. Haaland, L. Sjostrom, M. Devor // *Vet Comp Orthop Traumatol* 22:309-315, 2009.
293. Hadjidakis, D.J. Bone remodeling / D.J. Hadjidakis, I.I. Androulakis // *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092: 385-396.
294. Hannink, G. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? / G. Hannink, J.J. Arts // *Injury* 42 (Suppl 2): S22-S25, 2011.
295. Hefti, F. Heilung von ligamenten und sehnen / F. Hefti, T.M. Stoll // *Orthopade*; 24: 237-245; 1995.
296. Henke, J. Schmerzmanagement bei klein - und heimtieren / J. Henke, W. Erhardt // *Enke Verlag, Stuttgart*; 2001.
297. Hernigou, P. Tissue bioengineeringin orthopedics / P. Hernigou, Y. Homma // *Clin Cases Miner Bone Metab* 9.21-23, 2012.
298. Hing, K. Bioceramic bone graft substitutes: influence of porosity and chemistry / K. Hing // *Int J Appl Ceram Technol* 2:184-199, 2005.
299. Hodge, SC. Vascularized ulnar bone grafts for limb-sparing surgery for the treatment of distal radial osteosarcoma / S.C. Hodge, D. Degner, R. Walshaw // *J Am Anim Hosp Assoc* 47:98-111, 2011.

300. Hohn, R.B. Manual of internal fixation in small animals / R.B. Hohn, H. Rosen // New York, 1984, Springer-Verlag, pp. 289.
301. Horstman, C.L. Biological osteosynthesis versus traditional anatomic reconstruction of 20 long bone fractures using an interlocking nail: 1994-2001 / C.L. Horstman, B.S. Beale, M.G. Conzemius // *Vet Surg* 33:232- 237, 2004.
302. Houlton, J.E.E. Castration and physeal closure in the cat / J.E.E. Houlton, N.J. McGlennon // *Veterinary Record*. 1992. 131, 466.
303. Howard, P.E. An in vitro comparison of the holding strength of partially threaded vs nonthreaded of intramedullary pins / P.E. Howard, G.H. Brusewitz // *Vet Surg* 12:119-122, 1983.
304. Hudson, C.C. Minimally invasive plate osteosynthesis: applications and techniques in dogs and cats / C.C. Hudson, A. Pozzi, D.D. Lewis // *Vet Comp Orthop Traumatol* 22:175-182, 2009.
305. Hulth, A. Current concepts of fracture healing / A. Hulth // *Clin Orthop Relres* 249:265-284, 1989.
306. Hulse, D. Effect of intramedullary pin size on reducing bone plate strain / D. Hulse, K. Ferry, A. Fawcett // *Vet Comp Orthop Traumatol* 13:185-190, 2000.
307. Hulse, D.A. Practical biomechanics. In *Small Animal Orthopedics* (ed. M.L. Olmstead) / D.A. Hulse, W. Hyman // 1995. pp. 57-73. Mosby, St. Louis, MO.
308. Hulse, D.A. Advances in small animal orthopedics / D.A. Hulse, D.N. Aron // *Compendium* 16:831-832, 1994.
309. Hulse, D.A. Reduction in plate strain by addition of an intramedullary pin / D.A. Hulse, W. Hyman, M. Nori // *Vet Surg* 26:451-459, 1997, Part I - Diagnosis and Treatment of Jo Fractures, Lameness, and Joint Disease 152.
310. Hoffer, M.J. Clinical applications of demineralized bone matrix: a retrospective and case-matched study of seventy-five dogs / M.J. Hoffer, D.J. Grifon, D.J. Schaeffer // *Vet Surg* 37:639- 647, 2008.
311. Innes, J.F. Demineralised bone matrix in veterinary orthopaedics: a review / J.F. Innes, P. Myint // *Vet Comp Orthop Traumatol* 23:393-399, 2010.

312. Irubetagoiena, I. Ex vivo cyclic mechanical behaviour of 2.4 mm locking plates compared with 2.4 mm limited contact plates in a cadaveric diaphyseal gap model / I. Irubetagoiena, M. Verset, S. Palierne // *Vet Comp Orthop Traumatol* 26:479-488, 2013.
313. Jantsch H. Niederfrequentes strome zur diagnostik und therapie / H. Jantsch, F. Schuhfried // Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, Munchen, Berlin; 1981.
314. Jenny, J. Kuentscher's medullary nailing in femur fractures of the dog / J. Jenny // *J Am Vet Med Assoc* 17:381-387, 1950.
315. Jenrich, J. Grundlagen der elektrotherapie / J. Jenrich // Urban und Fischer Munchen, Jena; 2000.
316. Jiunn-Jerr, W. Comparison of osteotomy healing under external fixation devices with different stiffness characteristics / W. Jiunn-Jerr, H.S. Shyt, // *J Bone Joint Surg* 66A:1258-1264, 1984.
317. Johnson, A.L. Radial and tibial fracture repair with external skeletal fixation: effects of fracture type, reduction, and complications of healing / A.L. Johnson, S.K. Kneller, R.M. Weigal // *Vet Surg* 18:367-372, 1989.
318. Johnson, K.A. Histologic features of the healing of bone graft donor sites in dogs / K.A. Johnson // *Am J Vet Res* 49:885-888, 1988.
319. Johnson, K.A. Osteomyelitis in dogs and cats / K.A. Johnson // *J Am Vet Med Assoc* 205:1882-1887, 1994.
320. Kerry, R.M. The biology of bone grafting / R.M. Kerry, B.A. Masri, D.S. Garbuz // *Instr Course Lect* 48:645-652, 1999.
321. Kerwin, S.C. Bone grafting and banking / S.C. Kerwin, D.D. Lewis, A.D. Elkins // *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian (European Edition)*, 1991. 13, 671-9.
322. Kirkby, K. Surgical views: Vacuum-assisted wound closure: application and mechanism of action / K. Kirkby, J. Wheeler, J. Farese // *Compend Contin Educ Vet* 31: E1-7, 2009.

323. Kirker-Head, C.A. Recombinant bone morphogenetic proteins: novel substances for enhancing bone healing / C.A. Kirker-Head // *Veterinary Surgery*, 1995. 24, 408-19.
324. Kisner, C. Vom griff zur behandlung / C. Kisner, L.A. Colby // Thieme, Stuttgart, New York (2000 originalausgabe: therapeutic exercise. Foundations and techniques, 1996, Davis Company).
325. Klinke, R. Lehrbuch der Physiologie / R. Klinke, S. Silbernagel // 2 Aufl., Stuttgart. Thieme, 1996.
326. Knothe Tate, M.L. The osteocyte. *Biochem Cell Biol* / M.L. Knothe Tate, J.R. Adamson, A.E. Tami, T.W. Bauer // 2004; 36(1): 1-8.
327. Kolk, A. Current trends and future perspectives of bone substitute materials from space holders to innovative biomaterials / A. Kolk, J. Handschel, W. Drescher // *J Craniomaxillofac Surg*40:706-718, 2012.
328. Kraus, K.H. Bone grafts and substitutes / K.H. Kraus // In Tobias KM, Johnston SA, editors: *Veterinary surgery: small animal*, St. Louis, 2012, Saunders, pp 676-684.
329. Kraus, K.H. Critically sized osteo-periosteal femoral defects: a dog model / K.H. Kraus, S. Kadiyala, H. Wotton // *J Invest Surg* 12:115-124, 1999.
330. Kraus K.H. Effect of clamp type on type II external fixator stiffness / K.H. Kraus, H.M. Wotton // *Vet Comp Orthop Traumatol* on 12:178-182, 1999.
331. Kraus, K.H. Mechanical comparison of two external fixator clamp designs / K.H. Kraus, H.M. Wotton, W.M. Rand // *Vet Surg* 27:224-230, 1998.
332. Laftman, P. Stress shielding by rigid fixation studied in osteotomized rabbit tibiae / P. Laftman, O.S. Nilsson, O. Brosjo // *Acta Orthop Scand* 60:718-722, 1989.
333. Langley-Hobbs, S.J. External skeletal fixation for stabilization of comminuted humeral fractures in cats / S.J. Langley-Hobbs, S. Carmichael // *Journal of Small Animal Practice*. 1997. 38, 280 – 85.
334. Larin, A. Repair of diaphyseal femoral fractures in cats using interlocking intramedullary nails: 12 cases (1996-2000) / A. Larin, C.S. Eich, R.B. Parker // *J Am Vet Med Assoc* 219:1098-1104, 2001.

335. Lauer, S.K. Finite element method evaluation: articulations and diagonals in an 8-pin type 1B external skeletal fixator / S.K. Lauer, D.N. Aron, M.D. Evans // *Vet Surg* 29:28-37, 2000.
336. Lavigne, A. Preliminary results on immobilization-induced stiffness of monkey knee joints and posterior capsule / A. Lavigne, R. Watkins // New York, Mc Millan; 1973.
337. Lee, R. Oscillatory compressional behaviour of articular cartilage and its associated electromechanical properties / R. Lee, E. Frank, A. Grodzinsky // *Journal of biomechanics*; 103: 280- 292;1981.
338. Lesser, A.S. Segmental bone transport for the treatment of bone deficits / A.S. Lesser // *J Am Anim Hosp Assoc* 1994:322-330, 1994.
339. Levitt, L. A developmental model for free vascularized bone transfers in the dog / L. Levitt, J.D. Fowler, M. Longley // *Vet Surg* 17:194-202, 1988.
340. Lewallen, D.G. Comparison of the effects of compression plates and external fixators on early bone healing / D.G. Lewallen, E.Y. Chao // *J Bone Joint Surg* 66A:1084-1091, 1984.
341. Lewis, D.D. Biomechanics of circular external skeletal fixation / D.D. Lewis, D.G. Bronson, M.L. Samchukov, R.D. Welch // *Veterinary Surgery*. 1998. 27, 454 – 64.
342. Lewis, D.D. Initial clinical experience with IMEXTM circular external skeletal fixation system / D.D. Lewis, R.M. Radasch, B.S. Beale // *Vet Comp Orthop Traumatol* 12:108-117, 1999.
343. Lindsey, D. The idolatry of velocities, or lies, damn lies and ballistics (editorial) / D. Lindsey // *J Trauma* 20:1068-1069, 1980.
344. Lopez, M.J. Adult multipotent stromal cell technology for bone regeneration: a review / M.J. Lopez, P.R. Daigle // *Vet. Surg* 42:1-11, 2013.
345. Love, D.N. Antimicrobial sensitivity of staphylococci isolated from dogs / D.N. Love, K.A. Johnson // *Aust Vet prac* 19:196-200, 1992.
346. Lowj Reed, A. Electrotherapy explained / A. Lowj Reed // *Principles and practice*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000.

347. Maller, M. Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group / M. Maller // ed 3, Berlin, 1991, Springer – Verlag.
348. Manolagas, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis / S.C. Manolagas // *Endocr Rev.* 2000; 21(2): 115-137.
349. Marino, J.T. Use of solid and cancellous autologous bone graft for fractures and nonunions / J.T. Marino, B.H. Ziran // *Orthop Clin North Am* 41:15-26, 2010.
350. Martin, T.J. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption / T.J. Martin, J.H. Gooi, N.F. Sims // *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(1): 73-88.
351. Martinez, S.A. Dissipation of heat during polymerization of acrylics used for external skeletal fixator connecting bars / S.A. Martinez, S.P. Arnoczky, G.L. Flo // *Vet Surg* 26:290-294, 1997.
352. Mast, J. Planning and reduction techniques in fracture surgery / J. Mast, R. Jakob, R. Ganz // Berlin, 1989, Springer-Verlag.
353. Matsuo, K. Osteoclast- osteoblast communication / K. Matsuo, N. Irie // *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473(2): 201-209.
354. Matter, P. The effect of static compression and tension on internal remodeling of cortical bone / P. Matter, J. Brennwald // *Helv Chir. Acta* 12(Suppl):5-43, 1975.
355. McAlinden, A. Omentalisation as adjunctive treatment of an infected femoral nonunion fracture: a case report / A. McAlinden, M. Glyde, H. Mc Allister // *Ir Vet J* 62:663-668, 2009.
356. McLaughlin, R.M. Stacked veterinary cuttable plates for treatment of comminuted diaphyseal fractures in cats / R.M. McLaughlin, J.R. Cockshutt, A.B. Kuzma // *Vet Comp Orthop Trauma* 5:22-25, 1992.
357. Milovancev, M. Clinical application of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in 4 dogs / M. Milovancev, P. Muir, P.A. Manley // *Vet Surg* 36:132-140, 2007.

358. Muir, P. Anaerobic bacteria isolated from osteomyelitis in dogs and cats / P. Muir, K.A. Johnson // *Vet-Surg* 21: 463-466, 1992.
359. Myeroff, C. Autogenous bone graft: donor sites and techniques / C. Myeroff, M. Archdeacon // *J Bone Joint Surg Am* 93:2227-2236, 2011.
360. Ness, M.G. Repair of Y-T humeral fractures in the dog using paired «String of Pearls» locking plates / M.G. Ness // *Vet Comp Orthop Traumatol* 22:492-497, 2009.
361. Nicetto, T. Experiences using the Fixin locking plate system for the stabilization of appendicular fractures in dogs: a clinical and radiographic retrospective assessment / T. Nicetto, M. Petazzoni, A. Urizzi // *Vet Comp Orthop Traumatol* 26:61-68, 2013.
362. Noser, G.A. Effect of time on strength of healing bone with bone plate fixation / G.A. Noser, W.O. Brinker // *J Am Anim Hosp Assoc* 13:559-561, 1977.
363. Palmer, R.H. A proposed fracture patient score system used to develop fracture treatment plans (abstract) / R.H. Palmer, D.A. Hulse, D.N. Aron // *Proceedings, 20th Annual Conference of Veterinary Orthopedic Society*, 1993.
364. Palmer, R.H. Decision making in fracture treatment: the Fracture Patient Scoring System / R.H. Palmer // *Proceedings, ACVS Veterinary in J Symposium (Small Animal)*, Washington, 1994.
365. Palmer, R.H. Principles of bone healing and biomechanics of external skeletal fixation / R.H. Palmer, D.A. Hulse // *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 22:45-68, 1992.
366. Parker, R.B. Bone grafting in small animal surgery / R.B. Parker // *Waltham International Focus*, 1995. 5, 9-14.
367. Penwick, R.C. Healing of canine autogenous cancellous bone graft donor sites / R.C. Penwick, D.A. Mosier, D.M. Clark // *Vet Surg* 20:229-234, 1991.
368. Perren, S. Primary bone healing. In *Pathophysiology in Small Animal Surgery* (ed. M.J. Bojrab) / S. Perren // 1981. Lea, Febiger, Philadelphia, PA.
369. Perren, S.M. A dynamic compression plate / S.M. Perren, M Russenberger // *Acta Orthop Scand Suppl* 125:31, 1969.

370. Perren, S.M. Clinical experience with a new compression plate DCR / S.M. Perren, M. Allgöwer // *Acta Orthop Scand Suppl* 125:45, 1969.
371. Perren, S.M. Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group / S.M. Perren // ed 3, Berlin, 1991, Springer-Verlag.
372. Perren, S.M. Some effects of rigidity of internal fixation on the healing pattern of osteotomies / S.M. Perren, P. Hutzschenreuter, S. Steinemann // *Z Surg* 1:77, 1969.
373. Perren, S.M. Current concepts of internal fixation / S.M. Perren, J. Cordey // Berlin, 1980, Springer-Verlag.
374. Piermattei, D.L. An atlas of surgical approaches to the bones and joints of the dog and cat / D.L. Piermattei, K.A. Johnson: // ed 4, Philadelphia, 2004, Saunders.
375. Pinel, C.B. Clinical application of recombinant human bone morphogenetic protein in cats and dogs: a review of 13 cases / C.B. Pinel, G.E. Pluhar // *Can Vet J* 53:767-774, 2012.
376. Pischinger, A. Das system der grundregulation / A. Pischinger // 8. Auf. Heidelberg, Haug; 1980.
377. Plotkin, L.I. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal- regulated kinase activation / L.I. Plotkin, J.L. Aguirre, S Kousteni // *J Biol Chem.* 2005; 280(8): 7317-7325.
378. Pohler, O. Manual of internal fixation in small animals / O. Pohler // ed 2, Berlin, 1998, Springer-Verlag.
379. Pollo, F.E. The role of the external bar in a six-pin type external fixation device / F.E. Pollo, W.A. Hyman, D.A. Hulse // *Vet Comp Orthop Traumatol*, 6:75-79, 1993.
380. Pozzi, A. Surgical approaches for minimally invasive plate osteosynthesis in dogs / A. Pozzi, D. Lewis // *Vet Comp Orthop Traumatol*, 22:316-320, 2009.
381. Preisinger, E. Arbeitsbuch physikalische medizinen / E. Preisinger // Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, Munchen, Berlin, 1997.

382. Rabilard, M. Haematogenous osteomyelitis: clinical presentation and outcome in three dogs / M. Rabilard, L. Souchu, G.W. Niebauer // *Vet Comp Orthop Traumatol* 24:146-150, 2011.
383. Rabillard, M. Effects of autologous platelet rich plasma gel and calcium phosphate biomaterials on bone healing in an ulnar osteotomy model in dogs / M. Rabillard, J.G. Grand, E. Dalibert // *Vet Comp Orthop Traumatol* 22:460-466, 2009.
384. Ragetly, G.R. The rationale behind novel bone grafting techniques in small animals / G.R. Ragetly, D.J. Grifon // *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24:1-8, 2011.
385. Rahn, B.A. Bone healing: histologic and physiologic concepts. In *Bone in Clinical Orthopedics* (ed. G. Sumner-Smith) / B.A. Rahn, W.B. Saunders // 1982. Philadelphia, PA.
386. Rahn, B.A. *Bone in clinical orthopaedics* / B.A. Rahn // Philadelphia, 1982, Saunders.
387. Ralphs, J.R. The joint capsule: structure, composition, aging and disease / J.R. Ralphs, M. Benjamin // *Journal of anatomy*, 184: 503-509; 1980.
388. Reems, M.R. Use of a plate-rod construct and principles of biological osteosynthesis for repair of diaphyseal fractures in dogs and cats: 47 cases (1994-2001) / M.R. Reems, B.S. Beale, D.A. Hulse // *J Am Vet Med Assoc* 223: 330-335, 2003.
389. Reichert, J.C. The challenge of establishing preclinical models for segmental bone defect research / J.C. Reichert, S. Saifzadeh, M.E. Wullschlegel // *Biomaterials* 30:2149-2163, 2009.
390. Rhinelander, F. Micro angiography in bone healing / F. Rhinelander, R.S. Philips, W.M. Steel // *J Bone Joint. Surg.* 50A:643, 1968.
391. Rhinelander, F. The normal microcirculation of diaphyseal cortex and its response to fracture / F. Rhinelander // *J Bone Joint Surg.* 50A:784, 1968.
392. Rittman, W.W. *Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group* / W.W. Rittman, J.K. Webb // ed 3 Berlin, 1991, Springer-Verlag.
393. Rittman, W.W. Open fractures: long-term results in 200 consecutive cases / W.W. Rittman, M. Schibli // *Clin Orthop* 138:132-140, 1979.

394. Robinson, G.W. Current techniques in small animal surgery / G.W. Robinson, Mc. Coyl // Philadelphia, 1975, Lea Febiger.
395. Roe, S.C. Epoxy putty for free-form external skeletal fixators / S.C. Roe, T. Keo // *Veterinary Surgery*. 1997. 26, 472 – 7.
396. Roe, S.C. Classification and nomenclature of external fixators / S.C. Roe // *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 22: 11-18, 1992.
397. Roe, S.C. Mechanical characteristics and comparisons of cerclage wires: introduction of the double wrap and loop / twist tying methods / S.C. Roe // *Vet Surg* 26:310-316, 1997.
398. Roodman, G.D. Pathogenesis of myeloma bone disease / G.D. Roodman // *J Cell Biochem*. 2010; 109(2): 283-291.
399. Rooks, R.I. In vitro cerclage wiring analysis / R.I. Rooks, G.B. Tarvin // *Vet Surg* 11:39-43, 1982.
400. Ross J.T. The use of multiple pin and methylmethacrylate external skeletal fixation of the treatment of orthopaedic injuries in the dog and cat / J.T. Ross, D.T. Matthiesen // *Vet Comp Orthop Trauma* 6:115-121, 1993.2- Fractures: Classification, Diagnosis, and Treatment 151.
401. Rudy, R. Principles of intramedullary pinning / R.I. Rudy // *Vet Clin North Am* 5:209-228, 1975.
402. Salter, R. The biologic effect of continuous passive motion on healing of full-thickness defects in articular cartilage / R. Salter, D. Simmonds, B. Malcolm // *Journal of bone and joint surgery*; 62A: 1232-1251; 1980.
403. Santoni, B.G. Quantifying massive allograft healing of the canine femur in vivo and ex vivo: a pilot study / B.G. Santoni, N. Ehrhart, R. Betancourt-Benitez // *Clin Orthop Relat Res* 470:2478-2487, 2012.
404. Schafer, M. Schmerzmodulation durch kalte, warme oder elektrische stimulation / M. Schafer // In K. Brune, A. Beyer, M. Schafer (Hrsg.). *Schmerz. Pathophysiologie, Pharmakologie, Therapie*. 2001.
405. Schatzker, J. Manual of internal fixation in small animals / J. Schatzker, F. Meutstege, W.D Prieur // ed 2, Berlin, 1998, Springer-Verlag.

406. Schatzker, J. Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group / J. Schatzker // ed 3, Berlin, 1991, Springer- Verlag.
407. Schmiedt, C.W. Comparison of two doses of recombinant human bone morphogenetic protein in absorbable collagen sponges for bone healing in dogs / C.W. Schmiedt, Y. Lu, K. Heaney // *Am J Vet Res* 68:834-840, 2007.
408. Schmokel, H.G: Treatment of tibial fractures with plates using minimally invasive percutaneous osteosynthesis in dogs and cats / H.G. Schmokel, S. Stein, H. Radke // *J Small Anim Pract* 48:157-160, 2007.
409. Schoen, A.M. Akupunktur in der tiermedizin / A.M. Schoen // Urban, Fischer Verlag. Munchen; 2003.
410. Schroeder, E.F. The traction principle in treating fractures and dislocations in the dog and cat / E.F. Schroeder // *North Am Vet* 14:32-36, 1933.
411. Schwach, R.P. Gunshot fractures of extremities: classification, management, and complications / R.P. Schwach, R.D. Parks // *Vet Surg* 8:57-62, 1979.
412. Schwandt, C.S. Locking compression plate fixation of radial and tibial fractures in a young dog / C.S. Schwandt, P.M. Montavon // *Vet Comp Orthop Traumatol* 18:194-198, 2005.
413. Seeman, E. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility / E. Seeman, P.D. Delmas // *N Engl J Med.* 2006; 354(21): 2250-2261.
414. Seibel, M.J. Biochemical markers of bone turnover: Part I: Biochemistry and variability / M.J. Seibel // *Clin Biochem Rev.* 2005; 26(4): 97-122.
415. Seibel, R. Blunt multiple trauma, femur traction, and the pulmonary state / R. Seibel, J. LaDuca, J.R. Border // *Ann Surg* 202:283-395, 1985.
416. Senne, I.B. Effekte der ganzkorperkaltekammer bei patienten mit spondylitis ankylosans / I.B. Senne // Dissertation Ruhr-Universitat Bochum, 2001.
417. Shahar, R. Evaluation of stiffness and stress of external fixators with curved acrylic connecting bars / R. Shahar // *Vet Comp Orthop Traumatol* 13:65-72, 2000.
418. Sinibaldi, K.R. Evaluation of full cortical allografts in 25 dogs / K.R. Sinibaldi // *J Am Vet Med Assoc* 194:1570-1577, 1989.

419. Smeak, D.P. *Brucella canis* osteomyelitis in two dogs with total hip replacements / D.P. Smeak, M.L. Olmstead, R.B. Hohn // *J Am Vet Med Assoc* 191: 986-989, 1987.
420. Smith, M.M. Bacterial growth associated with metallic implants in dogs / M.M. Smith, P.B. Vasseur, H.M. Saunders // *J Am Vet Med Assoc* 195:765-767, 1989.
421. Stader, O. A preliminary announcement of a new method of treating fractures / O. Stader // *North Am Vet* 18:37-38, 1937.
422. Stallings, F.T. An introduction to distraction osteogenesis and the principles of the Ilizarov method / F.T. Stallings, D.D. Lewis, R.D. Welch // *Vet Comp Orthop Traumatol* 11:59-67, 1998.
423. Stambaugh, J.E. External skeletal fixation of comminuted maxillary fractures in dogs / J.E. Stambaugh, D.M. Nunamaker // *Vet Surg* 2: 72, 1982.
424. Stephenson, S. Fracture-associated sarcomas in the dog / S. Stephenson, R.B. Hohn // *J Am Vet Med Assoc* 180: 1189-1196, 1982.
425. Stevenson, S. Bacterial culturing for prediction of postoperative complications following open fracture repair in small animals / S. Stevenson, M. Olmstead, J. Kowalski // *Vet. Surg* 15:99-102, 1986.
426. Stout, S.D. Bone remodeling, histomorphology, and histomorphometry. *Bone Histology: An Anthropological Perspective* / S.D. Stout, C. Crowder // Boca Raton: CRC Press, 2011. pp. 1-21. DOI: <https://doi.org/10.1201/b11393>.
427. Streeter, M. Histological age-at-death estimation. *Bone Histology: An Anthropological Perspective* / M. Streeter // Boca Raton: CRC Press, 2011. pp. 135-152.
428. Suber, J.T. Two unreported modes of interlocking nail failure: breakout and screw bending / J.T. Suber, R.R. Basinger, W.G. Keller // *Vet Comp Orthop Traumatol* 15:228-232, 2002.
429. Szentimrey, D. The anatomic basis of a free vascularized bone graft based on the canine distal ulna / D. Szentimrey, D. Fowler // *Vet Surg* 23:529-533, 1994.
430. Szentimrey, D. Transplantation of the canine distal ulna as a free vascularized bone graft / D. Szentimrey, D. Fowler, G. Johnston // *Vet Surg* 24:215-225, 1995.

431. Tacke, S. Möglichkeiten und grenzen der klinischen algometrie unter besonderer berücksichtigung der praemptiven und postoperativen schmerztherapie beim hund / S. Tacke // Veterinarmedizinische habilitation, Justus-Liebig-Universität, Gießen ISBN 3-89687-642-2; 2003.
432. Tacke, S. Schmerztherapie / S. Tacke // In: Kramer M. (Hrsg.): Kompendium der Allgemeinen Chirurgie. Verlag, Hannover, 244-252; 2003.
433. Teitelbaum, S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? / S.L. Teitelbaum // Am J Pathol. 2007; 170(2): 427-435.
434. Thompson, N. Experience with onlay grafts to the jaws: a preliminary study in dogs / N. Thompson, J.A. Cocoon // Plastic Reconstructive Surgery, 1970. 41, 341.
435. Ting, D. Bone transport osteogenesis for treatment of canine osteomyelitis, a report of two cases / D. Ting, S.W. Petersen, L.M. Dejardin // Vet Comp Orthop Traumatol 23:134-140, 2010.
436. Tomford, W.W. Bone banking. Update on methods and materials / W.W. Tomford, H.J. Mankin // Orthop Clin North Am 30:565- 570, 1999.
437. Toombs, J.P. The SKTM external fixation system: description of components, instrumentation, and application techniques / J.P. Toombs, D.G. Bronson, R.D. Welch // Vet Comp Orthop Traumatol 16:76-81, 2003.
438. Toombs, J.P. Transarticular application of external skeletal fixation / J.P. Toombs // Vet Clin North Am Small Anim Prac 22:181-194, 1992.
439. Toombs, J.P: A review of the key principles of external skeletal fixation / J.P. Toombs // Proceedings, ACVS Veterinary Symposium (Small Animal), Washington, D.C. 1994.
440. Trostel, C.T. Tarsocrural arthrodesis: a clinical report using a circular external fixator / C.T. Trostel, R.M. Radasch // Vet Comp Orthop Traumatol 11:193-196, 1998.
441. Tshamala, M. Osteoinductive properties of the bone marrow - myth or reality / M. Tshamala, H van Bree // Vet Comp Orthop Traumatol 19:133-141, 2006.
442. Uhl, J.M. Mechanical comparison of 3.5 mm broad dynamic compression plate, broad limited-contact dynamic compression plate, and narrow locking compression

plate systems using interfragmentary gap models / J.M. Uhl, B. Seguin, A.S. Kapatkin // *Vet Surg* 37:663-673, 2008.

443. Uthoff, H.K. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments / H.K. Uthoff, P. Poitras, D.S. Backman // *J Orthop Sci* 11:118-126, 2006.

444. Uthoff, H.K. The effects of metal plates on post-traumatic remodelling and bone mass / H.K. Uthoff, M Finnegan // *J Bone Joint Surg Br* 65:66-71, 1983.

445. Unger, M. Classification of fractures of the long bones in the dog and cat: introduction and clinical application / M. Unger, P.M. Montavon, U.F. Heim // *Vet Comp Orthop Trauma* 3:41-50, 1990.

446. Van Den Berg, F. *Angewandte Physiologie* / F. Van Den Berg // Thieme, Stuttgart; 1999.

447. Van Vechten B.J. A comparison of four methods of fixation of osteochondral fragments / B.J. Van Vechten, P.B. Vasseur, J.J. Rodrigo, W Johnson, PH Kass // *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 1993. 6, 80—84.

448. Videmann, T. Connective tissue and immobilization / T. Videmann // *Clinical Orthopaedics*; 221: 26-32; 1987.

449. Vo, T.N. Strategies for controlled delivery of growth factors and cells for bone regeneration / T.N. Vo, F.K. Kasper, A.G. Mikos // *Adv Drug Deliv Rev* 64:1292-1309, 2012.

450. Von Pfeil, D.J. In vitro biomechanical comparison of a plate-rod combination-construct and an interlocking nail-construct for experimentally induced gap fractures in canine tibiae / D.J. Von Pfeil, L.M. Dejardin, C.E. DeCamp // *Am J Vet Res* 66:1536-1543, 2005.

451. Voss, K. Repair of long-bone fractures in cats and small dogs with the Unilock mandible locking plate system / K. Voss, M. Kull, M. Hassig // *Vet Comp Orthop Traumatol* 22:398-405, 2009.

452. Wa, J. Comparison of osteotomy healing with different stiffness characteristics / J. Wa, H.S. Shyt // *J Bone Joint Surg* 66A:1258-1264, 1984.

453. Weber, B.G. Pseudarthrosis: pathophysiology, biomechanics, therapy, results / B.G. Weber, O. C-ech // Bern, 1976, H. Huber.

454. Weese, J.S. A review of multidrug resistant surgical site infections / J.S. Weese // *Vet Comp Orthop Traumatol* 21:1-7, 2008.
455. Weisbrode, S.E. Function, structure, and healing of the musculoskeletal system. In *Small Animal Orthopedics* (ed. M.L. Olmstead) / S.E. Weisbrode // 1995. pp. 27-55. Mosby, St. Louis, MO.
456. Welch, J.A. The intrasosseous blood supply of the canine radius: implications for healing of distal fractures in small dogs / J.A. Welch, R.J. Boudrieau, L.M. Dejardin // *Vet Surg* 26:57-61, 1997.
457. Weller, S. *Manual of internal fixation: techniques recommended by the AO-ASIF group* / S. Weller, D. Höntsch // ed 3, Berlin, 1991, Springer-Verlag.
458. Willer, R.L. A comparison of stainless steel versus acrylic for the connecting bar of external of skeletal fixators / R.L. Willer, E.L. Egger, M.B. Hestand // *J Am Anim Hosp Assoc* 27:541, 1991.
459. Williams, N. Heat conduction of fixator pins with polymethylmethacrylate external fixation / N. Williams, J.L. Tomlinson, A.W. Hahn // *Vet Comp Orthop Traumatol* 10:153-159, 1997.
460. Wilson, D.G. An evaluation of fiberglass cast application techniques / D.G. Wilson, RJ Vanderby // *Vet Surg* 24:1 18-121, 1995.
461. Xing, L. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells / L. Xing, B.F. Boyce // *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328(3): 709-720.
462. Yavropoulou, M.P. Osteoclastogenesis – current knowledge and future perspectives. / M.P. Yavropoulou, J.G. Yovos // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2008; 8(3): 204-216.
463. Zimmermann, G. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes / G. Zimmermann, A. Moghaddam // *Injury* 42(Suppl2): 16-21, 2011.
464. Zohmann, A. *Neuraltherapie in der veterinärmedizin. Grundlagen, diagnose, therapie* / A. Zohmann, M. Kasper // Schlutersche Verlagsanstalt, Hannover; 1994.

## VIII. ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ  
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Департамент координации деятельности  
организаций в сфере сельскохозяйственных наук  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
(ФГБОУ ВО Волгоградский ГАУ)  
проспект Университетский, д.26, Волгоград, 400002  
Тел. (8442) 41-17-84, 41-10-94 Факс: (8442) 41-10-85  
E-mail: volgau@volgau.com

03.05.2023 № 1450/08-08  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебной работе ФГБОУ  
ВО Волгоградского государственного  
аграрного университета, доктор  
технических наук, профессор

 Несмиянов И. А.

« 03 » мая 2023

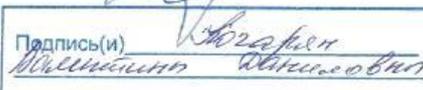
## СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Теоретические материалы и практические разработки, полученные кандидатом ветеринарных наук, доцентом кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Артемьевым Дмитрием Алексеевичем по темам: «Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных» и «Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных», используются в учебном процессе кафедры «Акушерство и терапия» при чтении лекций и проведении лабораторных и практических занятий по дисциплинам «Ортопедия» и «Общая и частная хирургия» для обучающихся специальности 36.05.01 - Ветеринария.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «Акушерство и терапия» ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный аграрный университет»: протокол № 10 от 17 апреля 2023г.

Заведующий кафедрой «Акушерство и терапия»,  
кандидат биологических наук, доцент

 Кочарян В.Д.

Подпись(и)  
  
Заверяю начальник Управления кадровой  
политики и делопроизводства  
 Е.Ю. Коротич  
04.05.23





**Министерство науки и  
высшего образования  
Российской Федерации**

федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
**«Мичуринский государственный  
аграрный университет»**  
(ФГБОУ ВО Мичуринский ГАУ)

Интернациональная ул., д. 101,  
г. Мичуринск, Тамбовская обл., 393760  
Тел. (47545) 3-88-01, доб. 202, 203;  
тел./факс (47545) 3-88-01, доб. 202  
E-mail: info@mgau.ru; http://mgau.ru  
ОКПО 00493534; ОГРН 1026801063508;  
ИНН/КПП 6827002894/682701001

14.04.2023

№ 06-2076

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебно-  
воспитательной работе и  
молодежной политике ФГБОУ ВО  
Мичуринский ГАУ, доктор  
сельскохозяйственных наук, доцент



С.В. Соловьев  
М.П.  
«14.04.2023» 2023г.

**СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ**

Результаты научных исследований кандидата ветеринарных наук, доцента кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Артемьева Дмитрия Алексеевича по темам «Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных» и «Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных», используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплинам: «Ветеринарная хирургия», «Ветеринарная травматология и ортопедия», по специальности 36.05.01 «Ветеринария» ФГБОУ ВО Мичуринский ГАУ.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «Зоотехнии и ветеринарии» ФГБОУ ВО Мичуринский ГАУ: протокол № 9 от «06» апреля 2023г.

Заведующий кафедрой  
«Зоотехнии и ветеринарии» Мичуринский ГАУ  
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

*Самсонова* О.Е. Самсонова

Министерство сельского хозяйства  
Российской Федерации

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**Саратовский государственный  
университет генетики,  
биотехнологии и инженерии  
имени Н.И. Вавилова**  
(ФГБОУ ВО Вавиловский университет)  
пр-кт им. Петра Столыпина зд.4, стр.3,  
г. Саратов, 410012  
факс: (8452) 23-47-81, тел.: 23-32-92  
e-mail: rector@vavilovsar.ru  
www.vavilovsar.ru

от 12.01.2023 № 12/59  
на № \_\_\_\_\_



«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по учебной  
работе ФГБОУ ВО  
Вавиловский университет  
Макаров С.А.  
20 23 г.

### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований доцента кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Артемьева Дмитрия Алексеевича по темам «Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных» и «Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных» используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий с обучающимися специальности 36.05.01 «Ветеринария» на кафедре «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Вавиловский университет: протокол № 5 от 14 сентября 2022 г.

Заведующий кафедрой  
«Болезни животных и ВСЭ»,  
ФГБОУ ВО Вавиловский университет  
доцент, к.в.н.

С.О. Лощинин

Декан факультета  
ветеринарной медицины,  
пищевых и биотехнологий  
ФГБОУ ВО Вавиловский университет  
доцент, к.с-х. н.

Н.Л. Моргунова

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Казанская государственная академия ветеринарной  
медицины имени Н.Э. Баумана»  
(ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ)  
РОССИЯ ФЕДЕРАЦИЯ  
АВЫЛ ХУЖАЛЫГЫ МИНИСТРЛЫГЫ  
югары белем бирү  
Федераль дәүләт бюджет мәгариф учреждениесе  
«Н.Э. Бауман исемендәге Казан дәүләт  
ветеринария медицинасы академиясе»  
420029, Казань, Сибирский тракт, 35  
Тел: (8.843) 273-96-17, факс: (8.843) 273-97-14,  
E-mail: [study@kazanveterinary.ru](mailto:study@kazanveterinary.ru)  
ИНН/КПП 1660007935/166001001  
ОГРН 1021603625427  
Исх. № 003 от «12» 01 20 23 г.  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной  
работе и молодежной политике,  
д.вет.н., доцент  
Мингалеев Д.Н.  
«12» 01 2023 г.

### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований доцента кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии им. Н.И. Вавилова» Артемьева Дмитрия Алексеевича по темам «Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов костей у животных» и «Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов костей у животных» используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий по курсу «Общая и частная хирургия» ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

Материалы рассмотрены на заседании кафедры хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»: протокол №11 от 10 января 2022г.

Заведующий кафедрой хирургии,  
акушерства и патологии мелких  
животных, к.вет.н., доцент

Россия, 420029, г. Казань  
ул. Сибирский Тракт, 35  
Телефон: 8 (843) 273-96-17  
Факс: 8 (843) 273-97-14  
эл. почта: [kgavm\\_baumana@mail.ru](mailto:kgavm_baumana@mail.ru);  
[study@kazanveterinary.ru](mailto:study@kazanveterinary.ru)  
адрес официального сайта: [kazanveterinary.ru](http://kazanveterinary.ru)

  
И.Г. Галимзянов



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский государственный аграрный университет -  
МСХА имени К.А. Тимирязева»  
(ФГБОУ ВО РГАУ - МСХА имени К.А. Тимирязева)

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директора института  
зоотехнии и биологии

ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА  
имени К.А. Тимирязева

Ю.А. Юлдашбаев

«10» апреля 2023 г.

М.П.



### СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Теоретические материалы и практические разработки, полученные кандидатом ветеринарных наук, доцентом кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО Вавиловский университет Артемьевым Дмитрием Алексеевичем по темам: «Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных» и «Остеокондуктивное и остеоиндуктивное биокомпозиционное покрытие имплантов для ускорения консолидации переломов животных», используются при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий по дисциплине «Общая и частная хирургия» для специальности 36.05.01 Ветеринария.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры ветеринарной медицины ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева: протокол № 8 от 7 апреля 2023 г.

Заведующий кафедрой  
ветеринарной медицины  
ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА  
имени К.А. Тимирязева, д.в.н., доцент

Г.П. Дюльгер



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Н.Н. Судакова  
20.11.15 г.

## Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ООО «Саратовский ветеринарный исследовательский центр» результатов научно – исследовательской работы по биокомпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: С.Д. Клюкин, И.С. Родимцевой, Е.Д. Кутиной составили настоящий акт о проведении клинических испытаний и внедрении в лечебный процесс биокомпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации у животных.

Данный материал профилактирует дегенеративно-дистрофические изменения, острые и хронические заболеваний костной системы (ложный сустав, остеоартроз, замедленная консолидация, снижение ангиогенеза и плотности костной ткани), деформацию трубчатых костей и инвалидизацию.

Данный результат объясняется тем, что разработанный биокомпозит имеет osteoconductive и osteoinductive потенциал, обладает биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным действием. За счет данных характеристик зафиксировано сокращение периода консолидации на 19-25%.

Клинико-биохимическими исследованиями крови доказано отсутствие воспалительных, септических, аллергических и токсических реакций со стороны макро- и микроорганизма животных. Ухудшений в процессе реабилитации не было.

Рентгенологически подтверждено отсутствие дегенеративно-дистрофических изменений костной ткани при использовании данного биокомпозиционного остеопластического материала. При этом во всех случаях использования данного материала достигнут хороший анатомо-функциональный эффект лечения с отсутствием видимой хромоты.

Главный ветеринарный врач, к.в.н.

Ветеринарный врач

Ветеринарный врач

С.Д. Клюкин

И.С. Родимцева

Е.Д. Кутина



## САРАТОВСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

г. Саратов, ул. Соколова д. 378  
тел. 8(8452) 74-00-03; +79276200030  
vetmrt64@yandex.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ООО «Саратовский ветеринарный  
исследовательский центр»

Н.Н. Судакова

12 февраля 2015 г.



### Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ООО «Саратовский ветеринарный исследовательский центр» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокomпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: С.Д. Клюкин, И.С. Родимцевой, Е.Д. Кутиной составили настоящий акт о проведении клинических испытаниях и внедрении в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокomпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Благодаря данному покрытию имплантов определено ускорение процесса консолидирования на 17 - 23%. Данный эффект определен остеокондуктивностью, остеоиндуктивностью, биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным воздействием покрытия, что в свою очередь профилактирует дегенеративно-дистрофические реформации костной организации, ангиогенез, резорпционно-секвестрационные процессы, бактериальные заболевания.

Положительный эффект данного покрытия определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Клинико-биохимическими исследованиями крови подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании данного покрытия имплантов.

При всех случаях использования имплантов с данным покрытием достигнут хороший анатомо-функциональный результат с отсутствием хромоты.

Главный ветеринарный врач, к.в.н.

С.Д. Клюкин

Ветеринарный врач

И.С. Родимцева

Ветеринарный врач

Е.Д. Кутина



«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ветеринарной  
клиники «МАРГОША ВЕТ»,  
А.В. Кулаева  
«Июль» 2023 г.

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «МАРГОША ВЕТ» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокomпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: А.В. Кулаева, М.А. Ктиторова, М.Ю. Сафронова составили настоящий акт о клинических испытаниях остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокomпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Данное покрытие имплантатов способствует ускорению сращения переломов на 20 - 27% благодаря наличию остеокондуктивного, остеоиндуктивного потенциала, биосовместимости, полной биоинтеграции и антибактериального действия, что в свою очередь профилактирует возможные дегенеративно-дистрофические реформации костно-суставной организации, снижение ангиогенеза, резорционно-секвестрационные процессы, бактериальные осложнения, инвалидизацию.

Положительный эффект данного покрытия определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Благодаря биоинтеграции биокomпозиционного покрытия создается планомерное распределение компонентов в оперируемой области, что, в свою очередь, ускоряет образование ценных структур обеспечивающих активацию остеобластного процесса.

Клиническим, гематологическим и рентгенологическим методами исследования животных установлено отсутствие каких-либо воспалительных, септических, аллергических, апластических реакций со стороны макро- и микроорганизма.

При этом, во всех случаях применения данной разработки достигнут хороший анатомо-функциональный результат восстановления с отсутствием хромоты

Главный ветеринарный врач

Ветеринарный врач

Ветеринарный врач

А.В. Кулаева

М.А. Ктиторова

М.Ю. Сафронова



«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ветеринарной  
клиники «МАРГОША ВЕТ»,  
А.В. Кулаева  
20 03 г.

Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «МАРГОША ВЕТ» результатов научно – исследовательской работы по биокомпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: А.В. Кулаева, М.А. Ктиторова, М.Ю. Сафронова составили настоящий акт о клинических испытаниях биокомпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации переломов животных.

Данный биокомпозит снижает дегенеративно-дистрофические изменения костно-суставной системы (ложный сустав, артроз, резорбция, секвестрация, замедление консолидации, несращение, остеопороз, сниженная васкуляризация), острых и хронических инфекционных поражений, возможной деформации трубчатых костей и инвалидизации.

Данный результат объясняется тем, что разработанный биокомпозит имеет остеокондуктивный и остеоиндуктивный потенциал, обладает биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным действием. За счет данных характеристик зафиксировано сокращение периода консолидации на 17-24%.

Благодаря гематологическому методу исследования доказано отсутствие воспалительных, септических, аллергических и токсических воздействий со стороны макро- и микроорганизма животных.

Рентгенологическим методом исследования определено отсутствие дегенеративно-дистрофических реорганизаций костной ткани при использовании разработанного биокомпозита. При этом, во всех случаях применения данной разработки достигнут хороший анатомо-функциональный результат восстановления с отсутствием хромоты

Главный ветеринарный врач

Ветеринарный врач

Ветеринарный врач

А.В. Кулаева

М.А. Ктиторова

М.Ю. Сафронова

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»,  
д.в.н., профессор ФГБОУ ВО  
Вавиловского университета  
А.С. Рыхлов  
« 9 » / 10 20 22 г.



Акт

**о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс Учебного научно – технологического центра «Ветеринарный госпиталь» ФГБОУ ВО Вавиловского университета результатов научно – исследовательской работы по биокomпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета**

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: О.В. Астрынская, А.С. Кудинов, В.Ю. Сацкевич составили настоящий акт о клинических испытаниях биокomпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации переломов животных.

Данный биокomпозит снижает дегенеративно-дистрофические изменения костно-суставной системы (ложный сустав, артроз, резорбция, секвестрация, замедление консолидации, несращение, остеопороз, сниженная васкуляризация), острых и хронических инфекционных поражений, возможной деформации трубчатых костей и инвалидизации.

Данный эффект объясняется тем, что разработанный материал обладает остеокондуктивным и остеоиндуктивным потенциалом, отличной биосовместимостью с полной биоинтеграцией, а также антибактериальным действием, что в свою очередь сокращает период консолидации на 10-15%.

На основании проведенных клинико-биохимических исследований крови подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных.

Результаты рентгенографического исследования показали отсутствие проявления тех или иных дегенеративно-дистрофических реорганизаций костной ткани при использовании данного биокomпозиционного остеопластического материала у животных, напротив зарегистрирован естественный процесс репаративного остеогенеза.

Ветеринарный врач, к.в.н., доцент

А.В. Кудинов

Ветеринарный врач, к.в.н.

О.В. Астрынская

Ветеринарный врач

В.Ю. Сацкевич

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор УНТЦ  
«Ветеринарный госпиталь»,  
д.в.н., профессор ФГБОУ ВО  
Вавиловского университета  
А.С. Рыхлов



« 3 » 10 2022 г.

М.П.

Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс Учебного научно – технологического центра «Ветеринарный госпиталь» ФГБОУ ВО Вавиловского университета результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биоконпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: О.В. Астрынская, А.С. Кудинов, В.Ю. Сацкевич составили настоящий акт о клинических испытаниях остеокондуктивного и остеоиндуктивного биоконпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Данное покрытие имплантатов способствует ускорению сращения переломов на 12 - 17% благодаря наличию остеокондуктивного, остеоиндуктивного потенциала, биосовместимости, полной биоинтеграции и антибактериального действия, что в свою очередь профилактирует возможные дегенеративно-дистрофические реформации костно-суставной организации, снижение ангиогенеза, резорционно-секвестрационные процессы, бактериальные осложнения, инвалидизацию.

Положительный эффект данной разработки состоит в том, что при ее использовании, в независимости от места и степени перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, катализируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Благодаря клинико-биохимическим исследований крови подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро и микроорганизма животных при использовании данного покрытия имплантов.

Ветеринарный врач, к.в.н., доцент

А.В. Кудинов

Ветеринарный врач, к.в.н.

О.В. Астрынская

Ветеринарный врач

В.Ю. Сацкевич



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ветеринарной  
клиники «DoctorVET»,  
д.в.н., профессор  
А.А. Волков  
«03» 12 20 22 г.  
М.П.  
г. Саратов, ул. Ж.А.А. Сабитовна, 119

АКТ

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «DoctorVET» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокomпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: С.Н. Бабухина, Е.В. Лоцининой, М.А. Матвеевой составили настоящий акт о проведении клинических испытаниях и внедрении в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокomпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации у животных.

Клиническим и хирургическим методом исследования определено, что данное биокomпозиционное покрытие имеет стабильную плотную форму, с отменной адгезией на имплантатах, с отсутствием нарушений его целостности при механических воздействиях, образующиеся при установке имплантов в костную ткань.

Гематологически, иммунологически и рентгенологически определено, что данное биокomпозиционное покрытие обладает следующими свойствами:

- не оказывает алергизирующее и цитостатическое действие;
- является катализатором механизмов клеточной пролиферации;
- обладает бактерицидным воздействием;
- обладает биоинтеграцией;
- стимулирует алгоритмы остеокондуктивности и остеоиндуктивности;

Благодаря биоинтеграции биокomпозиционного покрытия создается планомерное распределение компонентов в оперируемой области, что, в свою очередь, ускоряет образование ценных структур обеспечивающих активацию остеобластного процесса.

Благодаря данным свойствам, разработанного покрытия имплантов, определено сокращение времени затрачиваемое на консолидацию у животных, на 25-32%.

Ветеринарный врач, к.в.н.

Ветеринарный врач, к.в.п.

Ветеринарный врач

С.Н. Бабухин

Е.В. Лоцинина

М.А. Матвеева



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ветеринарной  
клиники «DoctorVET»,  
д.в.н., профессор  
А.А. Волков



АКТ

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «DoctorVET» результатов научно – исследовательской работы по биокомпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: С.Н. Бабухина, Е.В. Лоцининой, М.А. Матвеевой составили настоящий акт о проведении клинических испытаний и внедрении в лечебный процесс биокомпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации у животных.

Данный материал, имеющий упругую консистенцию, оптимизирует репаративный остеогенез у животных благодаря высвобождению действующих компонентов композита непосредственно в месте приложения (гидроксиапатит, метилурацил, амоксициллин, альгината натрия), обеспечивающего эффект при одномоментном применении, который можно использовать для уменьшения времени консолидирования вяло срастающихся переломов, хирургического лечения ложных суставов, профилактирование бактериальной обсемененности.

Клиническим, гематологическим, рентгенологическим и хирургическим методами установлено, что разработанный остеопластический биоматериал обладает следующими свойствами:

- не дает реакций иммунного отторжения, не обладает алергизирующим действием;
- стимулирует процессы клеточной пролиферации;
- оказывает бактерицидное действие;
- обеспечивает полную биоинтеграцию;
- запускает механизмы остеокондуктивности и остеоиндуктивности;
- активизирует механизм регенерации травмированного органа.

Благодаря данным свойствам композита определено сокращение времени затрачиваемое на консолидацию у животных, на 23-29%.

Ветеринарный врач, к.в.н.

С.Н. Бабухин

Ветеринарный врач, к.в.н.

Е.В. Лоцинина

Ветеринарный врач

М.А. Матвеева



ЭНГЕЛЬССКАЯ  
ВЕТЕРИНАРНАЯ  
КЛИНИКА

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор  
ООО «Энгельсская  
ветеринарная клиника»

« 7 » 01 20 23 г.  
Н.Б. Худеньких

М.П.

**Акт**

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ООО «Энгельсская ветеринарная клиника» результатов научно – исследовательской работы по биокомпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: И.Г. Корчагина, Д.А. Картбаева, Е.С. Платицына составили настоящий акт о проведении клинических испытаниях и внедрении в лечебный процесс биокомпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации у животных.

Данная разработка способствует профилактике дегенеративно-дистрофических патологий, острых и хронических заболеваний костной системы при проведении остеосинтеза как при первичной так и вторичной травме, что в свою очередь снижает процент возможных деформаций костей, а также инвалидизации животных.

Клинически, гематологически и рентгенологически подтверждено, что биокомпозит обладает остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным действием. Благодаря данным свойствам материала установлено ускорение консолидации на 23-29%.

Определено отсутствие воспалительных, септических, аллергических и токсических реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании остеопластического материала в хирургической практике.

В каждом случае применения данного композита достигнут отличный анатомо-функциональный результат хирургического лечения с отсутствием хромоты.

Главный ветеринарный врач, к.в.н.

Ветеринарный врач

Ветеринарный врач



И.Г. Корчагина

Д.А. Картбаева

Е.С. Платицына



## Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ООО «Энгельсская ветеринарная клиника» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокомпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: И.Г. Корчагина, Д.А. Картбаева, Е.С. Платицына составили настоящий акт о проведении клинических испытаниях и внедрении в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокомпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Благодаря данному покрытию имплантов установлено ускорение процесса консолидации на 25 - 32%, за счет остеокондуктивности, остеоиндуктивности, полной биоинтеграции и антисептическим действием. Данные свойства положительно влияют на профилактирование дегенеративно-дистрофических заболеваний костной структуры как при первичной так и вторичной травме.

Положительный эффект данного покрытия определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Гематологическими исследованиями крови установлено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, гепато- и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании данной разработки.

Во всех случаях использования имплантов с данным покрытием достигнут хороший анатомо-функциональный результат с отсутствием хромоты.

Главный ветеринарный врач, к.в.н.

Ветеринарный врач

Ветеринарный врач



И.Г. Корчагина

Д.А. Картбаева

Е.С. Платицына



«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ветеринарной  
клиники «VitaVet»,  
В.С. Степанов  
05 20 23 г.

М.П.

Акт

**о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «VitaVet» результатов научно – исследовательской работы по биокomпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета**

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: В.С. Степанова, О.С. Моисеевой, А.О. Карелиной составили настоящий акт о клинических испытаниях и внедрения в лечебный процесс биокomпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации переломов животных.

Клинически, рентгенологически и гематологически определено, что в разработанный биокomпозит способен профилактировать дегенеративно-дистрофические изменения, острые и хронические патологии костной системы (ложный сустав, остеоартроз, замедленная консолидация, снижение ангиогенеза и плотности костной ткани) при проведении остеосинтеза как при первичной так и вторичной травме, что в свою очередь снижает процент возможных деформаций костей, а также инвалидизации животных.

Данный результат объясняется тем, что разработанный биокomпозит обладает: остеокондуктивностью; остеоиндуктивностью; биосовместимостью; биоинтеграцией; антибактериальным действием.

Положительный эффект данного композита состоит в том, что при его использовании, в независимости от места и степени перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, катализируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации. За счет данных свойств композита определено сокращение времени затрачиваемое на консолидацию, на 26-33%.

На основании проведенных исследований крови подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных.

При этом, во всех случаях применения данной разработки достигнут хороший анатомо-функциональный результат восстановления с отсутствием хромоты у мелких непродуктивных животных.

Директор, главный ветеринарный врач

В.С. Степанов

Ветеринарный врач

О.С. Моисеева

Ветеринарный врач

А.О. Карелина



«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ветеринарной  
клиники «VitaVet»,  
В.С. Степанов  
5 20 23 г.

М.П.

Акт

**о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «VitaVet» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокомпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета**

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: В.С. Степанова, О.С. Моисеевой, А.О. Карелиной составили настоящий акт о клинических испытаниях и внедрения в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокомпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Клиническим и хирургическим методом исследования определено, что данное биокомпозиционное покрытие имеет стабильную плотную форму, с отменной адгезией на имплантатах, с отсутствием нарушений его целостности при механических воздействиях, образующиеся при установке имплантов в костную ткань.

Благодаря данному покрытию имплантов определено ускорение процесса консолидации на 28 - 35%. Гематологически, иммунологически и рентгенологически определено, что данное биокомпозиционное покрытие обладает следующими свойствами: не оказывает алергизирующее и цитостатическое действие; является катализатором механизмов клеточной пролиферации; обладает бактерицидным воздействием; обладает биоинтеграцией; стимулирует алгоритмы остеокондуктивности и остеоиндуктивности, что в свою очередь профилактирует дегенеративно-дистрофические реформации костной организации, ангиогенез, резорционно-секвестрационные процессы, бактериальные заболевания.

Положительный эффект данного покрытия определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

С учетом применения данной разработки как при первичных или вторичных обращениях достигнут хороший анатомо-функциональный результат восстановления с отсутствием хромоты

Директор, главный ветеринарный врач

В.С. Степанов

Ветеринарный врач

О.С. Моисеева

Ветеринарный врач

А.О. Карелина



«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ветеринарной  
клиники «БАЙГА»,  
д.в.н., профессор  
А.В. Красников  
20\_\_ г.

АКТ

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «БАЙГА» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокомпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: А.В. Красникова, Е.С. Красниковой составили настоящий акт о проведении клинических испытаний и внедрении в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокомпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Благодаря данному покрытию имплантов определено ускорение процесса консолидации на 19 - 24%. Данный эффект определен остеокондуктивностью, остеоиндуктивностью, биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным воздействием покрытия, что в свою очередь профилактирует дегенеративно-дистрофические реформации костной организации, ангиогенез, резорционно-секвестрационные процессы, бактериальные заболевания.

Положительный результат данной разработки определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Клинико-биохимическими исследованиями крови подтверждено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, апластической, гепатотоксической и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании данного покрытия имплантов.

Также, во всех случаях использования имплантов с данным покрытием, рентгенологически, подтверждено отсутствие дегенеративно-дистрофических изменений костной ткани. Достигнут положительный анатомо-функциональный результат с восстановлением опороспособности травмированной конечности в короткие сроки.

Главный ветеринарный врач, д.в.н., профессор

А.В. Красников

Ветеринарный врач, д.в.н., профессор

Е.С. Красникова



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ветеринарной  
клиники «БАЙГА»,  
д.в.н., профессор  
А.В. Красников  
» *август* 2023 г.

АКТ

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «БАЙГА» результатов научно – исследовательской работы по биокomпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: А.В. Красникова, Е.С. Красниковой составили настоящий акт о проведении клинических испытаниях и внедрении в лечебный процесс биокomпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации у животных.

Данный биокomпозиционный материал профилактирует дегенеративно-дистрофические изменения, острые, хронические и септические заболевания костной системы (псевдоартроз, остеоартроз, сниженная консолидация, остеопороз и ангиогенез костной структуры), а также возможную деформацию трубчатых костей и инвалидизацию.

Данный результат объясняется тем, что разработанный биокomпозиционный остеопластический материал обладает:

- остеокондуктивностью;
- остеоиндуктивностью;
- биосовместимостью;
- биоинтеграцией;
- антибактериальным действием.

За счет данных свойств композита определено сокращение времени затрачиваемое на консолидацию, на 20-26%.

Благодаря гематологическому методу исследования доказано отсутствие воспалительных, септических, аллергических и токсических воздействий со стороны макро- и микроорганизма животных.

Рентгенологическим методом исследования определено отсутствие дегенеративно-дистрофических реорганизаций костной ткани при использовании разработанного биокomпозита. При этом, во всех случаях применения данной разработки достигнут хороший анатомо-функциональный результат восстановления с отсутствием хромоты.

Директор, д.в.н., профессор

А.В. Красников

Ветеринарный врач, д.в.н., профессор

Е.С. Красникова



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ветеринарной  
клиники «Белый лис»

ФИО

2023 г.

## Акт

**о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «БЕЛЫЙ ЛИС» результатов научно – исследовательской работы по биокомпозиционному остеопластическому материалу для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета**

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: В.О. Кузьмин, Завальнов В.С. составили настоящий акт о клинических испытаниях и внедрения в лечебный процесс биокомпозиционного остеопластического материала для ускорения консолидации переломов животных.

Данная разработка способствует профилактике дегенеративно-дистрофических патологий, острых и хронических заболеваний костной системы при проведении остеосинтеза как при первичной так и вторичной травме, что в свою очередь снижает процент возможных деформаций костей, а также инвалидизации животных.

Клинически, гематологически и рентгенологически подтверждено, что биокомпозит обладает osteoconductive и osteoinductive свойствами, биосовместимостью, биоинтеграцией и антибактериальным действием. Благодаря данным свойствам материала установлено ускорение консолидации на 24-32%.

Определено отсутствие воспалительных, септических, аллергических и токсических реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании остеопластического материала в хирургической практике.

В каждом случае применения данного композита достигнут отличный анатомо-функциональный результат хирургического лечения с отсутствием хромоты.

Главный ветеринарный врач

Ветеринарный врач

В.С. Завальнов

В.О. Кузьмин



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ветеринарной  
клиники «Белый лис»ФИО  
20 23 г.

## Акт

о проведении клинических испытаний и внедрения в лечебный процесс ветеринарной клиники «БЕЛЫЙ ЛИС» результатов научно – исследовательской работы по остеокондуктивному и остеоиндуктивному биокomпозиционному покрытию имплантов для ускорения консолидации переломов животных, кандидата ветеринарных наук Артемьева Дмитрия Алексеевича, доцента ФГБОУ ВО Вавиловского университета

Мы, нижеподписавшиеся, члены комиссии в составе: В.О. Кузьмин, Завальнов В.С. составили настоящий акт о клинических испытаниях и внедрения в лечебный процесс остеокондуктивного и остеоиндуктивного биокomпозиционного покрытия имплантов для ускорения консолидации переломов животных.

Благодаря данному покрытию имплантов установлено ускорение процесса консолидации на 23 - 28%, за счет остеокондуктивности, остеоиндуктивности, полной биоинтеграции и антисептическим действием. Данные свойства положительно влияют на профилактирование дегенеративно-дистрофических заболеваний костной структуры как при первичной так и вторичной травме.

Положительный эффект данного покрытия определен тем, что при его использовании, несмотря на локализацию и степень перелома, активируются, высвобождаются и интегрируются действующие компоненты, оптимизируя процесс естественного остеогенеза и остеорепарации.

Гематологическими исследованиями крови установлено отсутствие воспалительной, септической, аллергической, гепато- и нефротоксической реакций со стороны макро- и микроорганизма животных при использовании данной разработки.

Во всех случаях использования имплантов с данным покрытием достигнут хороший анатомо-функциональный результат с отсутствием хромоты.

Главный ветеринарный врач

Ветеринарный врач

*V. S. Zavalyov* В.С.Завальнов  
*V. O. Kuzmin* В.О. Кузьмин

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2805654

**Биокомпозиционный остеопластический материал для ускорения консолидации переломов животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Васильевич (RU), Клоков Владимир Сергеевич (RU), Бугаенко Дмитрий Алексеевич (RU), Салытчук Анастасия Сергеевна (RU), Ключкина Анна Дмитриевна (RU), Легошкина Диана Дмитриевна (RU)*

Заявка № **2022127854**

Приоритет изобретения **26 октября 2022 г.**

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **23 октября 2023 г.**

Срок действия исключительного права на изобретение истекает **26 октября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат: 429b6a0fe3853164ba9f6f83b73b4aa7  
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2817049

**Остеокондуктивное и остеоиндуктивное  
биокомпозиционное покрытие имплантов для  
ускорения консолидации переломов животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Владимирович (RU), Клоков Владимир Сергеевич (RU), Бугаенко Дмитрий Алексеевич (RU), Салыччук Анастасия Сергеевна (RU), Ключкина Анна Дмитриевна (RU), Леошкина Диана Дмитриевна (RU)*

Заявка № **2022132566**

Приоритет изобретения **12 декабря 2022 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **09 апреля 2024 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **12 декабря 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2816808

Способ оптимизации репаративного остеогенеза  
трубчатых костей животных

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Владимирович (RU)*

Заявка № 2023105344

Приоритет изобретения 07 марта 2023 г.

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации 05 апреля 2024 г.Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 07 марта 2043 г.

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат: 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7  
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2816809

**Способ прагматизации репаративного остеогенеза  
трубчатых костей животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Васильевич (RU)*

Заявка № **2023105695**

Приоритет изобретения **10 марта 2023 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации **05 апреля 2024 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **10 марта 2043 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429b6a0fe3853164ba9f96f83b73b4aa7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2800019

## Костодержатель ветеринарный

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Васильевич (RU), Медведев Владислав Сергеевич (RU), Салыпчук Анастасия Сергеевна (RU)*

Заявка № 2022112005

Приоритет изобретения 04 мая 2022 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 14 июля 2023 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 04 мая 2042 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат: 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7  
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2784814

## Хирургический распатор для животных

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Бугаенко Дмитрий Алексеевич (RU), Клоков Владимир Сергеевич (RU), Козлов Сергей Васильевич (RU)*

Заявка № 2022110793

Приоритет изобретения 21 апреля 2022 г.

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 29 ноября 2022 г.

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 21 апреля 2042 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 69b90077e14c40f0a94e6bd24145d5c7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 20.03.2022 по 26.05.2023

Ю.С. Зубов



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2779002

**Костный ортопедический дистрактор для животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Владимирович (RU), Клоков Владимир Сергеевич (RU)*

Заявка № 2021116724

Приоритет изобретения **09 июня 2021 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации **30 августа 2022 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **09 июня 2041 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 69b90077e14c40f0a94e6bd24145d5c7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 20.03.2022 по 26.05.2023

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2820160

**Способ нейромышечной реабилитации мелких  
непродуктивных животных**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный университет генетики биотехнологии инженерии имени Н.И.Вавилова" (RU)*

Авторы: *Артемьев Дмитрий Алексеевич (RU), Козлов Сергей Васильевич (RU), Лоцинин Сергей Олегович (RU), Шерепера Софья Олеговна (RU)*

Заявка № **2023112523**

Приоритет изобретения **16 мая 2023 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации **30 мая 2024 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **16 мая 2043 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*

