

На правах рукописи

Коробейникова Дарья Александровна

**КЛИНИКО – МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ
ПРИМЕНЕНИЯ ИОНОВ ЛАНТАНОИДОВ**

06.02.04 – Ветеринарная хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана»

Научный руководитель: **Шакирова Фаина Владимировна**
доктор ветеринарных наук, доцент

Официальные оппоненты: **Ягников Сергей Александрович**
доктор ветеринарных наук, профессор,
профессор департамента ветеринарной
медицины Аграрно – технологического
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»

Краснов Виталий Викторович
доктор биологических наук, заведующий
отделом медико - биологических проблем
ФГБНУ «Всероссийский научно -
исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования **«Омский государственный
аграрный университет имени П.А.
Столыпина»**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 года в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 220.042.02 при ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» по адресу: 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина» 109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д.23, <http://www.mgavm.ru> и на сайте ВАК РФ <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 220.042.02,
кандидат ветеринарных наук, доцент

Абрамов Павел Николаевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время в ветеринарной медицине, не теряет своей актуальности, вопрос выбора наиболее оптимального способа лечения животных с костной патологией (Краснов В.В., Ступина Т.А. 2015; Ягников С.А. и др. 2015; Кононович Н.А. 2019). Причинами данной патологии могут являться: сочетанные травмы, ушибы, переломы, а также дегенеративные заболевания (Чернигова С.В. и др. 2016; Шастов А.Л. и др. 2018). Лечение животных с подобного рода патологиями обусловлено с особенностями регенерации костной ткани, связанными с ее длительным процессом заживления (Ватников Ю.А. 2012; Лунева С.Н. и др. 2013, Талашова И.А. и др. 2016). Как известно, степень повреждения детерминирована совокупностью костной травмы и дефектом мягких тканей, смещением отломков, нарушением микроциркуляции в зоне повреждения, что ведет к несращению и развитию воспалительных процессов (Еманов А.А. и др. 2013, Кавалерский Г.М. и др. 2017). В этой связи, проблема замены и восстановления поврежденной костной ткани остается одним из самых актуальных проблем в области ветеринарной травматологии и реконструктивно – восстановительной хирургии (Козлов Н.А. 2000; Самошкин И.Б., Слесаренко Н.А. 2008; Марченкова Л.О. и др. 2017).

В настоящее время идет активный поиск новых методов лечения, которые позволят в кратчайшие сроки восстановить травмированные участки костной ткани, сохраняя при этом ее функциональную активность (Чернигов Ю.В. 2003; Молоканов В.А. и др. 2005; Чернигова С.В. и др. 2016).

Для стимуляции регенерации используют материалы как биологического, так и искусственного происхождения: ауто- и аллотрансплантаты — материалы биологического происхождения; металлы, полимеры, керамика, композитные материалы — искусственного происхождения (Дружинина Т.В. и др. 2015; Кирпичев И.В. и др. 2016). В настоящее время в ветеринарии использование одноименной кости другого животного, после хранения и обработки, не нашло широкого применения (Дюльгер П.Г. и др. 2011; Пичугин Ю.В. и др. 2011). В отличие от материалов биологического происхождения, использование искусственных заменителей для регенерации костной ткани снижается риск передачи инфекций (Ирьянов Ю.М. и др. 2014; Дьячкова Г.В. и др. 2018).

Важное значение имеет такой метод диагностики как рентгенография, позволяющий дать оценку структурно – функциональному состоянию костной ткани в зоне регенерации (Попков А.В. и др. 2015; Позябин С.В., Подскребкина О.А. 2016; Костив Р.Е. и др. 2018).

Широкое распространение в базисной терапии при лечении животных с костными патологиями получили препараты на основе бисфосфонатов. Это класс препаратов обладающих антирезорбтивными свойствами (Lehenkari, P.P. et al. 2002). В настоящее время имеются разноречивые данные о действии различных препаратов из класса бисфосфонатов на процесс регенерации и

травматического ремоделирования костной ткани (Reszka A.A., Rodan G.A. 2003; Дедух Н.В., Поворознюк В.В. 2013).

Большой интерес представляет использование бисфосфонатов местно, однако выявлено, что они не способны удерживаться локально, в месте их введения, в течение продолжительного времени, поэтому данный вопрос остается открытым (Drake M.T., Cremers S.C. 2010; Анников В.В., Карпова А.И. 2010).

Степень разработанности темы

В настоящее время, по данным литературы, проблема стимуляции репаративной регенерации костной ткани посвящено большое количество работ, авторами которых являются: Самошкин И.Б. 2008, Краснов В.В. 2015, Шакирова Ф.В. 2016, Шастов А.Л. 2018, Дьячкова Г.В. 2018, Кононович Н.А. 2019 и многие другие. Вопросы стимуляции остеорегенерации при применении бисфосфонатов изложены в работах: Дедух Н.В. 2013, Родионовой С.С. 2014, Головач И.Ю. 2016, Талашовой И.А. 2016, Житловой Е.А. 2017, Бойчука С.В. 2019 и иностранных авторов: Reszka A.A. 2003, Drake M.T. 2010, Watts N.B. 2010, Miller, P. 2013, Diad, D.L. 2013. Однако, при наличии большого количества проведенных экспериментов, недостаточно изучена проблема локального применения бисфосфонатов, а так же их совместное использование с редкоземельными металлами.

Цель исследования – Представить клинико – морфологическую характеристику особенностей репаративного остеогенеза в условиях погружного остеосинтеза и введения в зону травмы этидронатов лантаноидов и кальция.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить динамику клинико - гематологических показателей экспериментальных животных в послеоперационном периоде при введении соединений на основе лантанид - ионов и кальция;
2. На основании данных рентгенографических исследований установить особенности репаративного остеогенеза и представить денситометрические характеристики формирующегося регенерата.
3. Установить биомеханические параметры оперированной кости при введении соединений на основе лантанид - ионов и кальция в зону травмы.
4. Представить морфометрические показатели костной ткани при сравнительном анализе течения остеорегенерации у экспериментальных животных.
5. Провести сравнительный анализ морфологических показателей параоссальных тканей в зоне травмы.

Научная новизна

Установлены остеоиндукционные свойства соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция при локальном параоссальном

инъекционном введении экспериментальным животным, в условиях индуцированной травмы.

Показано, что введение соединений на основе лантанид – ионов и кальция в зону повреждения не вызывает угнетения показателей эритро- и лейкопоэза.

На основании результатов количественной денситометрии выявлено, что параоссальное введение этидронатов лантаноидов и кальция в зону перелома инициирует формирование на ранних (первые 7 суток) сроках наблюдений костного регенерата с большей структурной плотностью, чем в группе сравнения (без введения соединений).

Процесс репаративной регенерации в условиях применения ионов лантаноидов на начальных (7, 14 сутки) сроках наблюдений протекает с образованием грануляционной, а затем соединительной и ретикулофибринозной тканей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно обоснована возможность параоссального использования соединений на основе этидронатов и кальция с содержанием лантанид - ионов для стимуляции репаративного остеогенеза, что подтверждается комплексом клиничко-морфологических, рентгенографических, биомеханических исследований.

Разработан алгоритм оценки состояния костной ткани в послеоперационном периоде, базирующийся на результатах компьютерной денситометрии регенерата. Показана эффективность использования тестируемых соединений для индукции остеоинтеграции.

Результаты исследования могут являться базой для разработки оценки действия соединений, оптимизирующих (стимулирующих) репаративный остеогенез, применяемых при переломах и дефектах костей.

Методология и методы исследования

Научное обоснование течения процесса репаративного остеогенеза с целью выявления критериев контроля заживления при переломе бедренной кости в условиях интрамедуллярного остеосинтеза с введением соединений, содержащих этидронаты ионы лантаноидов и кальция, определила целесообразность комплексного методического подхода, включающего: анализ клинических, гематологических показателей, классическую рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию, результатов биомеханических исследований, световую микроскопию гистологических срезов, морфометрических данных.

Положения, выносимые на защиту

- Рентгенографические, биомеханические, морфологические, морфометрические показатели костного регенерата – объективные критерии для научного подхода к оценке его структурно – функционального состояния.
- Введение этидронатов ионов лантаноидов способствует формированию и перестройке костной мозоли с преобразованием в конечную генерацию – пластинчатую кость.

- Биомеханические и денситометрические характеристики регенерата – база для определения его степени зрелости.
- Морфологические и морфометрические данные состояния остеорегенерата, как отражение влияния используемого сочетания соединений лантанид-ионов и кальция.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается комплексными исследованиями, которые были выполнены на 75 беспородных белых крысах - самцах.

Применяли клинические, морфологические, гематологические, рентгенографические, биомеханические методы исследования. В ходе исследований полученные цифровые значения были обобщены и проанализированы методом статистического анализа.

Основные положения научно – квалификационной работы (диссертации) доложены и обсуждены на:

- Международной научно – практической конференции «Инновационные решения в ветеринарной медицине, зоотехнии и биотехнологии в интересах развития агропромышленного комплекса». г. Казань, 25 мая 2017 года.
- Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны». г. Санкт-Петербург, 23-24 ноября 2017 года.
- Всероссийской научно – практической конференции «Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации в АПК», посвященной 145 – летию Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. г. Казань, 30 мая 2018 года.
- Всероссийской научно – практической травматолого – ортопедической ветеринарной конференции «Актуальные вопросы в лечении травматолого – ортопедических патологий животных». г. Курган, 7 июня 2018 года.
- 5 th international VetInstanbul Group Congress 8th International Scientific Meeting Days of veterinary medicine. Ohrid, Republic of Macedonia, 23 – 27 September 2018.
- Всероссийской мультидисциплинарной научно – практической конференции, посвященной 100 – летию Казанской школы травматологов – ортопедов «Современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно – двигательного аппарата. Хирургия повреждений мирного времени». г. Казань, 22 – 23 ноября 2018 года.
- 93 – й Международной научно – практической конференции молодых ученых «VI Международный молодежный научный медицинский форум Белые цветы». г. Казань, 10 – 12 апреля 2019 года. (3 место)
- Открытом конкурсе научных работ студентов и аспирантов им. Н.И. Лобачевского. г. Казань, 15 – 20 апреля 2019 года. (2 место).

- I этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ РФ по номинации «Зооветеринарные науки». г. Казань. (2 место).
- II этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений МСХ РФ по Приволжскому федеральному округу в номинации «Зооветеринарные науки» для аспирантов и молодых ученых. г. Казань, 24 апреля 2019г. (3 место).
- III этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Минсельхоза России в номинации «Зооветеринарные науки». г. Москва, 21 – 23 мая 2019г. (5 место).
- VIII Российском Съезде научном медицинском обществе анатомов, гистологов и эмбриологов. г. Воронеж, 23 – 26 мая 2019 года.
- IX Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Purina Partners, посвященной 100 – летию Московской ветеринарной академии. г.Москва, 10-11 октября 2019 года.
- Attended the XI International Congress of AzTOA on “Modern methods of treatment and rehabilitation of musculoskeletal system diseases. Baku, 9 – 10 november 2019.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора и выполнение работы

В представленных материалах диссертантом самостоятельно проведен анализ научной литературы по изучаемой проблеме, экспериментальные исследования, а также послеоперационная реабилитация животных, автором самостоятельно выполнены расчеты и проведены клинические, гематологические, рентгенографические исследования, включая рентгеновскую компьютерную томографию, а также статистическую обработку полученных цифровых данных. Биомеханические исследования были проведены на базе кафедры теоретической механики института математики и механики им Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета, результаты которых отображены в совместной публикации с Саченковым О.А. 2018. Результаты морфологических и морфометрических исследований костной и параоссальных тканей получены автором лично или при его определяющим участии, в совместных работах с д.м.н. Цыплаковым Д.Э.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста (без учета приложений) и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, рекомендаций по использованию научных выводов, списка литературы из 241 источников, в том числе 202 отечественных и 39 зарубежных. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 3 таблицами.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены в 2016-2019 гг. на базе кафедры хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Эксперименты были одобрены Локальным Этическим Комитетом при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 18 декабря 2018г.).

Экспериментальной моделью явились крысы - самцы в возрасте 5 – 6 месяцев, с массой тела $334,96 \pm 4,4$ г. Животные были подобраны по принципу аналогов и разделены на 5 групп по 15 особей в каждой. Крыс содержали в индивидуальных клетках, на полноценном рационе, со свободным доступом к воде и пище.

Всем экспериментальным животным индуцировали перелом бедренной кости в зоне средней трети диафиза, с ее латеральной поверхности (Ахтямов И.Ф. и др. 2020). Оперативное вмешательство проводили под нейролептаналгезией (Rometar 2% 0,15 – 0,2 мл/кг, золетил 100 10 – 15 мг/кг) с соблюдением правил асептики и антисептики (Доманский Н.К. и др. 2010). Оперативный доступ к кости осуществляли через разрез кожи и подкожной клетчатки на уровне большого вертела бедренной кости, линейным разрезом в 2-3см. Далее выполняли разрез по апоневрозу между двуглавой и четырехглавой мышцами бедра. С помощью осцилляторной пилы на малых оборотах, проводили остеотомию, с последующим ретроградным введением соответствующих имплантатов в костномозговой канал. Концы спиц загибали в виде скобы и погружали под кожу.

Животным опытных групп №1 и №3 устанавливали катетер в зону перелома. Выше (≈ 5 мм) зоны перелома рассверливали отверстие диаметром 1,5мм, в которое устанавливали катетер, подводя его в интрамедуллярный канал к зоне перелома. Канюлю катетера выводили под кожу. Заключительный этап операции включал ушивание раны внутрикожным швом.

Животным первой группы (группа сравнения) соединения в зону перелома не вводили; в опытной группе №1 через катетер вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция в зону травмы в дозе 0,4 мл (из расчета: 0,2мл в зону травмы, 0,2мл оставалось в катетере); в опытной группе №2 параоссально с латеральной и медиальной поверхностями вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция в зону травмы в дозе 0,2 мл; в опытной группе №3 через катетер вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) в зону травмы в дозе 0,4 мл (из расчета: 0,2 мл в зону травмы, 0,2мл оставалось в катетере); в опытной группе №4 параоссально с латеральной и медиальной поверхностями вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов

лантаноидов) в зону травмы в дозе 0,2 мл. Все соединения вводили на 3 и 5 сутки после оперативного вмешательства.

Для экспериментальной разработки были использованы соединения вводимого препарата следующего состава с соотношением ингредиентов, г/л :

№1: Этидроновой кислоты моногидрат - 1,8; кальция хлорида дигидрат – 1,44; гадолиния (III) нитрата гексагидрат – 0,30; диспрозия (III) хлорида гексагидрат - 0,038; вода для инъекций (рН раствора 7,3- 7,8) (Девятов Ф.В., Холмогорцев Е.Г., 2003)

№2: Этидроновой кислоты моногидрат - 1,8; кальция хлорида дигидрат – 1,44; вода для инъекций (рН раствора 7,3- 7,8);

Материалом для интрамедуллярного остеосинтеза служили спицы из биотолерантной медицинской стали 12Х18Н9 (г. Курган).

В ходе экспериментального исследования за подопытными животными вели ежедневные клинические наблюдения на протяжении 30 суток.

При исследовании морфологического состава крови отбор проб осуществляли: до операции, на 7-е, 14-е, 30-е сутки после оперативного вмешательства. Определяли: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, морфологический состав лейкоцитов определяли по общепринятой методике (Кондрахин И.П., 1985)

Рентгенографию проводили на рентгеновском аппарате Электрон КРД «ОКО» на 7, 14 и 30 сутки после оперативного вмешательства.

Компьютерную томографию выполняли на 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента на компьютерном томографе Emotion-16 (Siemens). Протокол сканирования включал: нативные исследования при параметрах – 110 кВ, 78...114 мА, толщине среза 0,6 мм, фильтре Bone (Коробейникова Д.А. и др. 2019; Ахтямов И.Ф. и др. 2020).

С помощью компьютерной томографии, полученные сагиттальные срезы регенерата подвергали обработке в режиме мультипланарной реконструкции (MPR).

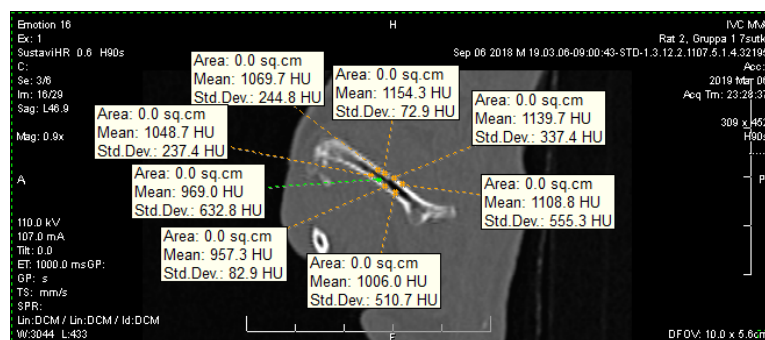


Рисунок 1 - Результаты мультиспиральной компьютерной томографии: мультипланарная реконструкция

На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли область кортикальной пластинки зоны регенерации и в 8 точках автоматически

высчитывали ее плотность в единицах Хаунсфилда (НУ). В единичных случаях при невозможности одномоментного выявления плотности на одном срезе в зоне периостальной реакции, проводили денситометрию на последовательных сагиттальных срезах в сумме 8 контрольных точек. Спицы удаляли перед проведением исследования.

Для проведения биомеханических испытаний были отобраны бедренные кости крыс, с целью определения их весовых и линейных параметров и дальнейшего испытания на изгиб. Для этих целей была спроектирована и собрана экспериментальная оснастка: излеченную кость устанавливали проксимальным отделом в стаканы и закрепляли их с помощью сплава Вуда, после чего производили центровку крепежного кольца, зафиксированного к верхней траверсе пресса, чашки устанавливали на жесткую опору, которую прикрепляли к нижней неподвижной траверсе. При проведении испытаний верхнюю траверсу перемещали и через крепежное кольцо это перемещение передавалось кости, при этом производили учет прикладываемого усилия, перемещения и времени (Герасимов О.В., Королёва Е.В. 2017).

Морфологический анализ костных фрагментов бедренной кости выполняли на 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента. Изготовление гистологических препаратов костной ткани проводили по специальной методике (Коржевский Д.Э. 2005; Пахт А.В., Манизер Н.М. 2008).

Морфологический анализ параоссальных тканей осуществляли на 14-е и 30-е сутки эксперимента. Изготовление гистологических препаратов параоссальных тканей проводили по общепринятой методике (Саркисов Д.С., Перов Д.С. 1996; Romies B. 1954).

Исследование проводили в 3-х группах: сравнения; опытной группе №2 и в опытной группе №4.

Для количественного анализа структурных компонентов применяли морфометрическую сетку случайного шага (Стефанов С.Б., 1974). В зоне перелома определяли площади (в % от общей площади гистологического среза) лейкоцитарно-некротических масс со сгустками крови, грануляционной, соединительной и хрящевой ткани, ретикулофиброзной кости балочного строения и пластинчатой кости, а также ее некротических участков. В параоссальных тканях определяли площади лейкоцитарно-некротических масс со сгустками крови, грануляционной ткани, нормальной и некротически измененной мышечной ткани, рыхлой волокнистой неоформленной и плотной волокнистой оформленной соединительной тканей, жировой ткани, кровеносных сосудов, а также периваскулярного и интерстициального отека. Полученные данные были обработаны статистически с вычислением критерия Стьюдента и величины Р.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета прикладных программ SPSS (v.13.0). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения показателей. Критерий Стьюдента использовали для парных сравнений. Дисперсионный анализ применяли при сравнении показателей трех и более групп. Последующее межгрупповое

сравнение проводилось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Цифровые значения представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинических исследований

Установлено, что общее состояние у всех животных после оперативного вмешательства было угнетенным, пищевая возбудимость восстанавливалась спустя 6 часов, в первые сутки иногда отсутствовала полностью. Двигательную активность наблюдали через 60 минут после оперативного вмешательства. Температура тела оставалась в пределах физиологической нормы.

У животных опытных групп №1 и №3 в области повреждения была выявлена выраженная воспалительная реакция, которая проявлялась в виде отека параоссальных тканей и повышения местной температуры и снижалась к 5-6-м суткам после операции. По данным И. А. Талашовой 2002, воспалительная реакция проявляется на наличие инородного тела. В опытных группах №2 и №4 с параоссальным введением соединений, признаки воспалительной реакции проявлялись значительно слабее и исчезали на 3-4-е сутки.

У всех крыс в раннем послеоперационном периоде была выявлена хромота опирающегося типа средней степени выраженности. Опороспособность конечности полностью восстанавливалась к 10 – м суткам.

Результаты гематологических исследований

У животных опытной группы №2 (с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) и №4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов)) при анализе гематологических показателей было выявлено повышение скорости оседания эритроцитов на 7 –е и 30-е сутки наблюдений. Незначительные колебания скорости оседания эритроцитов в пределах референтных значений могут свидетельствовать о слабом воспалительном процессе, как ответной реакции организма в результате стабилизации костных отломков и возникновения между ними гематомы (Писарев В.В. и др. 2011).

При межгрупповом сравнительном анализе выявлены достоверно значимые изменения на 30 сутки: в опытных группах №1 (с введением лантаноидов через катетер) и №2 скорость оседания эритроцитов повышалась в 1,8 раз относительно группы сравнения (без введения соединений) ($p=0,019$) и опытной группы №4 ($p=0,019$).

Наблюдали снижение содержания эритроцитов в крови животных в группе сравнения (без введения соединений) ($p=0,017$) и в опытной группе №1 (с введением лантаноидов через катетер) ($p=0,011$) на 7-е сутки. Выявленные изменения были незначительны, а их проявление связано с депонированием эритроцитов в зону травмы, что согласуется с мнением Я. В. Гуровой 2001.

У животных всех групп наблюдали снижение концентрации гемоглобина на 7-е сутки. Наблюдаемое незначительное снижение концентрации гемоглобина коррелирует со снижением эритроцитов, что может свидетельствовать о гипоксии ткани и является неизбежным в результате костной травмы (Красников А.В. и др. 2012).

В опытной группе № 3 (с введением этидронатов и кальция через катетер) ($p=0,027$) и в опытной группе № 4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов)) ($p=0,031$) на 14-е и 30-е сутки регистрировали лейкопению. Есть основание наблюдать снижение лейкоцитов связать с их утилизацией и миграцией в очаг повреждения (Алиев Э.О. и др. 2016).

У животных группы сравнения (без введения соединений) на 30-е сутки наблюдали снижение содержания лимфоцитов на 22 % ($p=0,037$). В опытной группе № 1 (с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер) и в опытной группе № 2 (с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) регистрировали лимфоцитопению на 7-е сутки 20 % ($p=0,004$) и 27 % ($p=0,012$), соответственно, что является проявлением течения травматической болезни (Панкратова Т.Н., Ватников Ю.А. 2007).

При анализе лейкограммы наблюдали достоверное ($p=0,041$) увеличение на 71% сегментоядерных нейтрофилов в группе сравнения (без введения соединений) на 30-е сутки. По мнению В. В. Анникова 2011, такая реакция может проявляться в результате угнетения клеточного звена иммунитета. Возрастание данного показателя обнаружено и в опытной группе №1 (с введением соединений с содержанием лантаноидов через катетер) на 7-е сутки на 56 % ($p=0,001$) и на 14-е сутки на 38 % ($p=0,042$). Скачкообразные изменения наблюдали в опытной группе № 2 (с параоссальным введением лантаноидов), повышение показателя на 7-е сутки эксперимента 66 % ($p=0,005$) и на 30-е сутки на 50 % ($p=0,030$). На 7-е сутки эксперимента, которые совпадают с пиком воспаления, как защитно-приспособительной реакции, наблюдали рост сегментоядерных нейтрофилов, который постепенно снижался к 30-м суткам, что совпадает с данными Э.О. Алиева 2016.

На 7-е сутки наблюдений отмечали достоверное ($p=0,048$) повышение в опытной группе № 4 (параоссально вводили соединения без содержания лантанид-ионов) количества палочкоядерных нейтрофилов. На ранних сроках (7-е сутки) повышение их количества может свидетельствовать о тяжести влияния костной травмы (Анников В.В., Якимчук Е.А. 2011).

На всем протяжении наблюдений показатель количества моноцитов претерпевал незначительные изменения у животных всех групп, оставаясь в норме. На 14-е сутки в опытной группе №1 с введением лантанид – ионов посредством катетера, по сравнению с дооперационными данными, установлена эозинопения ($p=0,034$).

Результаты рентгенографических исследований

При анализе рентгенограмм крыс, выполненных в боковой проекции на 7-е сутки эксперимента, во всех группах был выражен поперечный перелом в

области средней трети диафиза бедренной кости, интрамедуллярно фиксированный спицами (Коробейникова Д.А. и др. 2019).

На данном сроке исследований отмечали четко выраженную линию перелома, без признаков консолидации отломков кости.

В группе сравнения (без введения соединений) и в опытной группе №2 на 14 сутки сохранялась прерывистость контуров отломков кости, однако в опытной группе №2 в отдельных случаях была выявлена тенденция краевой периостальной реакции.

В опытных группах №1 и №3, визуально были обнаружены признаки периостальной реакции только на уровне подведения катетера, непосредственно выше зоны перелома. Контур отломков кости сохраняли прерывистость (рис.2).

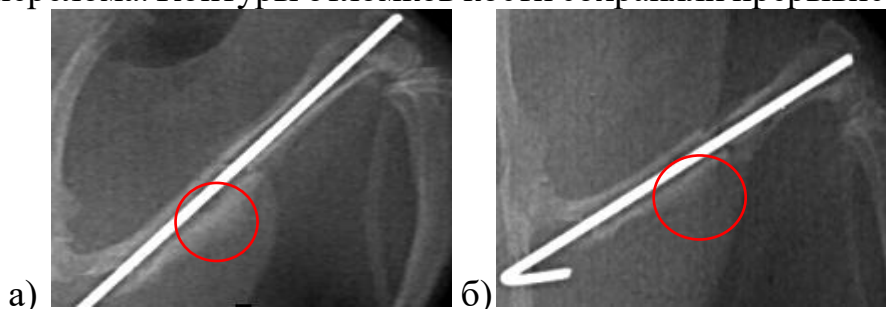


Рисунок 2 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 14-е сутки эксперимента: а – опытная группа №1 (через катетер вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция), б – опытная группа №3 (через катетер вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

На 30 сутки у крыс в группе сравнения (без введения соединений) были выражены периостальная реакция, начальная стадия образования эндостальной мозоли, зона перелома при этом размытая. Тогда как в группе с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция отмечали четко выраженную периостальную мозоль, визуализировали эндостальную мозоль, зона перелома при этом характеризовалась нечеткими контурами (рис.3).

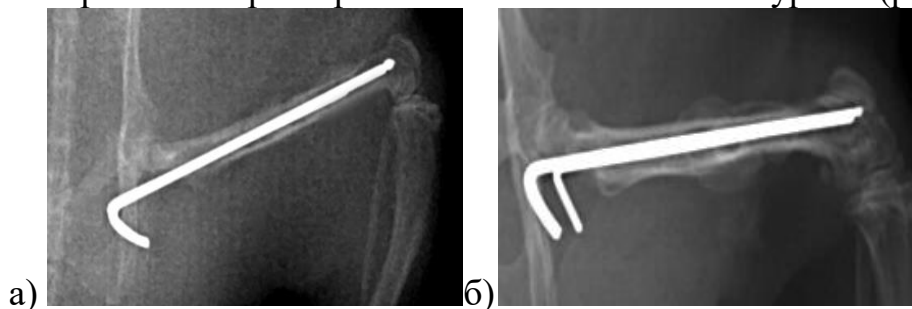


Рисунок 3 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 30-е сутки эксперимента: а – группа сравнения (без введения соединений), б – опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

В опытной группе №1 на данных сроках наблюдений прослеживалась тень в виде реакции надкостницы в зоне перелома и на уровне подведения катетера,

линия перелома в этом случае просматривалась. В опытной группе №3 на 30 сутках хорошо прослеживали линию перелома, периостальная мозоль была выражена только в зоне подведения катетера. В опытной группе №4 наблюдали периостальную консолидацию при размытой линии перелома.

*Результаты исследований
по данным рентгеновской компьютерной томографии*

В ходе проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) бедренных костей интактных крыс было выявлено, что плотность кортикальной пластинки в области средней трети диафиза составила $1718 \pm 43,1$ HU (табл. 1).

Таблица 1.
Денситометрические показатели плотности кортикальной пластинки (HU)

Группа	До операции	Сутки после операции		
		7	14	30
Группа сравнения	1718± 43,1	1052,84±9,6	1222,3±10,4	1278,3±27,2
Опытная группа №2		1331,06±16,4	1587,5±34,7	2041,9±60,6
Опытная группа №4		1012,4±3,8	1133,7±15,4	1304,7±13,6

На 7-е сутки после операции на серии рентгеновских компьютерных томограмм был выявлен поперечный перелом средней трети диафиза бедренной кости.

Плотность кортикальной пластинки у животных группы сравнения (без введения соединений) на данном сроке составила $1052,8 \pm 9,6$ HU, а в опытной группе №4 с параоссальным введением соединений без содержания ионов лантаноидов она была равна $1012,4 \pm 3,8$ HU, что на 20 % ($p=0,001$) и 24% ($p=0,001$) достоверно ниже, чем в опытной группы №2 с параоссальным введением лантаноидов, соответственно ($1331,0 \pm 16,4$ HU) (табл.1, рис. 4) (Коробейникова Д.А. и др. 2019).

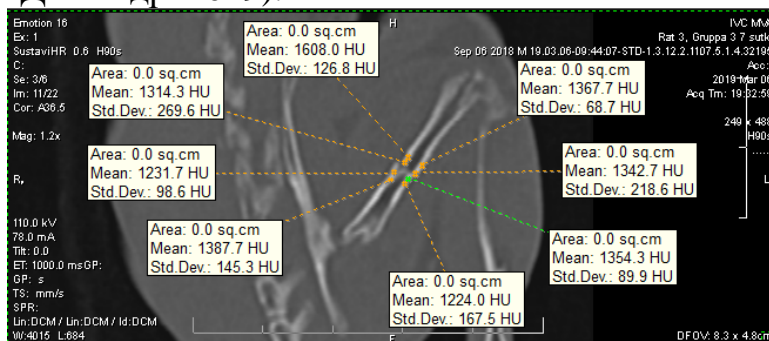


Рисунок 4 - МСКТ бедренной кости с областью перелома. 7-е сутки эксперимента. Мультипланарная реконструкция (MPR): опытная группа №2

На 14-е сутки были выявлены достоверные различия между группами, где плотность кортикальной пластинки у животных в группе сравнения без введения

соединений, была достоверно (на 23 %) ниже, чем у животных в опытной группе №2 с введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, и составляла $1222,3 \pm 10,4$ НУ и $1587,5 \pm 34,7$ НУ, соответственно ($p=0,001$). В опытной группе №4 плотность была ниже на 29% и составляла $1133,7 \pm 13,4$ НУ ($p=0,042$) (табл. 1).

На 30-е сутки результаты компьютерной томографии показали, что плотность кортикальной пластинки у крыс опытной группы №2 была достоверно выше на 37%, чем в группе сравнения (без введения соединений) и опытной группы №4 ($p=0,001$) (табл. 1).

Результаты биомеханических исследований

Испытание бедренных костей на изгиб были выполнены в группах при параоссальном введении соединений.

В ходе испытаний было выявлено, что кость интактной конечности выдерживает максимальные напряжения в $83,01 \pm 14,40$ МПа, ее модуль упругости составляет $880,1 \pm 83,81$ МПа (табл. 2).

В группе сравнения (без введения соединений) на 30 сутки исследований значение максимального напряжения составило $10,36 \pm 3,83$ МПа, при модуле упругости - $90,32 \pm 31,94$ МПа.

В опытной группе №2 (при введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция) излом бедренной кости на изгиб проявлялся при напряжении в $13,41 \pm 3,05$ МПа, модуль упругости составил $209,92 \pm 58,21$ МПа.

В опытной группе №4 (при введении соединений на основе этидронатов и кальция без лантаноидов) бедренная кость не выдерживала напряжение выше $5,52 \pm 1,05$ МПа, при модуле упругости $96,27 \pm 45,62$ МПа.

Таблица 2.

Показатели максимальных напряжений σ_{max} и модуля упругости Юнга E

Показатели / группы	Интактная кость	Группа сравнения	Опытная группа №2	Опытная группа №4
Максимальное напряжение (σ_{max})	$83,01 \pm 14,40$	$10,36 \pm 3,83$	$13,41 \pm 3,05$	$5,52 \pm 1,05$
Модуль упругости (модуль Юнга)	$880,1 \pm 83,81$	$90,32 \pm 31,94$	$209,92 \pm 58,21$	$96,27 \pm 45,62$

Результаты гистологических исследований

1. Результаты гистологических исследований костной ткани при параоссальном введении соединений и в группе сравнения

На 7 сутки в группе сравнения (без введения соединений) наблюдали процессы экссудативного воспаления, вызванные повреждением. В целом, лейкоцитарно-некротические массы, от общего среза, занимали $5,88 \pm 2,05\%$. Была выражена пролиферация кровеносных сосудов и миграция фибробластов. Выявлены разрастание коллагеновых волокон и начальные процессы костеобразования. По краям отломков кости на данном сроке наблюдений завершилось рассасывание некротических масс.

Между костными балками в ряде случаев выявлены поперечные перемычки. В опытной группе №2 с параосальным введением ионов лантаноидов и кальция на данном сроке процесс заживления, относительно группы сравнения (без введения соединений), протекал активнее. Так, площадь лейкоцитарно-некротических масс составляла $4,30 \pm 1,73\%$. В то же время объем ретикулофиброзной кости балочного строения увеличивался до $43,82 \pm 5,73\%$. Опытная группа №4 с параосальным введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) характеризовалась слабой скоростью регенераторного процесса. Так, площадь лейкоцитарно-некротических масс составляла $12,38 \pm 4,05\%$, то есть почти вдвое больше, чем в остальных группах. Особо следует отметить достоверно меньшую, по сравнению с опытной группой №2, площадь ретикулофиброзной кости балочного строения - $20,18 \pm 5,22\%$ ($p=0,028$).

На 14 – е сутки в группе сравнения (без введения соединений) происходила трансформация предварительной соединительнотканной мозоли в предварительную костную мозоль, представленную ретикулофиброзной костью, площадь которой составляла $34,72 \pm 4,27\%$. Новая пластинчатая кость еще не была сформирована. Процесс заживления в опытной группе №2 на данном сроке наблюдений несколько замедлялся. Так, площадь лейкоцитарно-некротических масс составляла $5,76 \pm 1,50\%$, грануляционной ткани - $8,96 \pm 1,55\%$, соединительной ткани - $13,86 \pm 2,27\%$, хрящевой ткани - $11,22 \pm 4,10\%$, ретикулофиброзной кости балочного строения - $27,18 \pm 3,18\%$. В опытной группе №4, где на предыдущем сроке были выявлены наиболее слабые репаративные процессы, происходила их значительная активизация. Так, в четыре раза уменьшались площадь лейкоцитарно-некротических масс - до $2,56 \pm 0,87\%$ и увеличивалась площадь соединительной ткани - до $17,62 \pm 3,27\%$. Особо следует отметить увеличение площади, занимаемой ретикулофиброзной костью балочного строения – до $30,98 \pm 5,50\%$.

На 30 – е сутки, в большинстве случаев, в группе сравнения (без введения соединений) наблюдали неосложненное заживление с началом формирования пластинчатых структур кости, площадь которых на данном этапе составляла $27,92 \pm 5,20\%$ (рис. 5А). Репаративные процессы в опытной группе №2 вновь значительно опережали таковые в группе сравнения (без введения соединений) и в опытной группе №4 без введения ионов лантаноидов. Во всех наблюдениях дефект был замещен ретикулофиброзной костью ($48,68 \pm 3,25\%$) с диффузным обызвествлением балок, она на многих участках трансформировалась в пластинчатую кость ($48,40 \pm 2,34\%$), которая по площади достоверно в 1,7 раз ($p=0,005$) опережала группу сравнения (без введения соединений) (рис. 5Б). Полученные данные в опытной группе №4 (без ионов лантаноидов) были противоречивы. Так, репаративные процессы отраженные в установленных морфометрических показателях, протекали активнее, чем в группе сравнения (без введения соединений), но уступали таковым опытной группе №2.

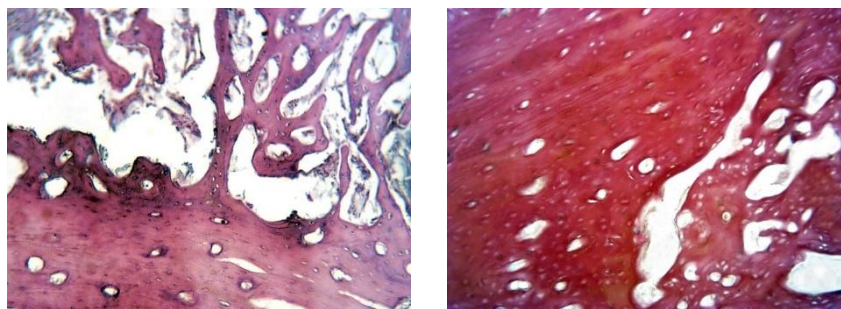


Рисунок 5 – А: Микроморфологическая картина области перелома, без введения соединений, на 30 - е сутки эксперимента. Группа сравнения. Трансформация ретикулофиброзной кости балочного строения в пластинчатую. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10. Б: Микроморфологическая картина области перелома, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, на 30 - е сутки эксперимента. Опытная группа №2. Компактная (слева) и губчатая (справа) пластинчатая кость. Ван Гизон. Об.20, ок.10.

2) Результаты гистологических исследований параоссальных тканей при введении соединений интактным животным

На 14 сутки исследований, у животных с введением в параоссальные ткани соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов), морфологические изменения характеризовались отсутствием лейкоцитарно-некротических масс. Локально наблюдали периваскулярный и интерстициальный отек с дисконкомплексацией мышечных волокон. Выявлены небольшие участки грануляционной, соединительной и жировой тканей. Встречались отдельные очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 6А).

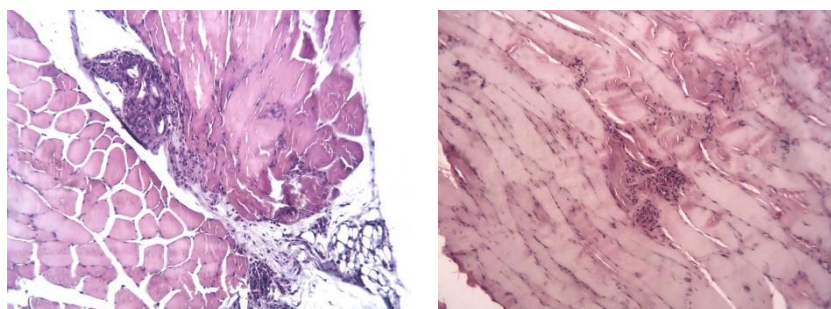


Рисунок 6 – А: Микроморфология области параоссальных тканей, на 14 – е сутки эксперимента: параоссальное введение соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов). Интерстициальный отек с дисконкомплексацией мышечных волокон, участки грануляционной, соединительной и жировой тканей, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10. Б: Микроморфология в области параоссальных тканей, на 30 – е сутки эксперимента: А - параоссальное введение соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов). Небольшой очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат в строме мышцы нормального гистологического строения. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

У животных с введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, на данном сроке, соединительная и жировая ткани занимали большую площадь. Клеточная инфильтрация была более выражена, относительно животных с введением соединений без содержания ионов лантаноидов.

На 30 сутки наблюдений, у животных с введением соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов), мышцы имели практически типичную гистологическую структуру. Редко были обнаружены отдельные небольшие лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 6Б).

У животных с введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, на 30 – е сутки наблюдений местами сохранялся интерстициальный отек, выявлены обширные участки соединительной и жировой тканей, зачастую с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

3) Результаты гистологических исследований параоссальных тканей при параоссальном введении соединений и в группе сравнения в условиях интрамедуллярного остеосинтеза

Морфометрический анализ структурных соединений в группе сравнения (без введения соединений) на 14 – е сутки показал, что относительная площадь неизменной мышечной ткани в среднем составляла $51,80 \pm 7,64\%$. При этом $4,10 \pm 1,41\%$ приходилось на участки некротически измененных мышечных волокон. Как результат перенесенной травмы сохранялись периваскулярный и интерстициальный отек, лейкоцитарно-некротические массы и грануляционная ткань. Также обнаружены участки рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, плотной волокнистой соединительной ткани и жировой клетчатки. Полученные на данном сроке эксперимента данные позволили выявить определенную корреляцию состояния параоссальных структур с изменениями в костной ткани.

Процессы регенерации в опытной группе №2 (с введением ионов лантаноидов) несколько отставали от группы сравнения (без введения соединений). Был сильнее выражен посттравматический интерстициальный и периваскулярный отек, а также сохранялись некротически измененные участки мышцы - $11,26 \pm 3,32\%$.

В опытной группе №4 (с параоссальным ведением соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) на этом этапе наблюдений регенераторные процессы по некоторым параметрам опережали таковые в других группах. Типичная по структурной организации мышечная ткань занимала $55,02 \pm 8,15\%$, а некротически измененные мышечные волокна – всего $1,34 \pm 0,72\%$.

На 30 – е сутки в группе сравнения (без введения соединений) площадь неизменной мышечной ткани, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивалась до $58,32 \pm 7,01\%$. Участки некротически измененных мышечных волокон занимали площадь - $3,38 \pm 3,38\%$. Площадь лейкоцитарно-некротических масс составляла $1,52 \pm 1,52\%$; грануляционной ткани -

1,62±1,62%; рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани - 6,36±1,12%; плотной волокнистой ткани - 11,72±2,89%.

По сравнению с предыдущим сроком, наблюдали выраженную положительную динамику в опытной группе №2 (с параоссальным введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция) на 30 сутки. Типичная мышечная ткань занимала уже 60,96±7,83%.

Положительные результаты были также зарегистрированы в опытной группе №4 были также характерны положительные результаты. Типичная мышечная ткань занимала площадь 72,08±7,49%, плотная волокнистая соединительная - 5,60±0,42% и жировая - 2,06±1,20%, что свидетельствует о полноценном регенераторном процессе.

4) Результаты гистологических исследований костной ткани групп животных при введении соединений через катетер в зону травмы

Прежде всего, при данном методе введения, обращало на себя внимание отсутствие каких-либо морфологических отличий между группами с использованием соединений на основе этидронатов и кальция и в сочетании его с лантаноидами. В обоих случаях заживление протекало значительно хуже, чем в группе сравнения (без введения соединений). Процессы репаративной регенерации на всех сроках наблюдения осуществлялись медленнее, как правило, путем непрямого остеогенеза через образование хрящевой ткани и с наличием осложнений. Даже на 30 сутки ни в одном из наблюдений не наблюдали полного неосложненного заживления перелома.

Проведенные исследования показали, что перелом бедренной кости у крыс сопровождается выраженной системной реакцией организма, которая проявляется в виде снижения аппетита, наличия более выраженных воспалительных процессов в группах с введением соединений с помощью катетера, длительного нарушения функции поврежденной конечности (Коробейникова Д.А. и др. 2019).

Реакция организма экспериментальных животных на введение исследуемых соединений была оценена нами на основании анализа гематологических показателей. Результаты исследований периферической крови отражают глубину патологического процесса и состояние экспериментальных животных (Ватников Ю.А. 2012). Экспериментально установлено, что соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, не вызывают угнетение эритро- и лейкопоэза. Снижение содержания гемоглобина наблюдали в группе сравнения (без введения соединений) и у опытных групп №1, №2 и №3 на 7 сутки после оперативного вмешательства. Выявленные изменения в гематологических показателях были выражены в основном в первую половину эксперимента, что можно связать с развитием воспалительных процессов в костной и параоссальных тканях (Шакирова Ф.В., Житлова Е.А. 2016).

По результатам рентгенографического исследования консолидация костных фрагментов в группе сравнения (без введения соединений) и в опытной группе № 2 с параоссальным введением ионов лантаноидов к 3-м суткам

происходила за счет периостальной и эндостальной мозоли, которая была более выраженной после введения тестируемых соединений. В опытной группе № 4 с введением этидронатов и кальция в ходе эксперимента консолидацию отломков наблюдали за счет периостальной мозоли.

Перестройка костной ткани в зоне травмы у крыс с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция, происходила в более ранние (7 сутки) сроки в отличие от группы сравнения (без введения соединений) и опытной группы №4 с введением соединений без содержания лантанид - ионов, что подтверждалось формированием кортикальной пластинки в зоне остеоклазии с более высокими показателями плотности (Ахтямов И.Ф. и др. 2020).

Установленные биомеханические характеристики позволяют выявить факторы риска возникновения патологических изменений для разработки методов их лечебной коррекции (Краснов В.В. 2012). В результате биомеханических исследований установлено, что в группе с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция бедренная кость выдерживает максимальное напряжение в $13,41 \pm 3,05$ МПа, при этом уступает показателям интактной кости, однако превосходит группу сравнения (без введения соединений), при этом модуль Юнга / модуль упругости был равен $209,92 \pm 58,2$ МПа.

Эффект применения соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция нами выявлен уже на ранних сроках (7-е сутки) после травмы. При их применении снижается интенсивность воспалительной реакции, вызванной травмой, уменьшается объем лейкоцитарно-некротических масс и травматического отека. На 7-е и 14-е сутки эксперимента, в отличие от группы сравнения (без введения соединений), ускоряется процесс репаративной регенерации с образованием грануляционной, а затем соединительной ткани и ретикулофиброзной кости балочного строения. Кроме того, реже встречается непрямо́й остеогенез, то есть образование кости через хрящевую ткань. В результате этого на поздних (30-е сутки) сроках в большинстве наблюдений имеет место неосложненное заживление в области повреждения с наличием значительной площади сформированной компактной и губчатой пластинчатой кости, которая почти вдвое больше, чем в 2-х других группах.

Исследование регенерации окружающих зону перелома мышц показало, что, в отличие от заживления костной ткани, регенерация параоссальных тканей протекала активно, как при введении соединений с лантаноидами, так и при их отсутствии. Они по показателям регенераторного процесса превосходили группу сравнения (без введения соединений). Введение соединений в сочетании с лантаноидами на 14 сутки сопровождалось более медленной регенерацией. Лейкоцитарно - некротические массы занимали такую же площадь как в группе сравнения (без введения соединений) и больше, чем при использовании соединений без ионов лантаноидов. При этом сохранялись обширные некротически измененные участки мышечной ткани и посттравматический интерстициальный и периваскулярный отеки. Однако на 30 сутки активность регенераторных процессов при введении соединений в сочетании с

лантаноидами значительно возрастала. Снижалась интенсивность интерстициального и периваскулярного отеков, увеличивалась площадь мышечной ткани типичного строения и резко уменьшилась таковая некротически измененных мышечных волокон. Это позволяет утверждать, что оптимальные результаты заживления параоссальных тканей при введении соединений в сочетании с лантаноидами достигаются на 30 сутки после травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны и научно обоснованы критерии оценки репаративной регенерации трубчатой кости в условиях интрамедуллярного остеосинтеза, при индуцированной костной травме и введения соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, основанные на результатах комплекса клинических, гематологических, рентгенографических, биомеханических и морфологических исследований.

2. В послеоперационном периоде заживление параоссальных тканей у экспериментальных животных проходило по первичному натяжению. Опороспособность конечности восстанавливалась в среднем к 10 суткам. По результатам гематологических исследований у животных исследуемых групп динамика показателей изменялась в пределах референтных значений и ее колебания соответствовали стадийности течения травматической болезни.

3. Установлены клиничко – рентгенографические параллели, отражающие динамику остеорегенераторного процесса. Достоверно значимые различия были выявлены на начальных (14 суток) этапах экспериментальных наблюдений. На 30 сутки эксперимента у животных опытной группы №2 с введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция наблюдали консолидацию отломков.

4. На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии установлено, что по показателям степени зрелости костного регенерата, животные опытной группы №2 с параоссальным введением ионов лантаноидов и кальция ($2041,9 \pm 60,6$ HU) в 1,5 раза опережали животных сравниваемых групп (группа сравнения – $1278,3 \pm 27,2$ HU, опытная группа №4 - $1304,7 \pm 13,6$ HU).

5. Анализ установленных биомеханических параметров показал, что бедренная кость животных с параоссальным введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция достоверно превосходит по прочностным ($13,41 \pm 3,05$ МПа) и упруго – деформативным свойствам ($209,92 \pm 58,21$ МПа) животных других сравниваемых групп (группа сравнения – $10,36 \pm 3,83$ МПа ($90,32 \pm 31,94$ МПа), опытная группа №4 - $5,52 \pm 1,05$ МПа ($96,27 \pm 45,62$ МПа)).

6. Сравнительный анализ морфологических исследований костной ткани в области повреждения выявил отличия между исследуемыми группами. Наиболее полноценный регенераторный процесс протекает при параоссальном введении соединений в сочетании с лантаноидами. На 7 сутки эксперимента у животных опытной группы №2 площадь ретикулофиброзной ткани составила $43,82 \pm 5,73\%$, на 30 сутки площадь пластинчатой кости $48,40 \pm 2,34\%$, что в 1,7 раз опережает группу сравнения (без введения соединений). Костеобразование при этом

протекало по энхондральному типу.

7. Введение соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция интактным крысам в мышцы сопровождалось на 14 сутки наблюдений выраженной клеточной инфильтрацией. Параоссальное введение ионов лантаноидов и кальция в раннем послеоперационном периоде вызывает асептическое воспаление, к 30 суткам структура мышечных волокон восстанавливается, эти явления не коррелируют со стадийностью формирования остео регенерата.

8. Введение соединений через катетер, установленный вблизи зоны регенерации, не оказало терапевтического эффекта. Регенеративные процессы были замедлены и протекали за счет перихондрального остеогенеза.

Рекомендации по использованию научных выводов

При проведении остеосинтеза больным животным с переломами и дефектами костей рекомендуется использовать соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция с целью стимуляции репаративной регенерации. Соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция могут быть использованы для дальнейших клинических исследований.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

В изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Коробейникова, Д.А. Действие нового бисфосфоната на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на восстановление костных дефектов у животных в эксперименте / Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 232. - №4. – С.57-63.

2. 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. DOI 10.33632/1998-698X.2019-6-37-44

3. Коробейникова, Д.А. Компьютерная томография регенерата в зоне травмы у животных при введении препарата на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция / Д.А. Коробейникова, Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2019. - №12(182). – С. 81 – 86.

В изданиях, из международных баз цитирования Scopus и Web of Science

1. Коробейникова, Д.А. Рентгено – морфологические параллели остео регенеративного процесса при использовании препарата на основе этидронатов ионов лантаноидов / И.Ф. Ахтямов, Е.А. Житлова, Д.Э. Цыплаков, С.В. Бойчук, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова // Политравма. – 2017. - №4. – С.6 – 12.

2. Коробейникова, Д.А. Построение негомогенной конечно – элементной модели по данным компьютерной томографии / О.А. Саченков, О.В. Герасимов, Е.В. Королева, Д.А. Мухин, В.В. Яикова, И.Ф. Ахтямов,

Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова, Х.Ч. Хань // Российский журнал биомеханики. - 2018. - Т. 22. - № 3. – С. 332-344.

3. Коробейникова, Д.А. Влияние компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция на плотность костной ткани при переломе бедренной кости у животных / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова, Хань Хао Чжи // Травматология и ортопедия России. – 2020. - №1. – С.128 – 136. DOI 10.21823/2311-2905-2020-26-1

4. Korobeynikova, D.A. Comparative morphometric analysis of healing bone fractures under the influence of the preparation based on etidronate without lanthanoid ions and in conjunction with them / BioNanoScience. – 21 July 2020. DOI 10.1007/s12668-020-00769-3

В других изданиях

1. Коробейникова, Д.А. Экспериментальное изучение влияния препарата на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на репаративную регенерацию костных дефектов / Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов, Е.А. Житлова, Д.А. Коробейникова, Х.Ч. Хань // Материалы I Всероссийской научно практической травматологоортопедической ветеринарной конференций «Актуальные вопросы в лечении травматологоортопедических патологий у животных». Курган. - 2018. – 38 с. – С. 20-21.

2. Korobeynikova, D.A. Study of the effectiveness of the lanthanide – and calcium etidronate – based compound on osteoregeneration / F.V. Shakirova, I.F. Akhtyamov, E. A. Zhitlova, D.A. Korobeynikova, Z. H. Han // 5th International Vet&Istanbul Group Congress 8 th International Scientific Meeting Days of veterinary medicine. Republic of Macedonia. - 23- 27 September 2018. – 61с.

3. Коробейникова, Д.А. Количественная оценка действия бисфосфоната на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на репаративные процессы костной ткани у животных в эксперименте / Е.А. Житлова, Д.А. Коробейникова, Х.Ч. Хань // Сборник материалов: «Современные методы диагностики и лечения заболеваний и повреждений опорно – двигательного аппарата. Хирургия повреждений мирного времени». Казань. – 22 – 23 ноября 2018г. – 24с.

4. Коробейникова, Д.А. Действие компонентов на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на репаративные процессы костной ткани у животных в эксперименте / Х.Ч. Хань, И.Ф. Ахтямов, Д.А. Коробейникова, Ф.В. Шакирова, Е.И. Сидорук // Юбилейная научно – образовательная конференция железнодорожных травматологов – ортопедов и реабилитологов, посвященная 95 – летию НУЗ «ДКБ им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД». Москва. – 24 -25 октября 2019г. – 279с.

5. Коробейникова, Д.А. Действие компонентов на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на репаративные процессы костной ткани у животных в эксперименте / Х.Ч. Хань, И.Ф. Ахтямов, Д.А. Коробейникова, Ф.В. Шакирова, Е.И. Сидорук // Ортопедия Азербайджана. – ноябрь 2019г. - №2. – 98 - 99