

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

на правах рукописи

КОРОБЕЙНИКОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

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

Специальность 06.02.04 – Ветеринарная хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
доцент Ф.В. Шакирова

Казань - 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	3
1.1 Обзор литературы	11
1.1.1 Структура костной ткани.....	13
1.1.2 Замещение костных дефектов.....	14
1.1.3 Виды остеосинтеза.....	16
1.1.4 Средства для восстановления и регенерации костной ткани.....	21
1.1.5 Бисфосфонаты и их применение.....	26
1.1.6 Лантаноиды и их применение.....	30
2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	
2.1 Материалы и методы исследования	33
2.2 Результаты исследований и их обсуждение	45
2.2.1 Результаты клинических исследований	45
2.2.2 Результаты гематологических исследований	47
2.2.3 Результаты рентгеновских исследований	54
2.2.4 Результаты исследований по данным РКТ	58
2.2.5 Результаты биомеханических исследований.....	61
2.2.6 Результаты гистологических исследований	63
2.2.6.1 Результаты гистологических исследований костной ткани при параоссальном введении соединений и в группе сравнения.....	63
2.2.6.2 Результаты гистологических исследований параоссальных тканей при введении соединений интактным животным.....	75
2.2.6.3 Результаты гистологических исследований параоссальных тканей при параоссальном введении соединений и в группе сравнения в условиях интрамедуллярного остеосинтеза.....	77
2.2.6.4 Результаты гистологических исследований костной ткани групп животных при введении соединений через катетер в зону травмы.....	90
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	132

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в ветеринарной медицине, не теряет своей актуальности, вопрос выбора наиболее оптимального способа лечения животных с костной патологией [102, 200, 90]. Причинами данной патологии могут являться: сочетанные травмы, ушибы, переломы, а также дегенеративные заболевания [185, 17, 184, 194]. Лечение животных с подобного рода патологиями обусловлено с особенностями регенерации костной ткани, связанными с ее длительным процессом заживления [35, 109, 194, 170]. 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 [60, 77]. В этой связи, проблема замены и восстановления поврежденной костной ткани остается одним из самых актуальных проблем в области ветеринарной травматологии и реконструктивно – восстановительной хирургии [87, 161, 117].

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 [188, 187, 126, 184].

Для стимуляции регенерации используют материалы как биологического, так и искусственного происхождения: ауто- и аллотрансплантаты — материалы биологического происхождения; металлы, полимеры, керамика, композитные материалы — искусственного происхождения [51, 82]. В настоящее время в ветеринарии использование одноименной кости другого животного, после хранения и обработки, не нашло широкого применения [58, 143]. В отличие от материалов биологического происхождения, использование искусственных заменителей для регенерации костной ткани снижает риск передачи инфекций [82, 74, 55].

Важное значение имеет такой метод диагностики как рентгенография, позволяющий дать оценку структурно – функциональному состоянию костной ткани в зоне регенерации [147, 145, 97].

Широкое распространение в базисной терапии при лечении животных с костными патологиями получили препараты на основе бисфосфонатов. Это класс препаратов обладающих антирезорбтивными свойствами [220]. В настоящее время имеются разноречивые данные о действии различных препаратов из класса бисфосфонатов на процесс регенерации и травматического ремоделирования костной ткани [226, 47]. 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 [209, 9].

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.

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 лейкопозза.

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.

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 клинико-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 остеointegrации.

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 определяющем 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.

1.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Все чаще в ветеринарной хирургии органосберегающие операции рассматриваются в качестве альтернативы ампутации конечности при патологии костей опорно-двигательного аппарата [171].

Травмы опорно-двигательного аппарата у мелких животных наблюдаются чаще, чем в 25 % случаев от общего числа незаразно больных животных, из них 35% — травмы костей [17, 123, 184]. Повреждения бедренной кости относятся к одному из наиболее тяжелых травм опорно-двигательного аппарата, которые могут достигать до 50% от всех переломов трубчатых костей [23, 108, 61]. Наиболее распространенными из переломов длинных костей, являются открытые переломы диафиза, которые в среднем достигают до 50% [59, 132]. Неудовлетворительные исходы лечения несросшихся переломов длинных трубчатых костей составляют от 16 до 40% [195]. Проблема лечения открытых переломов конечностей определяется не только сложностью и длительностью лечения, но и большой частотой ложных суставов и посттравматических дефектов тканей [116, 93], что приводит к развитию замедленной консолидации, несращения костей в установленные сроки [201].

Как известно, практически любая травма, а также хирургическая операция оказывают отрицательное влияние как на микроциркуляцию, так и на иммунную систему в целом [122]. Большое значение имеет ухудшение кровоснабжения костной ткани, которое влияет на микроциркуляцию [60, 62], что может приводить к нарушению процессов остеогенеза, тем самым вызывая остеопороз [179]. Также причиной нарушения репаративной регенерации может являться интерпозиция мягких тканей, что в дальнейшем приводит к изменению анатомического состояния костной ткани, а также к функциональному расстройству конечности [42, 152]. Несмотря на то, что при репаративном остеогенезе в основном процесс заканчивается восстановлением костной ткани, достаточно высоким остается процент осложнений после травматических повреждений [182].

Показанием к раннему лечению, которое будет направлено на стимуляцию костной регенерации, является комбинация трех и более предрасполагающих факторов [153, 13]. Решение данной проблемы может проводиться в двух направлениях. Первое, с помощью витаминов, гормонов и других видов препаратов, для усиления защитно-приспособительных резервов организма в целом, но в этом случае возможна проблема несостоятельности компенсаторных резервов организма. Второе, путем местного воздействия на репаративную регенерацию с использованием стимуляторов регенерации [125]. С целью воздействия на эти процессы применяют различного вида материалы, обладающие остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, к ним можно отнести аутотрансплантаты, материалы, обогащенные культивируемыми аутогенными детерминированными костными клетками, содержащие факторы роста, стимулирующие процессы пролиферации [119].

Биоматериалы, в качестве которых будут использоваться имплантаты, должны удовлетворять некоторым требованиям: отсутствие с тканями и межтканевыми жидкостями негативной реакции (отсутствие коррозии); механические показатели биоматериала должны быть близки к костной ткани (жесткость и трещиностойкость); биоматериалы не должны вызывать выраженного иммунного ответа, который может привести к отторжению материала (биологически совместимы), не вызывать аллергических, токсических и клеточных реакций [82], обладать остеокондуктивными и (или) остеоиндуктивными свойствами [146, 98, 190, 30, 89]. Остеокондукция — это свойство материала служить каркасом для новой образующейся костной ткани [114, 98, 190]. Остеоиндукция является процессом, поддерживающим пролиферацию недифференцированных мезенхимальных клеток и формирование клеток в остеобласты при помощи факторов роста кости [205, 98].

Создание новых эффективных методов профилактики патологического остеогенеза, а также коррекция нарушения процессов остерегенерации является актуальной проблемой современной ветеринарной медицины [156].

1.1.1 Структура костной ткани

Кость является разновидностью соединительных тканей, которая состоит в основном из гидроксиапатита и коллагена [78], то есть из неорганических и органических веществ [103], представленных в основном солями кальция и фосфора [112]. Кальций - фосфатные соединения активизируют структурно-функциональные механизмы перестройки костной ткани. 90% органического вещества костной ткани является коллаген, он способен индуцировать регенерацию кости [174]. Также в костной ткани есть специализированные клетки, которые способствуют ее функционированию [78].

Остеобласты, остеоциты и остеокласты являются клеточными компонентами костной ткани. Остеобласты способны к пролиферации, содержат костный изофермент щелочной фосфатазы, рецепторы паратиреоидного гормона и кальцитриола, остеобласты синтезируют белки органического матрикса. Остеоциты — это зрелые, не способные к пролиферации клетки, которые располагаются в полостях новой кости. Они выполняют функцию поддержания целостности костного матрикса. Остеокласты отвечают за резорбцию костной ткани [103].

Межклеточные компоненты костной ткани представлены в виде органического матрикса (коллаген I типа, альбумин и так далее) и минерального вещества (кристаллизованный гидроксиапатит, аморфный фосфат кальция) [103]. Всю гуморальную регуляцию обмена между остеобластами, остеокластами и кровью опосредует эндотелий (костные микрососуды не имеют мышечного и соединительнотканного слоя) [155].

Костная ткань является динамической системой, равновесие в которой осуществляется за счет процесса костного ремоделирования [120], а процесс костного ремоделирования за счет взаимодействия костных клеток: остеобласт — образование костной ткани, и остеокласт — резорбция костной ткани [158].

Процессы ремоделирования и регенерации костной ткани работают скоординированным взаимодействием клеток, внеклеточным матриксом и рядом биологически активных регуляторных соединений [120, 237].

1.1.2 Замещение костных дефектов

Термин «regeneratio» — возрождение, впервые был предложен в 1712 г. Р. Реомюром, который писал о регенерации, как о свойстве всех живых организмов[76].

Репаративный остеогенез - сложный процесс, зависящий как от местных реактивных изменений в зоне травмы, так и от изменений во всем организме [113, 218]. Репарация костной ткани находится под контролем механизмов, в которых принимают участие основные регуляторные системы организма: нервная, эндокринная, иммунная [183]. Уровень репаративной регенерации зависит и от степени травматизации: при незначительных травмах репаративные процессы в области перелома приводят к образованию костного регенерата и дальнейшему сращению перелома, а при травмах сильной интенсивности медленнее протекают репаративные процессы в зоне повреждения, которые завершаются формированием неспецифической фиброзной ткани [11, 77, 63, 84, 153, 57, 193].

Marshall Urist в своих исследованиях первым выделил из кортикального слоя кости компоненты белкового происхождения и установил их как факторы, модулирующие остеорегенерацию у животных [78].

Консолидация перелома — это продолжительный биологический процесс[125]. Основываясь на морфологических преобразованиях в области травмы кости выделяют такие стадии заживления перелома, как тромбирование гематомы и образование кровяного сгустка, что приводит к образованию фиброзного предкостного регенерата, формированию первичного, затем вторичного регенерата кости и к функциональной реконструкции костного регенерата[197]. Мнение некоторых авторов говорит о том, что образование гематомы необходимо включать в воспалительную фазу регенерации, так как

гематома быстро организуется в сгусток и лишает питания остеоцитов, в связи с чем они гибнут. Вследствие чего образованная некротическая ткань активизирует воспалительный процесс, что приводит к отеку мягких тканей [189].

Формирование кости может проходить двумя способами: первый — замещение хрящевой мозоли на костную, и второй — формирование кости непосредственно мезенхимальными клетками, минуя стадию образования хряща[98]. С момента травмы начинается фаза воспаления, характеризующаяся активацией механизмов заживления раны: кровотечение, появление гематомы, образование кровяного сгустка. В результате этой фазы происходит образование простой костной мозоли, которая ограничивает подвижность в области перелома[214]. Фаза восстановления наступает с первых суток после фазы воспаления и длится до нескольких недель. Наблюдается постепенное образование плотной мозоли вокруг зоны перелома [105]. В области повреждения за счет дифференцированных остеобластов происходит замена временного хряща на новую костную ткань [203]. Из ретикулофиброзной кости наблюдается образование периостальной мозоли, которая соединяет концы костных отломков и способствует механической фиксации в области перелома [213]. Фаза ремоделирования характеризуется адаптацией новообразованной костной ткани в области перелома к обычным нагрузкам в период жизни [105].

Сращение перелома костей может отличаться по типу преобладания костной мозоли: периостальной, эндостальной, интермедиарной, а также по сроку ее ремоделирования, прочность которой является главным критерием при оценке степени сращения перелома [55].

На длительность процесса регенерации оказывает влияние наличие большой гематомы в зоне перелома, что ведет к отсутствию анатомического положения костных отломков [135]. Немаловажное значение имеет управление репаративной регенерацией кости, основанное на улучшении кровоснабжения [29]. При отсутствии хорошего кровоснабжения явным исходом регенерации будет развитие атрофического фиброзного сращения. Однако при сохранении

кровообращения без стабильной фиксации отломков кости, формируется ложный сустав [98]. Процесс регенерации перелома может сопровождаться снижением минеральной плотности, развитием посттравматической остеопении, локального или системного характера. Однако многие авторы развитие остеопении связывают с иммобилизацией, степень и сроки которой зависят от тяжести травмы [144].

1.1.3 Виды остеосинтеза

Необходимо соблюдать ряд условий, чтобы достигнуть прямого сращения, а именно: наличие анатомической репозиции отломков кости, отсутствие подвижности в области травмы, стабильность фиксации в течении всего периода сращения. Поэтому прямое сращение практически невозможно достигнуть при медикаментозном лечении. В ходе такого процесса сращения происходит прямое ремоделирование межотломковой щели в пластинчатую кость и прорастание в нее кровеносных сосудов, гаверсовых каналов [98].

Важное значение имеет прочная фиксация отломков при минимальном травмировании окружающей кости, а также ограничение подвижности после остеосинтеза [133, 202]. Некачественная репозиция костных фрагментов и запоздалое лечение могут привести к замедленной консолидации, локальному остеопорозу, выраженной мышечной атрофии и деформации в области перелома [10]. Частота осложнений, которые проявляются вследствие использования имплантируемых материалов, связана с риском возникновения металлозов и, как результат, расшатывание имплантируемых конструкций с развитием значительных воспалений в зоне имплантации [4].

На данный момент имплантационные технологии при лечении переломов костей различной локализации достаточно широко используются [32, 75], применяются различного вида фиксаторы для остеосинтеза переломов и эндопротезы для артропластики, растет число оперативных вмешательств [86]. Однако, применение материалов со значительным отличием физико-химических и

механических свойств сплава и костной ткани вызывает активное отторжение у организма, что приводит к осложнениям в лечении [148].

Существует несколько вариантов стабилизации переломов: иммобилизация в гипсе, внутренняя и внеочаговая фиксация с помощью пластин, интрамедуллярный остеосинтез [238].

1. Наружный остеосинтез. Использование аппаратов внешней фиксации при сложных переломах в основном приводит к положительному результату, однако не гарантирует благоприятный исход, поскольку это зависит от состояния мягких тканей [5]. При оперативном лечении больных с травмами таза, в основном применяют аппарат внешней фиксации, он способен обеспечить стабильную, контролируемую фиксацию и создать необходимые условия для остеорегенерации ткани [37, 121, 102].

Однако при использовании внешних фиксирующих устройств, анатомически полное восстановление поверхностей не происходит, что приводит к значительному ухудшению результатов по сравнению с открытой репозицией и стабильной внутренней фиксацией [164].

Частое использование аппаратов внешней фиксации в травматологии при лечении открытых переломов длинных костей за последние несколько лет не решило проблему оказания эффективной помощи с открытыми переломами бедренной кости [85].

2. Погружной:

2.1. Накостный остеосинтез. Среди всех видов оперативных вмешательств, наиболее широкое распространение получил наkostный остеосинтез при лечении переломов длинных трубчатых костей, который позволяет провести стабильную, точную репозицию костных фрагментов и отпадает необходимость внешней иммобилизации [149]. Можно выделить такие положительные стороны, как: репозиция костных отломков под контролем зрения и стабильная фиксация, которая позволяет начать раннее функциональное лечение.

Но есть и отрицательные моменты: травматичность, в связи с чем наблюдается нарушение кровоснабжения отломков, трудоемкость технологии, высокий риск несращений, рефрактур, инфекционных осложнений [129]. Внеочаговый остеосинтез применяют при тяжелых открытых переломах, однако, обездвиживаются радиоульнарные сочленения, что приводит к формированию контрактур [128]. Даже технически правильно выполненная операция, качественным имплантатом не всегда позволяет избежать в дальнейшем его миграции, а консолидация в правильном положении еще не обеспечивает хорошую функциональную способность конечности [149].

2.2. Внутрикостный остеосинтез. В лечении переломов трубчатых костей занял приоритетное место интрамедуллярный остеосинтез с использованием модифицированных имплантатов [175, 97, 240].

Плюсами интрамедуллярной фиксации, в отличие от остеосинтеза пластинами, заключаются в следующем: отсутствие травмы надкостницы, минимальное хирургическое повреждение, нет риска переломов, нет концентрации нагрузки под пластиной [130]. Погружные устройства в основном широко используются для лечения диафизарных переломов бедренной кости [61].

В научной литературе для лечения диафизарных переломов бедренной кости присутствует большое количество информации по использованию антеградного и ретроградного остеосинтеза, данные методы дают высокий процент сращений и оптимальное заживление костной ткани [168, 1]. В последнее время для лечения переломов длинных трубчатых костей, ложных суставов, помимо внеочагового чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза, широко используют интрамедуллярный остеосинтез [64]. Интрамедуллярная фиксация без рассверливания канала может привести к осложнениям, таким как посттравматический остеомиелит и отсроченная консолидация, что требует повторных вмешательств [227].

2.3. Чрескостный остеосинтез. Малотравматичным методом и практически не нарушающим кровоснабжение костных фрагментов, является чрескостный остеосинтез. Он обеспечивает точную и стабильную репозицию отломков кости,

возможность ранней нагрузки на конечность, а также двигательную функцию в суставе за счет шарнирных устройств [164], позволяет восстановить утраченную длину (в особенности длинных трубчатых костей) в результате использования собственных репаративных возможностей организма [43, 91]. Этот метод дает возможность управления костными фрагментами в послеоперационный период, однако, практически невозможна ранняя разработка ротационных движений и, как следствие, образование контрактур [129]. Несмотря на снижение летальности и значительное увеличение числа положительных исходов, продолжительность лечения пациентов с применением чрескостного остеосинтеза составляет 8-12 недель и более (в зависимости от локализации и тяжести повреждения) [83, 165].

В последние годы чрескостный остеосинтез применяется только при обширных повреждениях, например: многооскольчатых, открытых, сочетанных переломах [147]. В литературе имеются данные, что метод чрескостного остеосинтеза по Илизарову, при лечении животных, позволяет достигнуть точной репозиции и стабилизировать кости таза, создавая условия для репаративного процесса тазобедренного сустава [102].

Систематическое улучшение техники фиксации костных фрагментов, находится в области активного обсуждения в связи с необходимостью понимания возможностей предлагаемых модификаций имплантатов в области износостойкости, биосовместимости и безопасности для остеосинтеза [97, 241].

Материалы, для изготовления имплантатов внутренней фиксации, должны создавать надежную фиксацию в области травмы для организации функциональной терапии на протяжении длительного времени. Необходимо, чтобы они были пластичны для возможности индивидуального моделирования по костной поверхности, и при этом должны быть наименьшие изменения имплантата при наивысшей прочности после фиксации в костных фрагментах [146]. Большую актуальность приобретают применение сплавов с памятью формы, которые имеют свойства пластичности и биологической толерантности, вследствие чего

сохраняется форма конструкции для осуществления дозированной подвижности и полной остеорегенерации в кратчайшие сроки [186, 34, 53, 161, 71, 184].

Вследствие коррозии металлических изделий снижается их механическая прочность [115]. Металлические изделия способны оказывать токсическое [232, 39], канцерогенное действие на организм, что приводит к несовместимости с тканями живого организма, способствует отторжению имплантатов, как следствие, несращение перелома и развитие гнойных процессов [15, 12, 18, 97].

Некоторые врачи предпочитают совместное применение остеосинтеза с ауто- или аллопластикой в различных модификациях, например: интра-, экстра- и интра-экстремедулярно, что повышает результаты до 75 % [48].

В последние годы разработано огромное количество имплантационных материалов, имеющих различную структуру и состав [2, 25, 110].

К материалам для восстановления костной ткани предъявляются некоторые требования: остеогенность, остеокондукция, остеоиндукция, остеопротекция и биодеградация (должна соответствовать скорости регенерации костной ткани) [110, 131].

Есть единичные исследования о необходимости разработок каналов в имплантате для введения лекарственных веществ, обладающих как антибактериальными, так и остеоинтегрирующими свойствами [166, 53]. Для имплантатов нового поколения применяют схемы «металлическая основа-биопокрытие», с этой целью на поверхность имплантатов наносят биосовместимые нерезорбируемые материалы [15, 56]. Проводятся исследования по использованию биокomпозитных материалов в сочетании с антибактериальными препаратами пролонгированного действия [99, 141, 222, 142].

Перспективы существенного улучшения результатов лечения больных с повреждениями и заболеваниями костей только с помощью методов репозиции и фиксации костных фрагментов, по мнению ряда авторов, на данный момент практически исчерпаны [73, 13].

1.1.4 Средства для восстановления и регенерации костной ткани

Решением данной проблемы, в настоящее время, является применение во время оперативного вмешательства, отдельно или вместе с металлическими фиксаторами, комплексных средств, способствующих стимуляции функции остеобластов [110, 172, 66].

В настоящее время в реконструктивной хирургии дефектов длинных трубчатых костей выделяют несколько направлений: свободная замена кости и костного трансплантата, восстановление дефектов за счет остеоиндукционных свойств материалов, трансплантация несвободной костной ткани по Г. А. Илизарову и использование комбинированных методов [55, 146].

На данный момент широкое распространение приобретают исследования в области восстановления костной ткани, основанные на использовании клеточных технологий (применение стромальных клеток, костных морфогенетических белков, трансформирующего фактора роста, тромбоцитов или тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов, инсулиноподобного фактора роста, а также цитокинов) [93, 151, 48].

Большой интерес представляют мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, которые способствуют регенерации дефектов в условиях инвитро в результате их высокой пролиферативной активности [33]. Широкое применение нашли костнопластические материалы (алло-, ксено-) и синтетические аналоги органического и минерального компонентов кости [72, 221]. Особой популярностью для восстановления костной ткани обладают компоненты зрелой кости. Это связано с тем, что все необходимые вещества для роста и регенерации содержатся в зрелой костной ткани [109]. Во все времена считалось, что «золотым стандартом» для остеопластики являются аутооттрансплантаты, использование собственных тканей организма, в связи с чем полностью исключаются инфекционные осложнения при трансплантации. Костные аутооттрансплантаты обладают не только остеокондуктивными свойствами, но и способностью

индуцировать рост костной ткани в месте имплантации в связи с наличием в них остеогенных клеток [150]. Однако при костной ауто- и аллопластике необходимо учитывать ряд недостатков: травматичность операции, что может привести к риску возникновения инфекционных осложнений, возрастные ограничения, а также сложность хранения и транспортировки трансплантатов [26, 143, 74]. Основным требованием к материалам биологического происхождения является заполнение всего объема дефекта [51]. Однако существует проблема физических характеристик ауто-трансплантатов, из которых наиболее значимым является дефицит донорского материала [36], а наличие гнойной инфекции при остеомиелите серьезно сужает показания к применению и эффективность использования этих материалов [36, 233, 239]. В ходе процесса перестройки ауто-трансплантаты теряют свою прочность, что может впоследствии приводить к потере полученной коррекции деформации [150]. Их недостаточная механическая прочность требует длительной иммобилизации [154].

Все чаще наблюдается использование искусственных материалов, которые способны замещать большие дефекты костной и мягких тканей, при этом не увеличивается травматичность операции относительно с аллотрансплантатами [82].

Одним из наиболее перспективных, искусственно замещающих материалов костной ткани является биокерамика. Однако, в большинстве случаев биокерамические материалы имеют больший модуль упругости, относительно натуральной кости. Как следствие, может наблюдаться резорбция подлежащей костной ткани, а также дистрофические и деструктивные процессы [80].

В ортопедии и травматологии, с целью замещения костных дефектов, применяется много различных форм гидроксиапатита, различающихся по форме и величине частиц. Установлено, что искусственно выведенный гидроксиапатит по химическому составу схож с гидроксиапатитом нативной кости [11, 107, 170]. Искусственный гидроксиапатит легко стерилизовать, он обладает более продолжительным сроком хранения и высокой биосовместимостью. Помимо osteoconductive свойств гидроксиапатита, он способен сорбировать на своей

поверхности белки, индуцирующие остеогенез [78]. Гидроксиапатит является биологически активным материалом, он может быть матрицей для предшественников остеобластов, вызывать адгезию морфогенетических белков и в дальнейшем их пролиферацию, и дифференцировку в остеобласты [52]. Низкая механическая прочность — недостаток биокерамики на основе гидроксиапатита, в связи с чем невозможно устранение костных дефектов в результате регулярных механических нагрузок [82, 28].

Несколькими учеными была предложена теория, которая основывалась на влиянии на процессы репаративной регенерации с помощью применения остеопластических материалов, а также факторов роста, которые в комплексе повышают стимуляцию процессов ремоделирования и регенерации костной ткани[4]. Особое внимание для замены и восстановления костной ткани уделяется кальций-фосфатам, обладающим выраженным остеотропным поведением в биологических средах [79].

В качестве стимуляции остеогенеза и улучшения качества консолидации переломов костей, а также при патологиях (остеопения, остеопороз) применяют препарат «Остеогенон» на основе гидроксиапатита и оссеина (фактор роста костной ткани) [78, 20, 21]. Данный препарат широко используется при остеопорозе (заболевание, при котором наблюдается нарушение микроархитектоники кости, что приводит к хрупкости костной ткани и увеличению риска переломов). Это происходит в результате дисбаланса процессов костного ремоделирования, когда нарушены либо резорбция кости, либо ее формирование [138, 106, 103].

Были изучены свойства остеопластического материала «Коллапан». В состав препарата входит высокоочищенный гидроксиапатит и коллаген, который по структуре близок к биологическому гидроксиапатиту. Коллаген в составе препарата «Коллапан» является активным носителем, протектором и обладает пролонгирующим действием антимикробных веществ. Под влиянием данного препарата наблюдается ускоренный остеогенез [136].

На сегодняшний день разработан новый перспективный материал на основе биокерамики — биоситалл, с входящим в него синтетическим аналогом природной формы гидроксиапатита — даллит. Даллит входит в состав костной ткани и в отличие от гидроксиапатита имеет более реакционно способную формулу, вследствие чего является более биорезорбируемым и остеоиндуктивным [80].

Стимуляцию регенерации костной ткани наблюдали после частичной резекции кости, с помощью комплекса компонентов антиокислительной системы использованы супероксиддисмутаза, аскорбиновая кислота, альфатокоферол, селент натрия [198].

Положительное влияние на раннюю минерализацию костной мозоли оказывает препарат под названием кафорсен. Входящие в его состав карбонат, фосфат, фторид кальция, оксид кремния и фосфор оказывают положительное влияние на минеральный обмен, активизируют фибр- и остеобласты [9].

Препарат кафорсен насыщает костную ткань кальцием и фосфором для преобразования анатомической целостности кости, сокращает срок консолидации костных фрагментов [7]. Установлено, что при введении иммуностимулирующих препаратов, животным с травмами костной ткани, сокращаются сроки консолидации и снижается процент появления нежелательных последствий (в виде остеомиелита, псевдоартроза, воспалительных явлений) в месте перелома [7].

С целью заживления оскольчатых переломов трубчатых костей используют добавку нового поколения под названием «Мицеллат». Данный сбалансированный комплекс минералов имеет избирательную способность: он восстанавливает минеральную недостаточность костной ткани в местах, где в этом есть необходимость [117].

С целью формирования костной ткани и подавления костной резорбции был изучен стронция ранелат [105, 228]. Было установлено, что стронция ранелат имеет двойной эффект: он оказывает влияние на синтез и резорбцию костной ткани, с

одной стороны; с другой, стимулирует остеорегенерацию и повышает механическую прочность кости [105, 207].

На модели закрытого перелома большеберцовой кости у крыс, после проведения овариоэктомии, изучали действие эстрогенов и ралоксифена на заживление перелома. В ходе гистологического исследования, а также с помощью биомеханических тестов установили, что данные препараты улучшают заживление перелома [231].

На модели полуциркулярного дефекта трубчатой кости, изучали влияние биокompозитного материала «ЛитАр». В ходе исследования было выявлено, что данный материал способствует образованию как эндостальной, так и периостальной мозоли. Установлено, что материал обладает остеиндуктивными и остеокондуктивными свойствами: частицы материала внедряются в структуру костного вещества трабекул и наблюдаются в очагах костеобразования вне зоны дефекта [42].

В ходе применения наночастиц золота в костные дефекты наблюдали не только предупреждение развития воспалительной реакции, но и ускорение дифференцировки и созревание костных компонентов с заполнением дефекта кости новообразованной костью [176].

Была исследована композиция под названием Матрибон, основным компонентом являлся биорегулятор (выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота) включенный в состав хитозанового геля: данная композиция содержала синтетический гидроксиапатит. Было установлено, что композиция способствует в более ранние сроки восстановлению плотной костной ткани и остеонов, что свидетельствует об активной репарации кости [190].

Был выявлен положительный эффект вводимого биологически активного стекла в дефект кости ротовой полости. Было выявлено, что данный препарат обладает остеиндуктивными и остеокондуктивными свойствами [217].

В настоящее время широкое применение получили препараты, направленные на подавление повышенной резорбции костной ткани [219].

1.1.5 Бисфосфонаты и их применение

Открытие бисфосфонатов связано с именем швейцарского фармаколога и патофизиолога Герберта Фляйша, который изначально использовал бисфосфонаты для лечения остеопороза. Герберт Фляйш установил наличие в организме вещества неорганической структуры — пирофосфаты, которые имели свойство связываться с солями кальция, в особенности с гидроксиапатитом, при этом нарушая его растворение и образование. Было определено, что даже небольшое количество пирофосфата ингибирует выпадение кальция в осадок из биологических жидкостей[22].

Неорганический пирофосфат относится к побочным продуктам биосинтетических реакций в организме. Его можно выявить в сыворотке крови и моче. Есть предположения, что неорганический пирофосфат принимает участие в регуляции минерализации костей. Однако, пероральное применение пирофосфата невозможно, это связано с гидролизом пирофосфата в желудочно-кишечном тракте. Это послужило обоснованием для создания бисфосфонатов [24].

До недавнего времени считалось, что бисфосфонаты не влияют непосредственно на формирование кости, а увеличивают баланс кости просто путем ингибирования резорбции кости. Однако новые результаты показывают, что это может быть не совсем так. Морфологические данные об основной структурной единице предполагают возможное увеличение образования в многоклеточной единице кости, подразумевая, что может иметь место некоторое стимулирующее влияние на формирование кости [206].

На клеточном уровне было показано, что бисфосфонаты *in vitro* увеличивают пролиферацию остеобластов и хрящевых клеток, а также биосинтез коллагена и остеокальцина костными клетками [211].

Обычно считалось, что бисфосфонаты откладываются в тех местах внутри кости, где образуется новая кость. Однако недавно было обнаружено, что они также откладываются под остеокластами. Распределение количества, отложившегося на костеобразование и участках резорбции кости, зависит от количества вводимого бисфосфоната. Когда вводятся небольшие количества, они откладываются в основном под остеокластами, в то время как большие количества поступают как в костеобразующие, так и в резорбирующие кости участки [230, 223].

Выделяют три поколения бисфосфонатов, в зависимости от химической формулы боковой цепочки.

1. Бисфосфонаты первого поколения

К первому поколению относятся бисфосфонаты без содержания аминогруппы (этидронат, тилудронат, клодронати и другие) [224, 209]. Внутриклеточно остеокластами, вышеперечисленные бисфосфонаты метаболизируются до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата. Их медицинское применение ограничивается в результате цитотоксического эффекта [224]. Этидронат, первый бисфосфонат, используемый для лечения заболеваний человека [216]. Этот бисфосфонат первого поколения трансформируется в аденозин-5'-трифосфат (аналог АТФ), который при накоплении в клетках нарушает их функцию, в результате чего снижает их жизнеспособность [24].

2. Бисфосфонаты второго поколения

Ко второму поколению относятся бисфосфонаты, имеющие длинную азотсодержащую боковую цепочку, к ним относятся: алендронат натрия, памидронат, ризендронат [224]. Бисфосфонаты второго поколения, за счет азотсодержащей боковой цепочки, могут прочно связываться с кристаллами гидроксиапатита, препятствуя его разрушению, при этом в местах активного ремоделирования наблюдаются более высокие концентрации. С другой стороны,

бисфосфонаты подавляют активность остеокластов за счет модуляции сигналов от остеобластов к остеокластам, что приводит к потере клеток — предшественников остеокластов способности дифференцировки, созревания, к снижению их количества [180, 236].

Установлено, что алендронат может усиливать образование колоний остеобластов [234] и образование минерализованных клубеньков в клеточных культурах человека *in vitro*. Это явление, которое сопровождается повышенным образованием основного фактора роста фибробластов [215].

В ходе исследований на животных, при локальном применении бисфосфонатов наблюдали вокруг имплантатов увеличение остеогенеза, что значительно превосходило подобное явление при применении бисфосфонатов системно [104]. При лечении алендронатом, на модели закрытого поперечного перелома лучевой кости у собак, наблюдали увеличение объема костной мозоли, прочность которой не снижалась. Не было выявлено подавления процессов формирования костной ткани [105, 225]. В исследованиях на модели перелома у овцы с назначением памидроната наблюдалось образование более крупной костной мозоли, не оказывая влияния на ее механические свойства [105, 216].

3. Бисфосфонаты третьего поколения

К бисфосфонатам третьего поколения относят ибандронат и золендронат — аминоксодержащие. Бисфосфонаты третьего поколения имеют более высокую антирезорбтивную активность, чем бисфосфонаты, не содержащие аминоксодержащую группу, помимо этого они обладают противораковой активностью [224]. С кристаллами гидроксиапатита бисфосфонаты образуют прочные связи, что связано с селективной адсорбцией на минеральной поверхности кости. Они снижают функцию остеокластов и выступают как ингибитор костной резорбции *in vitro* и *in vivo* [24, 180]. Применение бисфосфонатов способствует снижению костной резорбции, нормализации процессов минерализации, и как следствие, увеличению массы кости. Бисфосфонаты также способны улучшать структуру костной ткани,

в основном трабекулярной, что приводит к увеличению ее прочностных характеристик и снижению риска переломов [177].

Сходство бисфосфонатов и гидроксиапатита по структуре делает их устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу в организме. Все бисфосфонаты имеют индивидуальный профиль сродства связывания с кристаллами гидроксиапатита и антирезорбтивную силу, что свидетельствует о различной скорости начала и удержания действия, выраженности прочности костной ткани [41]. Бисфосфонаты способны блокировать апоптоз остеоцитов и остеобластов, за счет чего повышается их выживаемость, и повышается синтез коллагена. Это приводит к повышению минерального компонента. В результате данного процесса происходит утолщение костных трабекул и предотвращение потери плотности костной ткани [22]. В некоторых экспериментах, при исследовании бисфосфонатов на моделях животных, было установлено, что бисфосфонаты не оказывают влияния на биомеханические параметры, поэтому они не способны нарушать консолидацию переломов, однако может присутствовать замедленное эндохондральное окостенение [212].

Бисфосфонаты высвобождаются из организма в течение длительного времени, так как накапливаются в костях и создают своеобразный резервуар [208].

В качестве орального применения используют бисфосфонаты в основном для терапии остеопороза [159], при том как внутривенные формы чаще используют в онкологии [199]. В некоторых исследованиях отмечают положительную динамику при стабильной первичной фиксации эндопротеза в дополнении с системным применением бисфосфонатов [104].

Механизм действия бисфосфонатов

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизма действия бисфосфонатов на костную ткань. Теперь можно различать бисфосфонаты, основываясь на их молекулярных и клеточных механизмах действия. Простые бисфосфонаты, такие как клодронат и этидронат, ингибируют

резорбцию кости посредством индукции апоптоза остеокластов. Клодронат запускает апоптоз, генерируя токсичный аналог трифосфата аденозина, который затем воздействует на митохондрии, энергетический центр внутри клетки. Для азотсодержащих бисфосфонатов прямой внутриклеточной мишенью является фермент фарнезилдифосфатсинтаза в пути биосинтеза холестерина. Его ингибирование подавляет процесс, называемый геранилгеранилированием белка, что важно для основных клеточных процессов, необходимых для резорбции остеокластической кости [226].

На данный момент актуальным вопросом является возможность применения бисфосфонатов местно, как в комбинации с другими средствами, так и изолированно [104, 157].

1.1.6 Лантаноиды и их применение

В настоящее время вызывают большой интерес металлосодержащие соединения, это связано с тем, что они способны встраиваться в различные молекулы-мишени [160]. К одним из таких редкоземельных металлов относятся лантаноиды, это эффективные катализаторы гидролитического расщепления фосфатно-эфирных связей [160]. Установлено, что лантаноиды, а также их соединения обладают антисептическим действием, это связано с образованием прочных комплексов лантана с углеводами, аминокислотами и так далее. Данные комплексы нарушают не только образование пептидов и белков, но и биохимические циклы функционирования патологических микроорганизмов [111]. В условиях pH организма лантаноиды могут образовывать гидроксиды и коллоиды. При переходе в состояние коллоида, в результате коллоидальной адсорбции наблюдается изменение величины всасывания и проникновения через биологические барьеры, снижается выделение из организма, а также образование прочной связи с внутренними органами и тканями [118, 235]. За счет склонности к гидролизу и адсорбции на поверхности белков, образуются особые условия для распределения лантаноидов в организме [118, 235].

Лантаноиды находят широкое применение в области медицины, химической технологии, а также в производстве люминесцентных материалов и лазерной технике [3]. Соединения редкоземельных металлов используют в медицине в качестве антиоксидантов, противоопухолевых средств, проявляющихся цитотоксичностью по отношению к различным видам раковых клеток [160]. Большой интерес представляют наночастицы гадолиния, которые выполняют функцию эффективного контрастного вещества при диагностике [139]. Считается, что контрастные препараты на основе гадолиния практически полностью безопасны при использовании в соответствующих клинических дозах, однако могут иметь потенциальные риски [169]. Гадолиний является редким металлом, который обладает парамагнитными свойствами, имеет относительно длительное время магнитной релаксации [169].

На основе редкоземельных металлов изготовлено профилактическое средство, которое используется для профилактики мастита. Данное средство стимулирует заживление микротрещин и ран, а также имеет бактерицидное свойство [31]. На данный момент разработаны препараты органического и неорганического происхождения, содержащие редкоземельные металлы, которые используются для лечения кожных заболеваний и защиты кожи животных от воздействия вредных веществ [31].

Известно, что лантаноиды применяют при лечении опухолей. Многие авторы утверждают, что лантаноиды влияют на биохимические процессы в организме, они способны замещать кальций в биологических системах [31]. В настоящее время проводятся исследования, в ходе которых, при лечении опухолей, сопровождающихся возникновением костных метастазов, используют соединение гадолиния НКР-2235 [204].

В проведенных исследованиях на беспородных мышах с перевитой опухолью саркомы был происследован препарат магневист, в состав которого входит гадолиний. Установлено, что препарат оказывает противоопухолевую активность [181].

Установлено, что лантаноидосодержащие биоконпозиционные покрытия способны улучшать трофику границы кость-имплантат, ускорять остеоинтеграцию и предотвращать воспалительные осложнения, вследствие антитромбоцитного действия [111]. Лантаноиды способны оказывать антимикробное действие, повышать фагоцитарную активность лейкоцитов, в результате вызывать отторжение некротических тканей и способствовать пролиферации клеток [81, 27, 178].

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования выполнены в 2016-2019 гг. на базе кафедры хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Экспериментальные исследования проводили согласно ГОСТ ИСО 10993 (П. 11,12).

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.)

В качестве экспериментальной модели использовали крыс-самцов 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. Предварительно животных карантинировали в течение 10 суток.

Всем экспериментальным животным индуцировали перелом бедренной кости в зоне средней трети диафиза, с ее латеральной поверхности [13]. 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 [50].

Оперативный доступ 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 в костномозговой канал спиц.

Количество спиц зависело от диаметра интрамедуллярного канала. Концы спиц загибали и погружали под кожу.

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

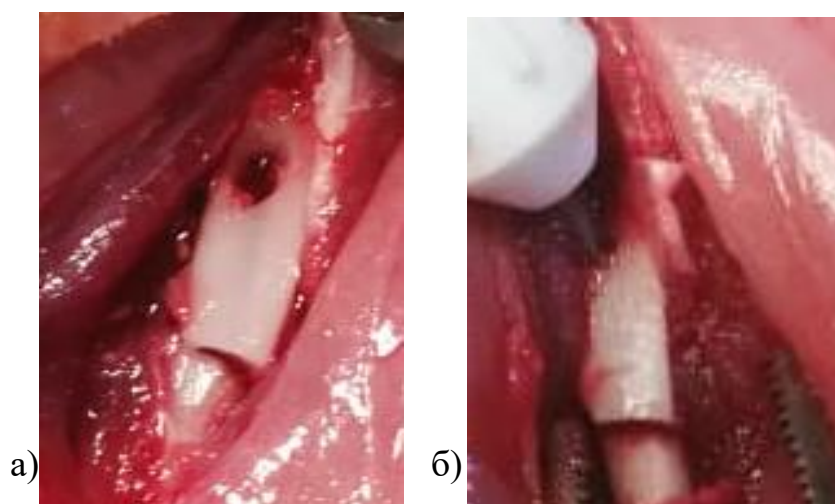


Рисунок 1 - Ход операции в опытных группах №1 (введение через катетер соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция) и №3 (введение через катетер соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов)): а- отверстие для катетера, б –погружение катетера в костно – мозговой канал

Заключительный этап операции – наложение внутрикожного шва.

Животные были разделены на 5 групп:

- животным первой группы (группа сравнения) соединения в зону перелома не вводили;

- в опытной группе №1 через катетер вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов 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 поверхностей вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов 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: 0,2мл в зону травмы, 0,2мл оставалось в катетере);

- в опытной группе №4 параоссально с латеральной и медиальной поверхностей вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) в зону травмы в дозе 0,2 мл. Все соединения вводили на 3-е и 5-е сутки после оперативного вмешательства (Таблица 1) [13].

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;
- Ионы лантаноидов:
 - Гадолиния (III) нитрата гексагидрат – 0,30;
 - Диспрозия (III) хлорида гексагидрат - 0,038;
 - Вода для инъекций (рН раствора 7,3 - 7,8) [46].

Описание. Водная суспензия белого цвета, с перламутровым оттенком.

№2 (Без ионов лантаноидов)

- Этидроновой кислоты моногидрат - 1,8;
- Кальция хлорида дигидрат – 1,44;
- Вода для инъекций (рН раствора 7,3 - 7,8).

Описание. Водная суспензия белого цвета, с перламутровым оттенком.

Таблица 1 - Схема эксперимента

Дата исследования (сутки)	Группа сравнения						Опытная группа №1						Опытная группа №2						Опытная группа №3						Опытная группа №4					
	До	3	5	7	14	30	До	3	5	7	14	30	До	3	5	7	14	30	До	3	5	7	14	30	До	3	5	7	14	30
Проведение остеотомии и остеосинтеза	15						15						15						15						15					
Введение соединений с содержанием лантанид – ионов на 3 и 5 сутки									1 5	1 5					1 5	1 5														
Введение соединений без содержания лантанид – ионов на 3 и 5 сутки																					1 5	1 5					1 5	1 5		
Гематологические исследования	15			5	5	5	15			5	5	5	15			5	5	5	15			5	5	5	15			5	5	5
Рентгенографические исследования				5	5	5				5	5	5				5	5	5				5	5	5				5	5	5
Рентгеновская компьютерная томография	5			5	5	5										5	5	5										5	5	5
Морфологическое исследование костной ткани				5	5	5				5	5	5				5	5	5				5	5	5				5	5	5
Морфологическое исследование мягких тканей				5	5	5										5	5	5										5	5	5

Подавляющая часть соединений связана в осадковые, малорастворимые формы, то есть препарат является суспензией, частицы которого имели размер в среднем 6 микрон (прибор "Malvern" Zetasizer Nano ZS). Согласно принципу Ле Шателье, нерастворимые субстанции - это резервуар, который обеспечивает постоянную низкую концентрацию активных веществ (в данном случае этидроната и Ln^{3+}) в растворе. Также, в растворе присутствуют свободные ионы натрия, хлорид- и нитрат-ионы в соотношении: $5 \cdot 10^{-2}$, $3 \cdot 10^{-2}$ и $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, соответственно [30].

Материалом для интрамедуллярного остеосинтеза служили спицы из биотолерантной медицинской стали 12X18Н9 длиной 10-15 см, диаметром $d=0,8$ мм и $d=1$ мм, перовидной заточки. Спицы были изготовлены на базе ФГУП «Опытный завод РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова» (г. Курган).

Методы клинических исследований

Продолжительность экспериментальных исследований составила 30 суток. В ходе экспериментального исследования за подопытными животными вели ежедневные клинические наблюдения на протяжении всего периода.

Учитывали общее состояние, пищевую возбудимость, а также основные физиологические показатели: температура и масса тела. Местно учитывали воспалительную реакцию, которая проявлялась отеком, повышением местной температуры, нарушением функции оперированной конечности.

Методы гематологических исследований

Для морфологических исследований крови отбор проб осуществляли из хвостовой вены (v. cossugea): до операции, на 7-е, 14-е, 30-е сутки после оперативного вмешательства. Применяли вакуумные пробирки IMPROVACUTER, для INVITRO диагностики с EDTA K3. Определяли: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, морфологический состав лейкоцитов определяли с помощью общепринятой методики [88].

Рентгенографические исследования

Для изучения влияния соединений на течение регенеративного процесса проводили обзорную рентгенографию на рентгеновском аппарате Электрон КРД «ОКО», при времени экспозиции 6,3 мАс, фокусном расстоянии 100см, мощности тока 60кВ. Рентгенографию конечности выполняли на 7, 14 и 30 сутки после оперативного вмешательства. Оценивали наличие или отсутствие периостального регенерата, состояние межотломковой щели.

Рентгеновская компьютерная томография

Компьютерную томографию выполняли на 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента на компьютерном томографе Emotion-16 (Siemens). Протокол сканирования включал: нативные исследования проводили при параметрах – 110 кВ, 78...114 мА, толщине среза 0,6 мм, фильтре Bone [13, 95]. С помощью компьютерной томографии, полученные сагиттальные срезы регенерата подвергали обработке в режиме мультипланарной реконструкции (MPR) для количественной оценки плотности кортикальной пластинки.

На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли область кортикальной пластинки зоны регенерации в контрольных точках (в месте перелома 4 точки с каждой стороны кортикальной пластинки, на один сантиметр выше 2 точки и ниже него 2 точки) поврежденной конечности и интактных костей, автоматически высчитывали плотность в единицах Хаунсфилда(HU)[13]. На всех этапах исследований была проведена сравнительная оценка плотности зон регенерата в динамике с показателями плотностей аналогичных участков интактных костей (Рисунок 2) [54, 15, 70, 145, 196].

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.

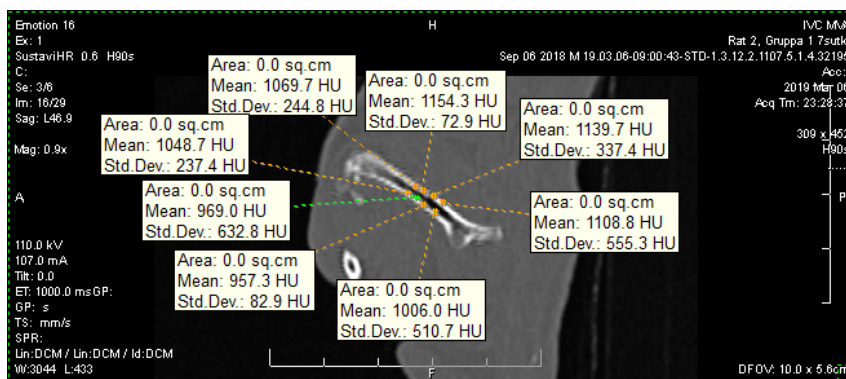


Рисунок 2 - Результаты мультиспиральной компьютерной томографии: мультипланарная реконструкция

Биомеханические исследования

Для проведения биомеханических испытаний были отобраны бедренные кости крыс, с целью определения их весовых и линейных параметров и дальнейшего испытания на изгиб.

Для биомеханических исследований была спроектирована и собрана экспериментальная оснастка (Рисунок 3). Излеченную кость (позиция 1) устанавливали проксимальным отделом в стаканы (позиция 2) и закрепляли их с помощью сплава Вуда, после чего производили центровку крепежного кольца (позиция 3), зафиксированного к верхней траверсе пресса (позиция 5), чашки устанавливали на жесткую опору (позиция 4), которую прикрепляли к нижней неподвижной траверсе (позиция 5). При проведении испытаний верхнюю траверсу перемещали, и через крепежное кольцо (позиция 3) это перемещение передавалось кости (позиция 1), при этом производили учет прикладываемого усилия, перемещения и времени [40].

После разрушения образцов производили морфометрию стенок костей и длины частей.

На рисунке 4 приведена типичная диаграмма, получаемая при испытаниях на изгиб (приведены характерные для проводимых испытаний величины сил и перемещений).

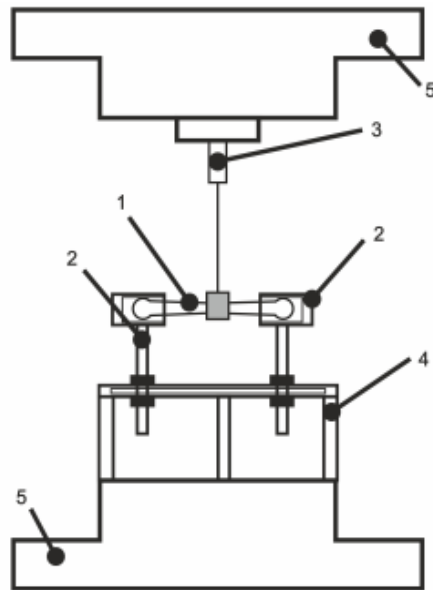


Рисунок 3 - Схема испытательного стенда

Участок ОА - участок пропорциональности, на этом участке функция близка к линейной, на этом этапе нагружения костная ткань подвергается упругой деформации; участок АВ - участок нелинейности (он не продолжителен), на этом этапе происходит сдавливание костных балок - аналог пластической деформации [40, 69];

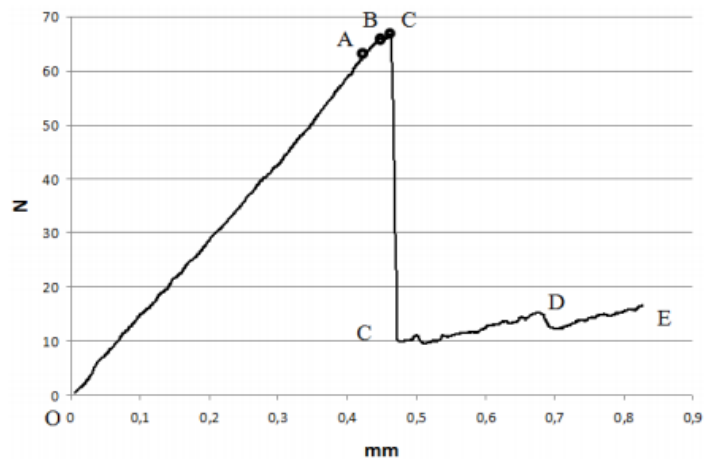


Рисунок 4 - Характерная диаграмма при испытании на изгиб: АО - участок упругого деформирования, АВ - участок нелинейности, В - трещинообразование, CD - развитие трещины, D – разрушение

BC - появление первой трещины, характеризующееся падением прикладываемого усилия;

CD - развитие трещины (в зависимости от образцов таких участков могло быть до 3-х); DE - появление большой трещины образца и последующие его разрушение[40].

Модуль упругости Юнга E получали путем подстановки в уравнение

$$E = \frac{FL_f^3}{48 \cdot J \cdot \Delta y}, \quad (1)$$

где F – наибольшая сила на упругом участке, L_f – координата приложения силы, J – момент инерции поперечного сечения, рассчитывали по формуле для кольцевого сечения, определением размеров после разрушения, Δy – перемещения, соответствующие силе F согласно диаграмме.

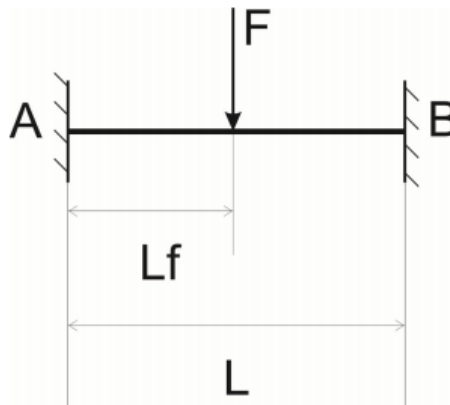


Рисунок 5 - модель жесткой заделки кости в условиях действия поперечного усилия F , точки A и B - заделка, L - длина образца, L_f - точка приложения силы

Для определения максимальных напряжений σ_{\max} , использовали формулу:

$$\sigma_{\max} = \frac{M_{\max}}{W} \quad (2)$$

где M_{\max} - максимальный по модулю момент, W – момент сопротивления, определяемый выражением:

$$W = \frac{J}{b} \quad (3)$$

где J – момент инерции поперечного сечения, b – наибольший линейный размер сечения.

На основании полученных данных определяли зависимость усилия от перемещений путем аппроксимации сплайнами. Далее выявляли участок пропорциональности и коэффициент наклона к оси перемещений, а также пиковое значение действующей силы [40]. На примере рисунка 4 можно установить, что часть графика ОА представляет собой участок пропорциональности, который аппроксимируется прямой [40]. Определив уравнение этой прямой в виде $y(x) = k \cdot x + c$, мы находили коэффициент наклона k к оси перемещений [40]. Определение линейного участка и коэффициента k проводили с помощью метода наименьших квадратов. Пиковая точка графика С представляет собой максимальное значение действующего усилия F_{\max} [40, 92].

Морфологические исследования

Морфологическое изучение костных фрагментов бедренной кости выполняли на 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента.

Изготовление гистологических препаратов костной ткани выполняли по специальной методике [94, 137]. Фиксацию материала осуществляли в 10% нейтральном формалине, затем промывали в проточной водопроводной воде в течение 24 часов и декальцинировали в смеси из 100 мл 90% муравьиной кислоты, 80 мл 40% соляной кислоты и 820 мл водопроводной воды. Смену жидкости осуществляли каждые 48 часов. Декальцинация продолжалась в среднем 10-15 суток.

После промывки в течение 24 часов в водопроводной воде материал обезвоживали в батарее спиртов возрастающей концентрации 70% (3 порции), 96% (две порции), 100% (одна порция), в течение 1 суток (каждую порцию). Обезвоженные образцы последовательно помещали в раствор спирта и хлороформа 1:1 (3-5 часов), две порции хлороформа (по 1 часу), а затем в термостат при 37⁰С в смесь хлороформа и парафина 1:1 (2-3 часа). Затем в термостате при 56⁰С материал пропитывали в двух порциях парафина (1 час в

первой и 24 часа во второй). По окончании проводки осуществляли окончательную заливку в парафин.

Морфологический анализ параоссальных тканей осуществляли на 14-е и 30-е сутки эксперимента. В ходе исследования было выявлено, что группы с катетером опытная группа № 1 и группа №3 не способны доставлять соединения в зону травмы, в связи с чем их использование не эффективно. Поэтому морфологический анализ окружающих тканей в данных группах мы не проводили.

Исследование проводили в 3-х группах:

- 1) Группа сравнения;
- 2) Опытная группа №2 - параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция;
- 3) Опытная группа №4 - параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов);

Изготовление гистологических препаратов параоссальных тканей выполняли по общепринятой методике [162, 229]: после фиксации в 10% нейтральном формалине, промывки и соответствующей проводки материала по спиртам возрастающей концентрации, его выдерживали в ксилоле и заливали в парафин.

На микротоме «LeicaSM 2000R» изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Светооптическое изучение гистологических препаратов осуществляли с использованием микроскопа «Axioscop-Zeiss AG».

Для количественного анализа структурных компонентов применяли морфометрическую сетку случайного шага [167]. 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. Для этого морфометрическую сетку накладывали на микропрепарат так, чтобы она полностью покрывала весь срез. Подсчитывали количество узлов или пересечений сетки, приходящихся на весь срез в целом и отдельно на указанные структуры. Положение сетки на препарате произвольно меняли 5-10 раз с повторением подсчета. Затем количество точек, приходящихся на весь срез, принимали за 100% и, соответственно, рассчитывали процентное содержание отдельных структурных компонентов.

Дополнительно в мышечной ткани при помощи морфометрической окулярной сетки, состоящей из 25 точек, проводили анализ характера воспалительной клеточной инфильтрации [127]. Подсчет осуществляли в 40 полях зрения препарата, то есть в 1000 точках. Подсчитывали нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги, эозинофилы, плазматические и тучные клетки. Затем 1000 точек принимали за 100% и, соответственно, рассчитывали процентное содержание отдельных клеток. Полученные данные были обработаны статистически с вычислением критерия Стьюдента и величины P .

Статистический метод

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 [96]. Последующее межгрупповое сравнение проводили с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [19]. 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 [19, 65, 96, 13].

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.2.1 Результаты клинических исследований

Клинические исследования показали, что в первые сутки после операции у всех групп животных общее состояние было угнетенным, пищевая возбудимость восстанавливалась спустя 6 часов после оперативного вмешательства, иногда отсутствовала полностью в первые сутки после операции. Двигательную активность наблюдали через 60 минут после оперативного вмешательства [95]. Общее состояние животных в последующие сроки наблюдений оставалось удовлетворительным, температура тела в течении всего периода была в пределах физиологической нормы и составляла на 7-е сутки в среднем 37°C [96]. Однако, в опытной группе № 3 с введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантановидов) через катетер наблюдали достоверно ($p=0,001$) значимое повышение температуры тела на 30-е сутки эксперимента ($37,8\pm 0,11^{\circ}\text{C}$). В сравнении с другими группами, на 30-е сутки наблюдений температура в опытной группе № 4 была достоверно выше на 1,9% ($p=0,002$) относительно группы сравнения, на 2,2% ($p=0,001$) по отношению к опытной группе № 1, на 1,6% ($p=0,008$) в сравнении с опытной № 3 и на 1,6% ($p=0,008$) с опытной № 5 группами (Рисунок 6, Таблица А.1).

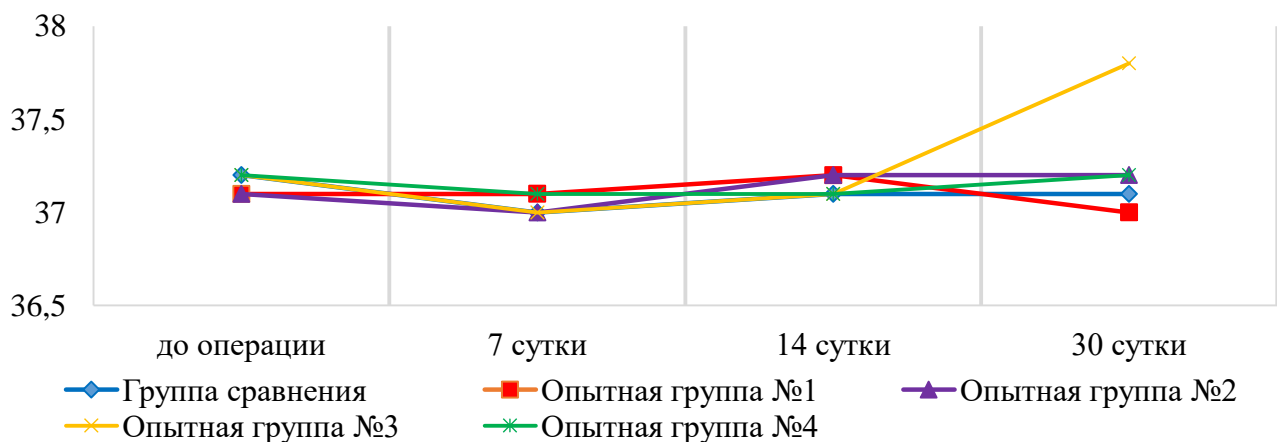


Рисунок 6 - Динамика показателя температуры у экспериментальных животных, ($^{\circ}\text{C}$)

При анализе данных определения массы тела выявили незначительно достоверное снижение этого показателя у экспериментальных животных опытной группы № 4 с параоссальным введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) (в среднем на 3,3 % - 3,9 %) в сравнении с дооперационными значениями. В опытной группе №2 с параоссальным введением лантанид-ионов наблюдали незначительно достоверное ($p=0,003$) повышение массы тела на 14-е сутки на 4,2 % ($341,6\pm 5,3$ г) (Рисунок 7, Таблица Б.2) [115].

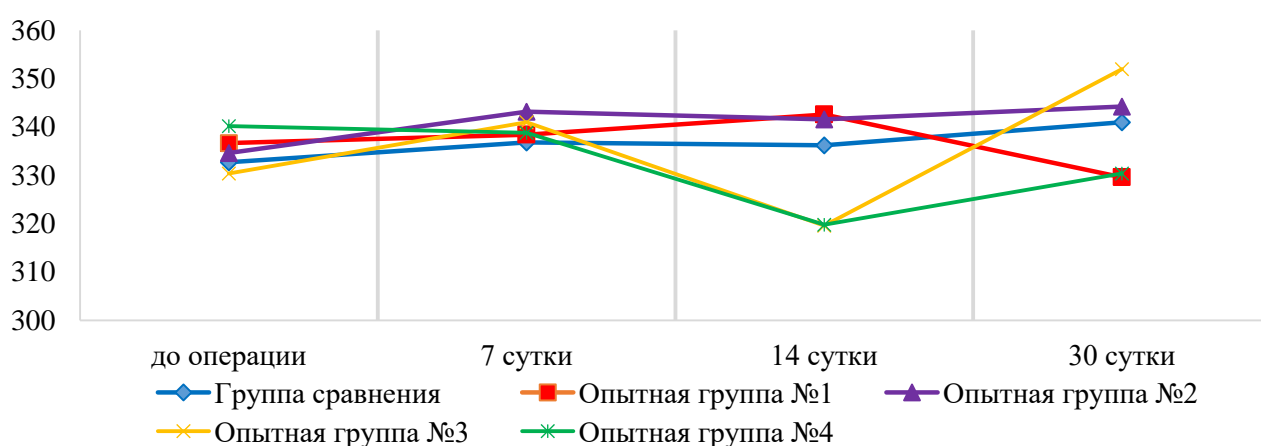


Рисунок 7 - Динамика массы тела у экспериментальных животных, (г)

В опытных группах № 1 и № 3 с введением лантанид-ионов через катетер и с введением этидронатов и кальция через катетер, в области повреждения была выявлена выраженная воспалительная реакция. По данным И. А. Талашовой, воспалительная реакция проявляется на наличие инородного тела[173].

Воспалительный процесс проявлялся в виде отека параоссальных тканей и повышения местной температуры, которая снижалась к 5-6-м суткам после операции. 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.

2.2.2 Результаты гематологических исследований

У животных группы сравнения при анализе гематологических показателей было выявлено недостоверное повышение, по отношению к опытным группам, скорости оседания эритроцитов к 14-м суткам ($0,8 \pm 0,12$ мм/ч).

В опытной группе № 1 (с введением лантанид-ионов через катетер) наблюдали незначительные колебания скорости оседания эритроцитов на всем протяжении исследования, находящиеся в пределах референтных значений.

В опытной группе № 2 (с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) данный показатель достоверно ($p=0,016$) возрос в 1,8 раз на 30-е сутки наблюдений [191].

В опытной группе № 3 (введение этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов через катетер) было зарегистрировано незначительное снижение скорости оседания эритроцитов в течение всего периода исследования. Данный показатель при этом достоверно ($p=0,007$) снижался относительно группы сравнения на 14-е сутки в 2,6 раз.

Достоверно ($p=0,016$) значимые различия были выявлены в опытной группе № 4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция) на 7-е сутки, что выражалось в увеличении показателя в 1,6 раз.

Известно, [49, 140] что незначительные колебания скорости оседания эритроцитов в пределах референтных значений могут свидетельствовать о слабом воспалительном процессе, как ответная реакция организма в результате стабилизации костных отломков и возникновения гематомы между ними.

При межгрупповом сравнительном анализе результатов были выявлены достоверно значимые изменения на 30-е сутки: в опытных группах №1 и №2, скорость оседания эритроцитов повышалась в 1,8 раз относительно группы сравнения ($p=0,019$) и опытной группы №4 ($p=0,019$) (Рисунок 8, Таблица В.3).

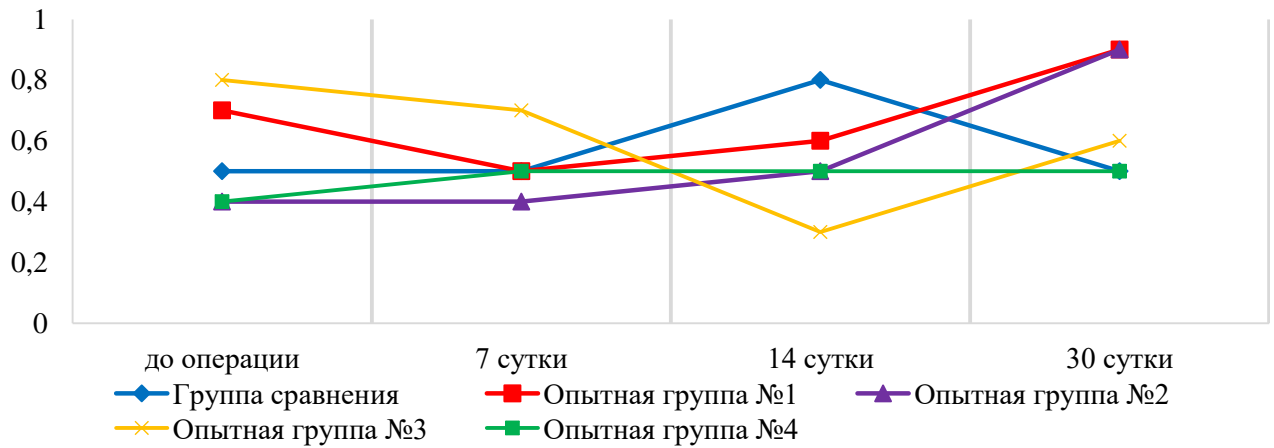


Рисунок 8 - Динамика скорости оседания эритроцитов у экспериментальных животных, (мм/ч)

При изучении динамики содержания эритроцитов в крови животных в группе сравнения обнаружены значимые различия на 7-е сутки, что выразилось в снижении их количества в 1,29 раза ($p=0,017$). Аналогичная картина была выявлена в опытной группе № 1 (с введением лантаноидов через катетер), где на 7-е сутки содержание эритроцитов уменьшилось в 1,42 раза ($p=0,011$) и в опытной группе № 3 (с введением этидронатов и кальция через катетер) на 14-е сутки в 1,3 раза ($p=0,015$), соответственно. Выявленные изменения были незначительны, а их проявление связано с депонированием эритроцитов в зону травмы, что согласуется с мнением Я. В. Гуровой [45]. В опытных группах №2 и №4 количественный показатель эритроцитов претерпевал незначительные изменения, находясь в пределах референтных значений (Рисунок 9, Таблица Е.6).

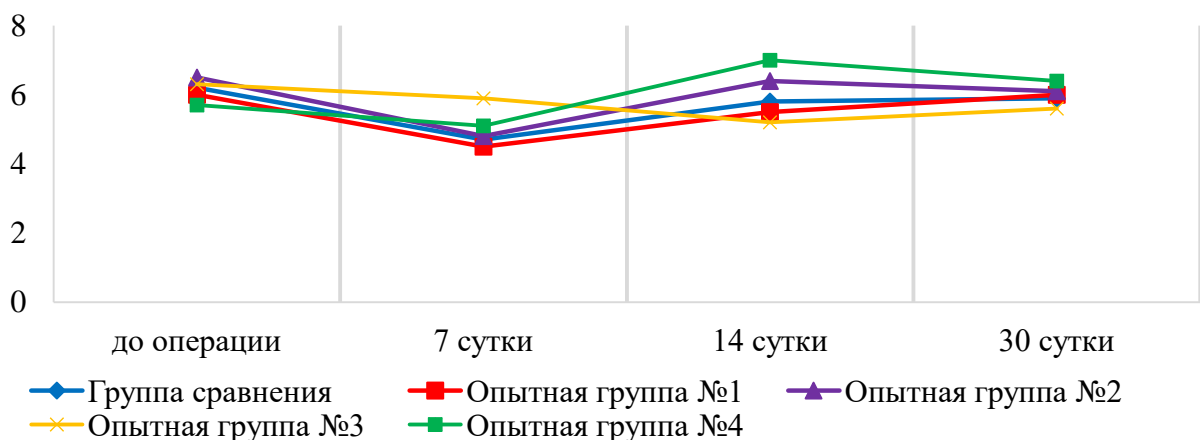


Рисунок 9 - Динамика количества эритроцитов у экспериментальных животных, ($10^{12}/л$)

У животных в группе сравнения в периферической крови наблюдали достоверные изменения на 7-е сутки наблюдений. Концентрация гемоглобина, которая снижалась в 1,25 раза ($p=0,001$), на 30-е сутки в 1,18 раза ($p=0,007$), и на 14-е сутки этот показатель составил 185 ± 6 г/л. В опытной группе №1 (с введением ионов лантаноидов через катетер) обращает на себя внимание снижение концентрации гемоглобина в 1,27 раза ($p=0,005$) на 7-е сутки, а на 14-е сутки в 1,25 раза ($p=0,002$). В опытных группах №2 и №3 на 7-е сутки эксперимента происходило уменьшение этого показателя в 1,23 раза ($p=0,0001$) и в 1,23 раза ($p=0,028$), соответственно.

Наблюдаемое незначительное снижение концентрации гемоглобина коррелирует со снижением эритроцитов, что может свидетельствовать о гипоксии ткани, что, по данным А. В. Красникова, является неизбежным в результате костной травмы [100].

В опытной группе № 4 на протяжении всего эксперимента этот показатель находился в пределах физиологической нормы, незначительно отклоняясь от исходных значений (Рисунок 10, Таблица Д.5).

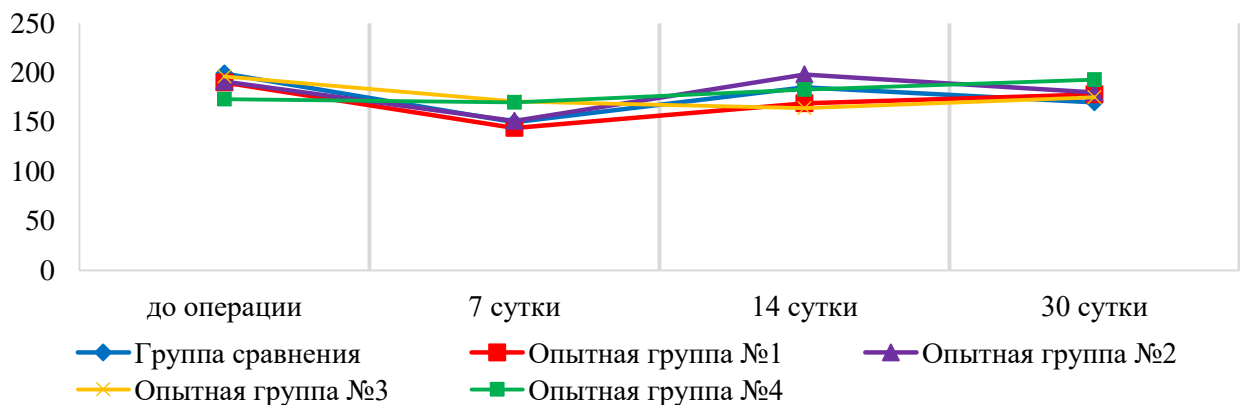


Рисунок 10 - Динамика показателя гемоглобина у экспериментальных животных, (г/л)

В группе сравнения, в опытной группе №1 (с введением лантанид-ионов через катетер) и в опытной группе №2 (с параоссальным введением ионов лантаноидов и кальция) показатель содержания лейкоцитов претерпевал незначительные колебания, оставаясь в пределах физиологической нормы.

В опытной группе №3 (с введением этидронатов и кальция через катетер) у экспериментальных животных регистрировали достоверную ($p=0,027$) лейкопению по отношению к исходному показателю на 14-е сутки, что составило $8,2 \pm 1,610^9/\text{л}$. В опытной группе №4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов)) на 30-е сутки регистрировали достоверное ($p=0,031$) уменьшение этого показателя в 2,1 раза (Рисунок 11, Таблица Е.6). Согласно данным Э.О. Алиева, есть основание, наблюдаемое снижение лейкоцитов связать с их утилизацией и миграцией в очаг повреждения [6].

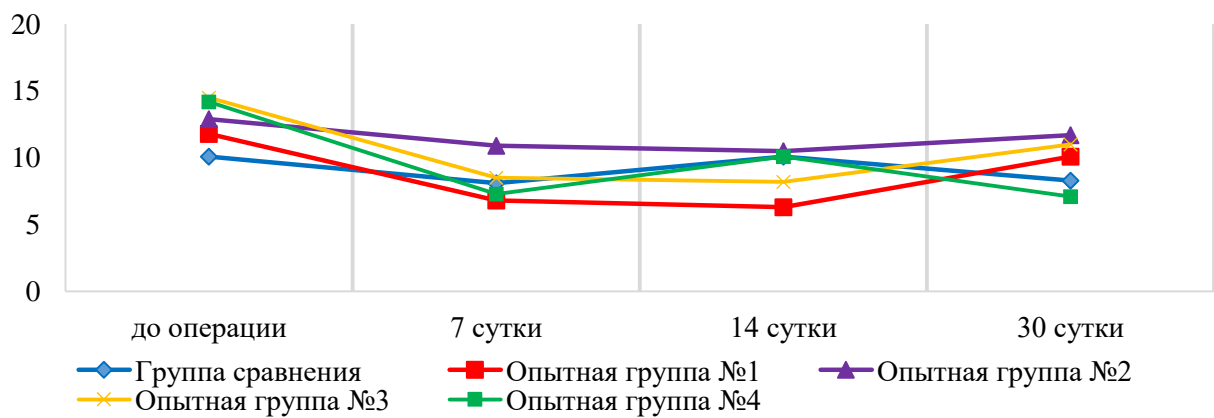


Рисунок 11 - Динамика показателя лейкоцитов у экспериментальных животных, ($10^9/\text{л}$)

У животных в группе сравнения на 30-е сутки эксперимента нами выявлено достоверное ($p=0,037$) снижение содержания лимфоцитов на 22% относительно дооперационных значений. 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) также регистрировали лимфоцитопению на 7-е сутки 20% ($p=0,004$) и 27% ($p=0,012$), соответственно, что является проявлением течения травматической болезни [134]. В опытной группе №3 (с введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) через катетер) и в опытной группе №4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов)) содержание лимфоцитов на всем протяжении оставалось практически без изменений.

На 14-е сутки в опытной группе №1 с введением лантанид-ионов через катетер наблюдали лимфоцитопению с достоверным отличием на 23% от опытной группы №4 ($p=0,024$) и от опытной группы №2 ($p=0,046$), что составляло $67,4 \pm 3,2\%$ (Рисунок 12, Таблица Ж.7).

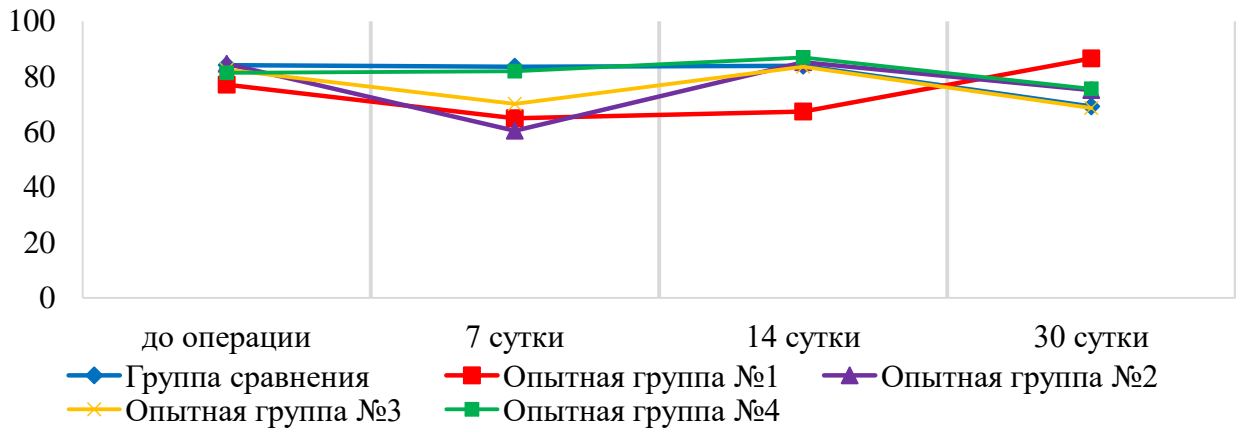


Рисунок 12 - Динамика количества лимфоцитов, (%)

При анализе лейкограммы наблюдали достоверное ($p=0,041$) увеличение на 71% сегментоядерных нейтрофилов в группе сравнения на 30-е сутки, относительно дооперационных значений. По мнению В. В. Анникова, такая реакция может проявляться в результате угнетения клеточного звена иммунитета[8]. 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% ($p=0,042$), к 30-м суткам наблюдений показатель снижался. Скачкообразные изменения сегментоядерных нейтрофилов наблюдали также в опытной группе №2 (с параоссальным введением лантаноидов), где было выявлено их достоверное повышение на 7-е сутки эксперимента 66 % ($p=0,005$), что составляло $35,6 \pm 5,4\%$. На 30-е сутки повышение данного показателя наблюдали на 50% ($p=0,030$), что составляло $20,2 \pm 3,5\%$. 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 [6].

Характер изменений этого показателя в период исследований в опытной группе №3 (введение этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов через катетер) не имел достоверных отличий, тогда как в опытной группе №4 на ранних сроках исследования наблюдали его достоверное снижение на 62%, по отношению к опытной группе №2 (с параоссальным введением ионов лантаноидов) ($p=0,044$) (Рисунок 13. Таблица И.8).

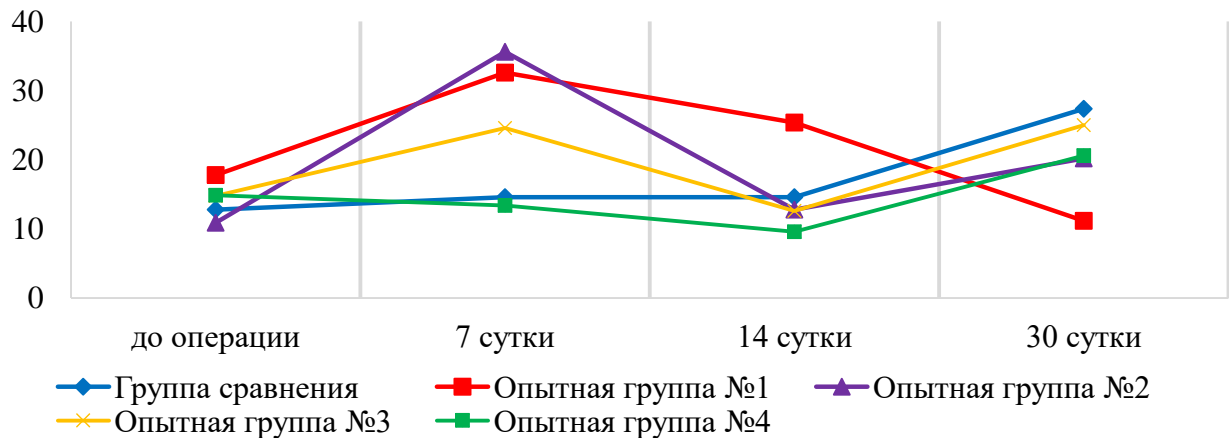


Рисунок 13 - Динамика сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов, (%)

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 в 3,7 раза относительно исходных значений. На ранних сроках (7-е сутки) повышение их количества может свидетельствовать, по данным В. В. Анникова, о тяжести влияния костной травмы [8].

На 14-е сутки в опытной группе №3 (с введением этидронатов и кальция через катетер) наблюдали уменьшение данного показателя в 2,4 раза ($p=0,025$), что составляло $1,0 \pm 0,3\%$.

В опытной группе №1 (введение этидронатов лантанид - ионов и кальция через катетер) на 14-е сутки выявлено достоверное ($p=0,001$) повышение количества палочкоядерных нейтрофилов на 75-95%, относительно других групп (Рисунок 14, Таблица К.9). Выявленные колебания находились в пределах

референтных значений, что свидетельствует, по мнению Э.О. Алиева, об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса в данных группах [6].

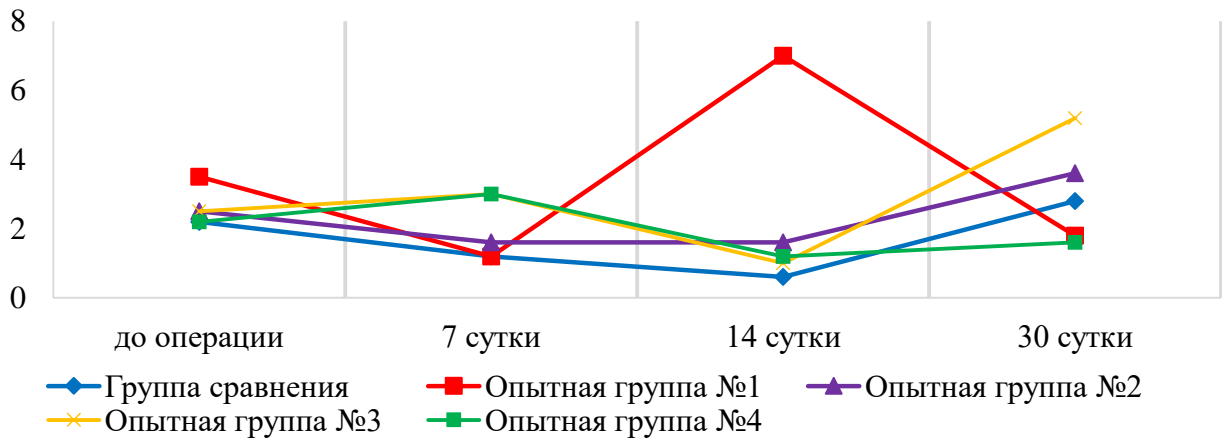


Рисунок 14 - Динамика палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, (%)

На 7-е сутки обнаружено снижение количества моноцитов в группе сравнения, тогда как в опытных группах выявлена тенденция к увеличению этого показателя. На всем протяжении эксперимента количество моноцитов незначительно изменялось у животных исследуемых групп, оставаясь в пределах нормы (Рисунок 15, Таблица Л.10) [100].

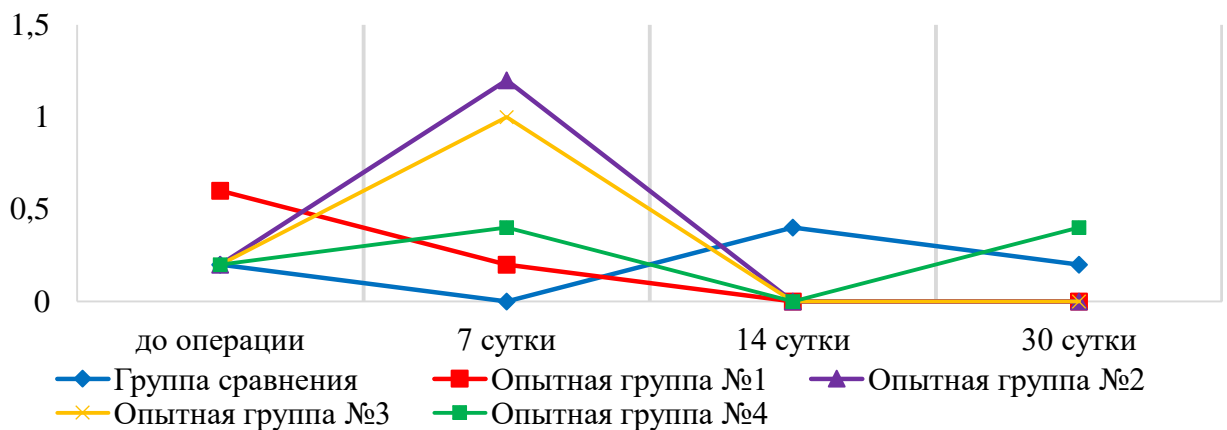


Рисунок 15 - Динамика количества моноцитов в крови, (%)

На 14-е сутки в опытной группе №1 (с введением этидронатов лантанид-ионов и кальция через катетер), по сравнению с дооперационными данными, выявлена эозинопения ($p=0,034$).

К концу эксперимента статистически значимых различий в группах не наблюдали (Рисунок 16, Таблица М.11). В связи с тем, что выявленные незначительные изменения были в пределах референтных значений, можно утверждать об отсутствии аллергических реакций на вводимые соединения [6].

У животных всех групп отсутствовали базофилы на протяжении всего эксперимента.

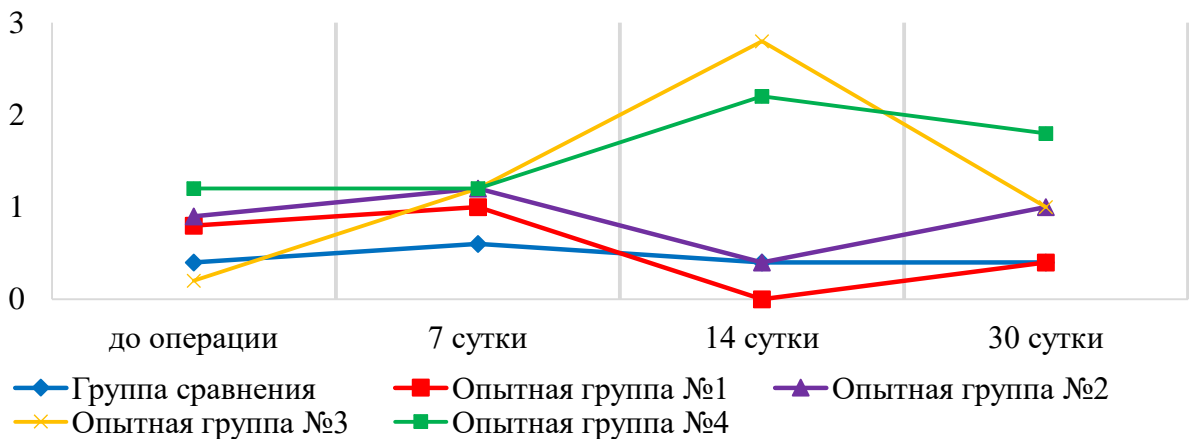


Рисунок 16 - Динамика содержания эозинофильных гранулоцитов, (%)

Наиболее выраженные изменения гематологических показателей были выявлены в первой половине исследований (7-14-е сутки), что, по данным Е. А. Житловой, является результатом острой фазы воспалительного процесса в костной и параоссальных тканях [68].

Поскольку наблюдаемые изменения не превышали пределы референтных показателей, можно предположить, что соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, введенные в зону травмы не оказывают влияния на показатели крови. Следовательно, данные соединения обладают высокой степенью биосовместимости [68].

2.2.3 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 (Рисунок 17) [96].

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

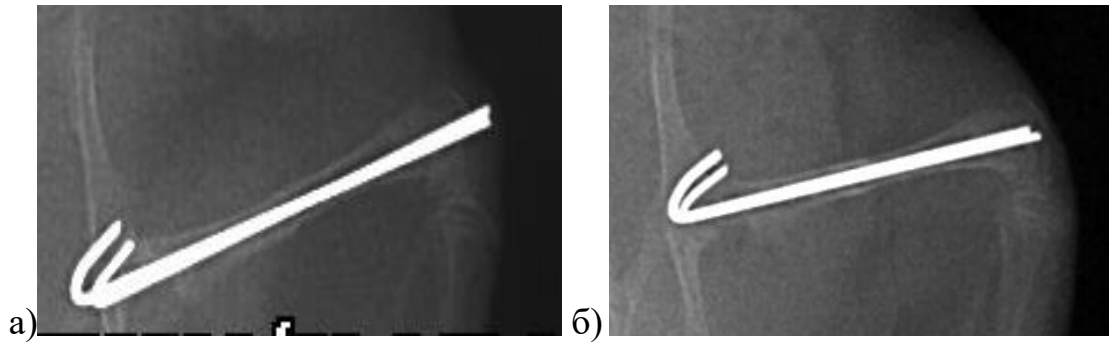


Рисунок 17 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 7-е сутки эксперимента: а - группа сравнения (без введения соединений), б – опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

В группе сравнения и в опытной группе №2 (с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) на 14-е сутки сохранялась прерывистость контуров отломков кости, в опытной группе №2 в отдельных случаях была выявлена тенденция краевой периостальной реакции (Рисунок 18)[96].

В опытной группе №4 (с параоссальным введением соединений без содержания лантанид-ионов) в нескольких случаях наблюдали слабо выраженную начальную стадию периостальной реакции [96].

В опытных группах №1 и №3 (с введением соединений через катетер) визуально были обнаружены признаки периостальной реакции только на уровне подведения катетера, непосредственно выше зоны перелома. Контуров отломков кости сохраняли прерывистость (Рисунок 19).

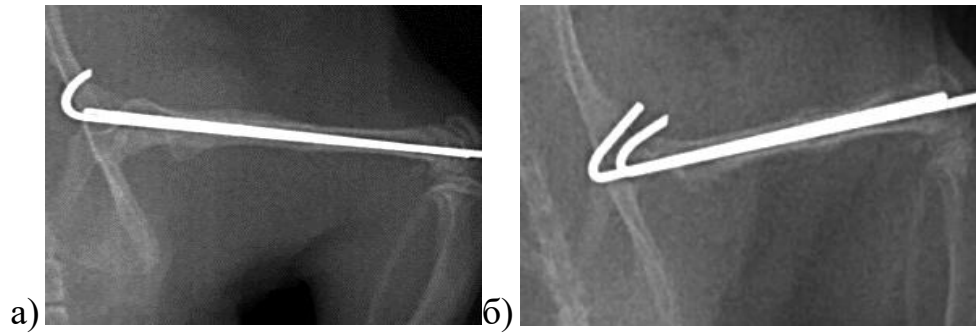


Рисунок 18 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 14-е сутки эксперимента: а - группа сравнения (без введения соединений), б – опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

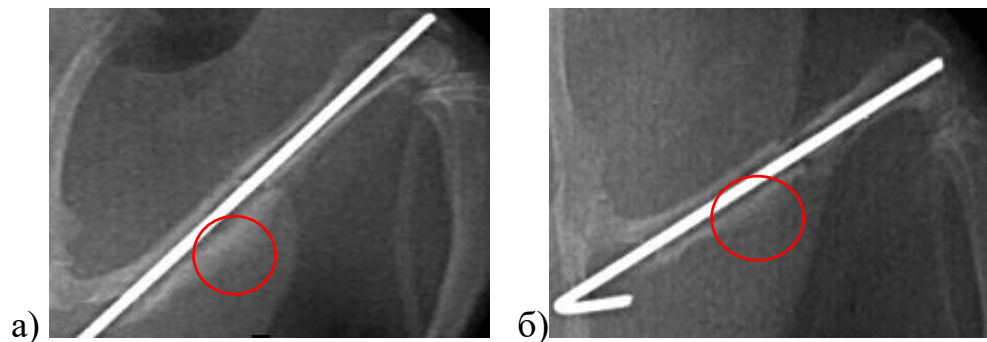


Рисунок 19 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 14-е сутки эксперимента: а – опытная группа №1 (через катетер вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция), б – опытная группа №3 (через катетер вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

На 30-е сутки у крыс в группе сравнения визуализировали периостальную реакцию и в редких случаях образование эндостальной мозоли, зона перелома при этом имела размытые контуры (Рисунок 20а) [96].

В опытной группе №2 (с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) отмечали четко выраженную периостальную мозоль, выявляли эндостальную реакцию, зона перелома при этом характеризовалась нечеткими контурами (Рисунок 20б) [206].

В опытной группе №1 (с введением лантанид-ионов через катетер) на данных сроках наблюдений прослеживалась тень в виде реакции надкостницы в зоне перелома и на уровне подведения катетера, линия перелома в этом случае просматривалась.

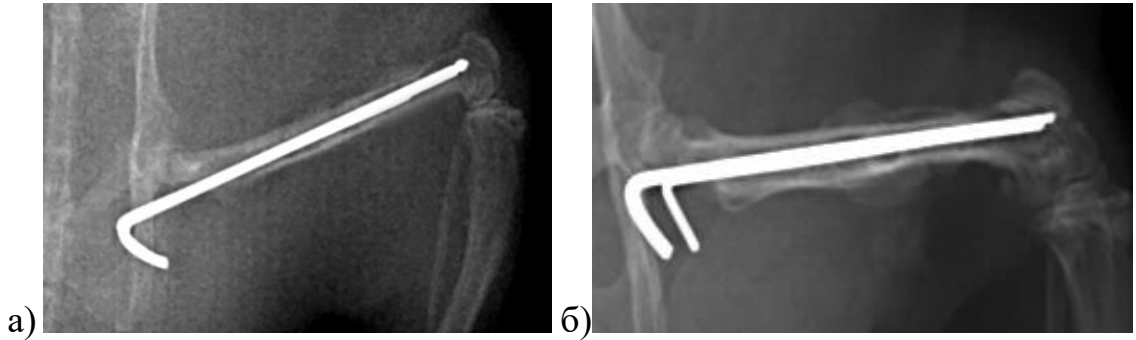


Рисунок 20 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 30-е сутки эксперимента: а – группа сравнения (без введения соединений), б – опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

В опытной группе №3 (с введением соединений без содержания ионов лантаноидов через катетер) выявлена линия перелома, периостальная мозоль была выражена только в зоне вхождения катетера в кость, в зоне перелома признаков периостальной реакции не обнаружено (Рисунок 21а).

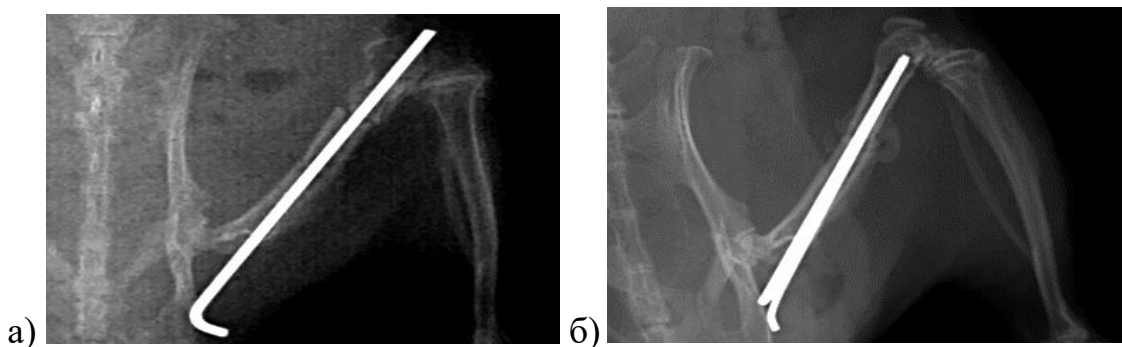


Рисунок 21 - Рентгенограмма бедренной кости крысы, в боковой проекции, на 30-е сутки эксперимента: а – опытная группа №3 (через катетер вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов)), б - опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

В опытной группе № 4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция) наблюдали периостальную реакцию, линия перелома визуализировалась (Рисунок 21б) [96].

2.2.4 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, по нашим данным, составила $1718 \pm 43,1$ HU (Рисунок 22, Таблица 2) [13, 95].

Таблица 2

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

Обозначения: # - достоверные различия между значениями опытной группы №2 и другими группами сравнения $p < 0,05$

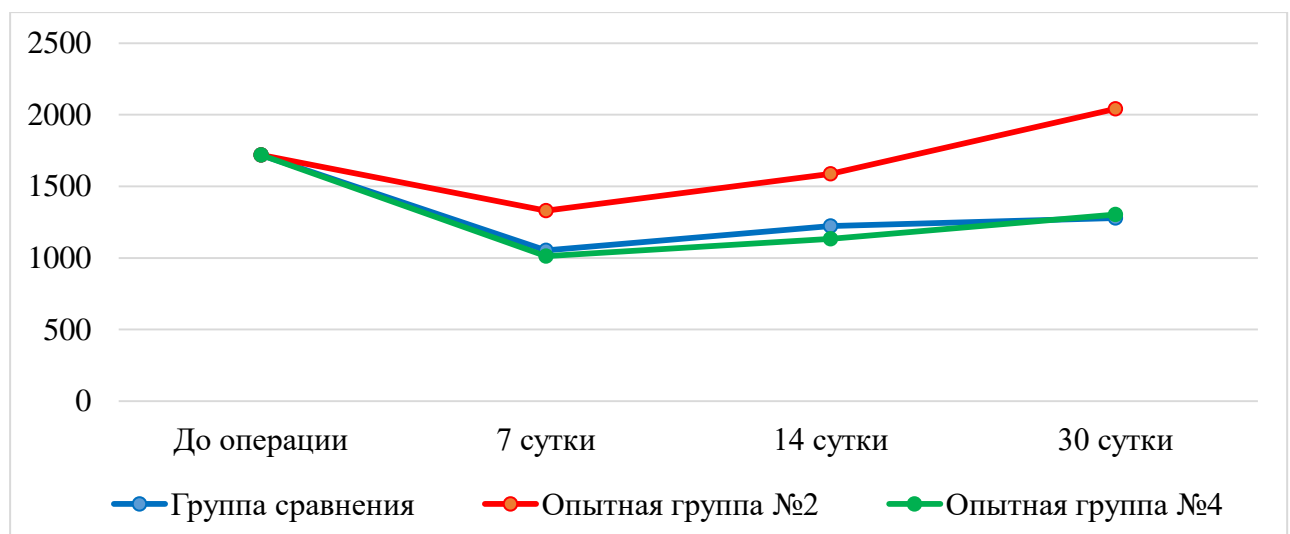


Рисунок 22 - Динамика плотностных характеристик регенерата, (HU)

На 7-е сутки после оперативного вмешательства у животных трех групп на серии томограмм были получены изображения бедренных костей левой тазовой конечности (Рисунок 23), где был выявлен поперечный перелом в области средней трети диафиза бедренной кости [13].

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 на основе этидронатов и кальция (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 соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция), соответственно ($1331,0 \pm 16,4$ HU) (Рисунок 22, 23, Таблица 2) [13, 95].

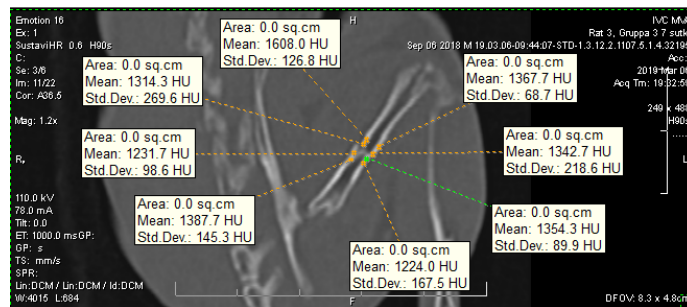


Рисунок 23 - МСКТ бедренной кости с областью перелома, на 7-е сутки эксперимента. Мультипланарная реконструкция (MPR): опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

На 14-е сутки в зоне остеоклазии наблюдали периостальную реакцию. Были выявлены достоверные различия между группами: так, плотность кортикальной пластинки у животных в группе сравнения (без введения соединений) была достоверно на 23% ($p=0,001$) ниже, относительно животных в опытной группе №2 (с введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция), и составляла $1222,3 \pm 10,4$ HU и $1587,5 \pm 34,7$ HU, соответственно (Рисунок 24) [13, 95].

В опытной группе №4 (с параоссальным введением этидронатов и кальция) этот показатель (на 29%) был достоверно ($p=0,042$) ниже относительно опытной группы №2 (с параоссальным введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция), и составлял $1133,7 \pm 13,4$ HU [13, 95].

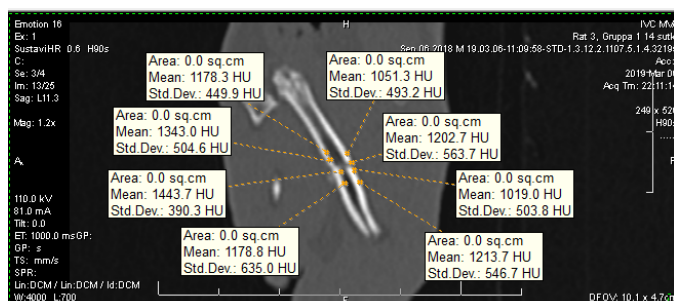


Рисунок 24 - МСКТ бедренной кости с областью перелома, на 14-е сутки эксперимента. Мультипланарная реконструкция (MPR): группа сравнения (без введения соединений)

На 30-е сутки результаты компьютерной томографии показали, что плотность кортикальной пластинки у крыс опытной группы №2 (с введением лантанид-ионов) была достоверно на 37% ($p=0,001$) выше, чем в группе сравнения и опытной группы №4 (без введения ионов лантаноидов) (Рисунок 25, Таблица 2) [13, 95].

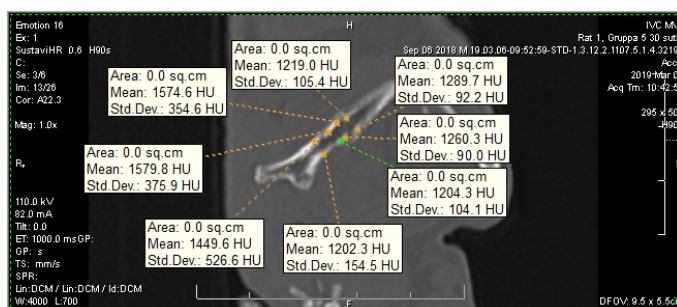


Рисунок 25 - МСКТ бедренной кости с областью перелома, на 30-е сутки эксперимента. Мультипланарная реконструкция (MPR): опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

Таким образом, по результатам проведенных исследований можно заключить, что костеобразование в случае применения соединений с содержанием ионов лантаноидов сопровождалось достоверным увеличением плотности костной ткани в зоне травмы, что свидетельствует о положительном воздействии данных соединений на процесс ремоделирования костной ткани[14].

2.2.5 Результаты биомеханических исследований

В настоящее время актуальной задачей при моделировании биомеханических процессов остается построение механических моделей поведения биологических материалов, а также методов определения для них биомеханических характеристик [69, 124, 38].

Испытание бедренных костей на изгиб были выполнены в группах при параоссальном введении соединений (на основе этидронатов лантанид-ионов и кальция, и на основе этидронатов и кальция без содержания ионов лантаноидов)[96].

В ходе испытаний было выявлено, что кость интактной конечности выдерживает максимальные напряжения в $83,01 \pm 14,40$ МПа (Рисунок 26, Формула 2, Таблица 3, Н.12), при этом модуль Юнга / модуль упругости составил $880,1 \pm 83,81$ МПа (Формула 1).

В группе сравнения на 30-е сутки исследований значение максимального напряжения составило $10,36 \pm 3,83$ МПа, модуль Юнга / модуль упругости - $90,32 \pm 31,94$ МПа [96]. В опытной группе №2 (с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция) излом бедренной кости на изгиб проявлялся при напряжении в $13,41 \pm 3,05$ МПа, модуль Юнга / модуль упругости составил $209,92 \pm 58,21$ МПа [96]. 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 Юнга — $96,27 \pm 45,6$ МПа (Рисунок 27, Таблица 3, Н.12) [96].

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±14,40	10,36±3,83	13,41±3,05	5,52±1,05
Модуль упругости (модуль Юнга)	880,1±83,81	90,32±31,94	209,92±58,21	96,27±45,62

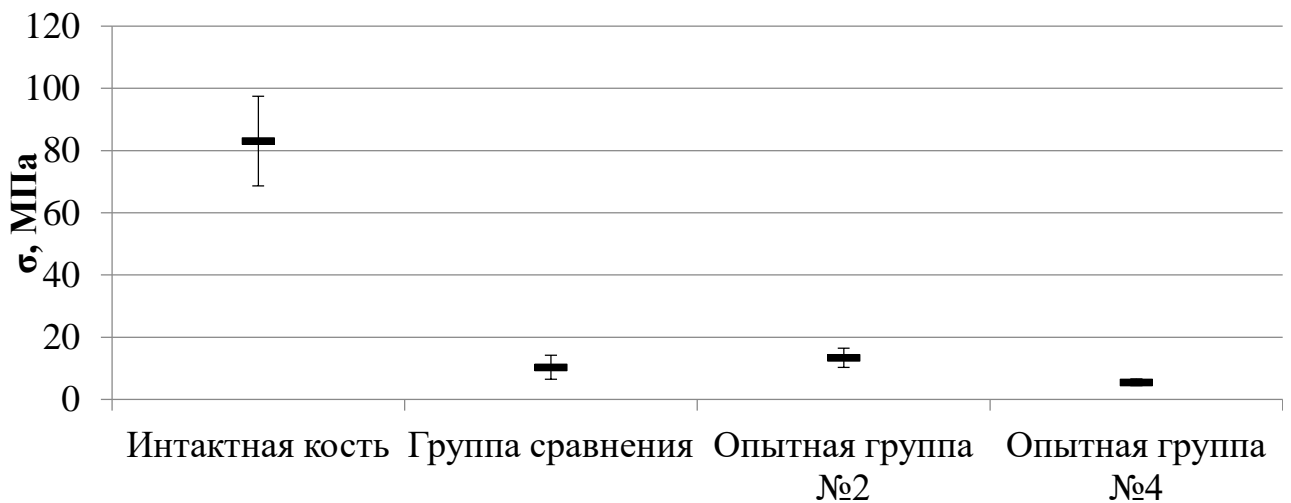


Рисунок 26 – Результаты биомеханических испытаний бедренной кости в экспериментальных группах, на 30 - е сутки эксперимента, (МПа)

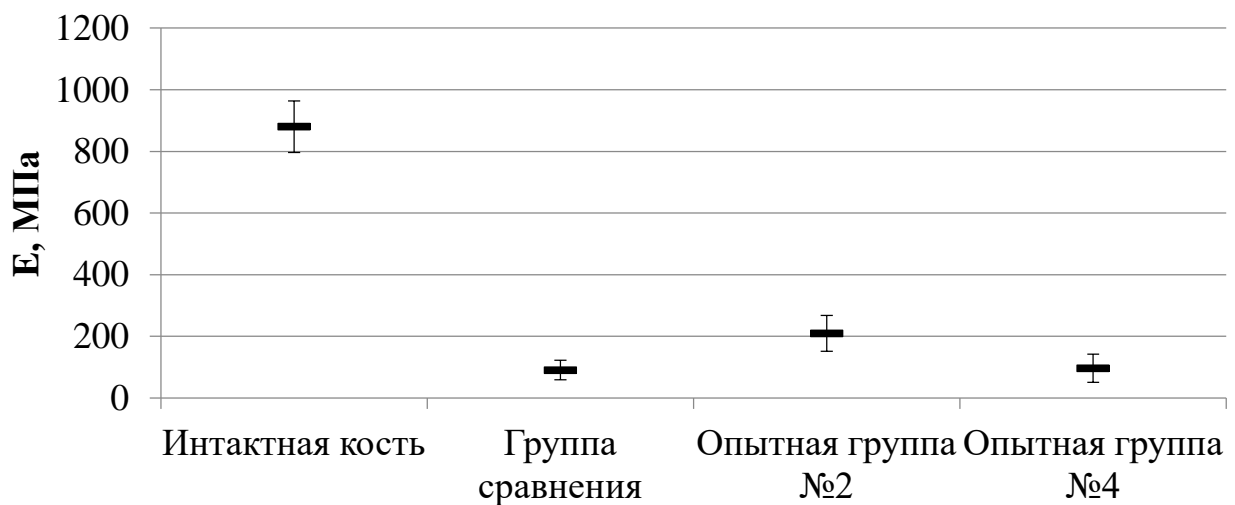


Рисунок 27 - Результаты упруго – деформативных показателей бедренной кости в экспериментальных группах, на 30 - е сутки эксперимента, (МПа)

Полученные численные результаты, по данным компьютерной томографии и биомеханических исследований на моделях, показывают значимые различия состояния костной ткани (у животных при параоссальном введении этидронатов ионов лантаноидов и кальция и при параоссальном введении этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов)) и позволяют судить о локальной прочности кости [163].

2.2.6 Результаты гистологических исследований

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

На 7 сутки эксперимента в группе сравнения наблюдали реактивные процессы (прежде всего экссудативного воспаления), вызванные повреждением.

Травматический отек либо отсутствовал, либо был выражен незначительно. Сгустки крови в зоне дефекта были подвержены организации, присутствовала в той или иной степени, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, которая сменялась макрофагальной.

В целом, лейкоцитарно-некротические массы, от общего среза, занимали $5,88 \pm 2,05\%$. Была выражена пролиферация кровеносных сосудов и миграция фибробластов. Мезенхимальные элементы были расположены между сосудистыми петлями, то есть была сформирована грануляционная ткань (площадь – $8,70 \pm 1,31\%$), которая большей частью на данном этапе трансформировалась в соединительную (площадь - $13,96 \pm 3,09\%$).

Выявлены разрастание коллагеновых волокон и начальные процессы костеобразования. Так, на фоне гомогенизации коллагеновых структур обнаружено структурное формирование остеидных балок. Пролиферирующие остеобласты были обнаружены, как в зоне повреждения, так и в периосте и эндосте. Сформированная провизорная соединительнотканная мозоль начинала трансформироваться в предварительную костную мозоль из ретикулофиброзной кости балочного строения (площадь - $33,34 \pm 5,22\%$).

По краям отломков кости на данном сроке наблюдений завершалось рассасывание некротических масс – площадь некротически измененных участков кости составляла - $7,60 \pm 2,05\%$. Этот процесс осуществлялся остеокластами с образованием так называемых ячеек рассасывания. В гаверсовы каналы отломков вращали сосуды и мезенхимальные клетки. Между костными балками в ряде случаев выявлены поперечные перемычки. Отдельные костные структуры смыкались своими периферическими концами, образуя первичные гаверсовы каналы, заполненные волокнистой тканью и капиллярами.

Пластинчатая кость в зоне перелома на данном этапе занимала площадь $25,90 \pm 2,56\%$ и была представлена не вновь образованными структурами, а старыми участками бедренной кости. В ряде случаев в периостальной части мозоли костеобразование протекало через образование хряща. В целом площадь хрящевой ткани составляла $4,62 \pm 2,20\%$.

В единичных случаях в полном объеме с наличием обширных лейкоцитарно-некротических масс сохранялся воспалительный процесс. При этом отсутствовали признаки репарации (Рисунок 28, Таблица П.13)

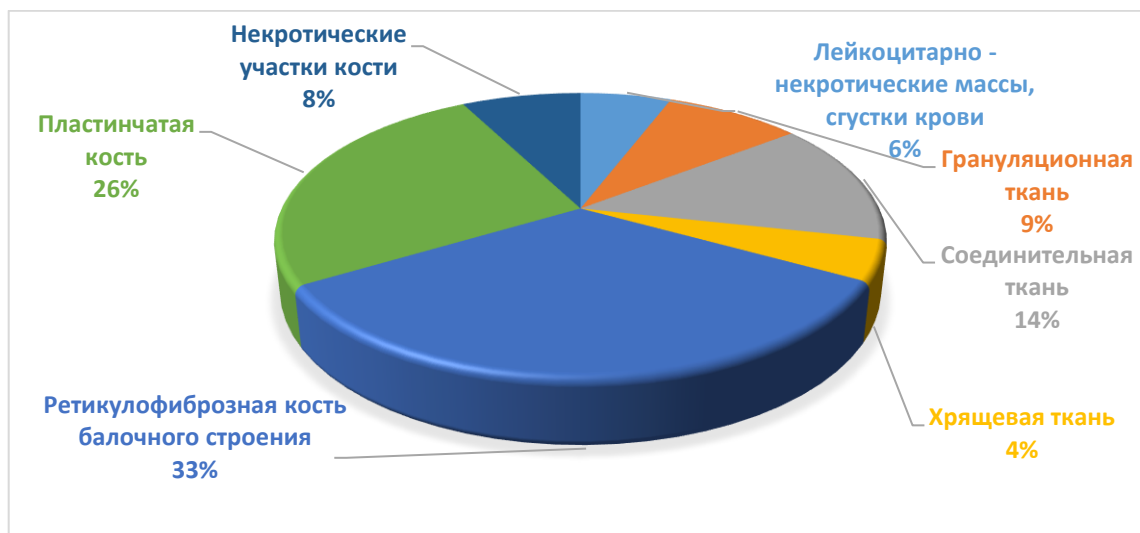


Рисунок 28 - Площади структурных компонентов в области перелома на 7 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

В опытной группе №2 с параоссальным введением ионов лантаноидов и кальция на данном сроке процесс заживления, относительно группы сравнения, протекал активнее. Так, площадь лейкоцитарно-некротических масс составляла $4,30 \pm 1,73\%$. Значительно меньше, относительно группы сравнения, занимали площади грануляционной и соединительной тканей - $4,26 \pm 1,43\%$ ($p=0,049$) и $9,74 \pm 1,38\%$, соответственно. В то же время объем ретикулофиброзной кости балочного строения увеличивался (площадь - $43,82 \pm 5,73\%$). Площадь некротически измененных участков кости по краям отломков составляла - $6,04 \pm 1,77\%$, что меньше, чем в группе сравнения (Рисунок 29А, Таблица П.13). Однако, незначительно возрастала площадь хрящевой ткани - $6,82 \pm 2,85\%$. Новая пластинчатая кость на данном этапе еще не образовывалась, а старые ее участки в зоне перелома занимали площадь $25,02 \pm 2,73\%$, то есть практически такую же, как и в группе сравнения (Рисунок 30, Таблица П.13).

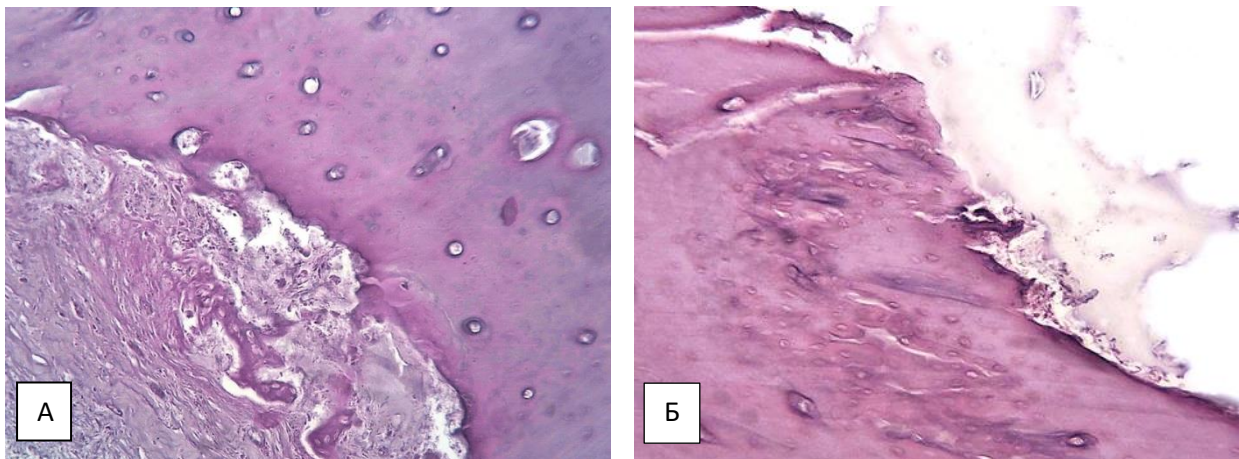


Рисунок 29 – Микроморфологическая картина области перелома, на 7 - е сутки эксперимента: А - параоссальное введение соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция. Опытная группа №2. Рассасывание некротических масс, включая мертвые участки кости по краю отломка, разрастание соединительной ткани и начало остеогенеза с формированием костных балок; Б - параоссальное введение соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов). Опытная группа №4. Некротически измененные участки кости без признаков реорганизации по краю отломка. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

Введение соединений с содержанием лантанид - ионов способствовало образованию грануляционной ткани, а затем и соединительнотканной мозоли, и ее перестройки в костную ткань на более раннем этапе [67].



Рисунок 30 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 7 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

Опытная группа №4 с параоссальным 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. Грануляционная ткань занимала $0,12 \pm 0,12\%$, что достоверно ($p=0,001$) меньше чем в группе сравнения, а соединительная - $14,02 \pm 4,43\%$. Особо следует отметить достоверно значимо меньшую, по сравнению с опытной группой №2, площадь ретикулофиброзной кости балочного строения - $20,18 \pm 5,22\%$ ($p=0,028$).

Медленно происходило рассасывание некротически измененных участков кости по краям отломков (Рисунок 29Б). Площадь таких участков составляла $14,84 \pm 2,87\%$, что также достоверно вдвое больше, чем в группе сравнения и опытной группе №2 ($p=0,045$).

При этом остеогенез часто протекал энхондрально, площадь хрящевой ткани составила – $9,46 \pm 3,91\%$. Старые участки пластинчатой кости в зоне перелома занимали площадь $29,00 \pm 4,72\%$ (Рисунок 31, Таблица П.13).



Рисунок 31 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 7 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

На 14 – е сутки в группе сравнения трансформация предварительной соединительнотканной мозоли в предварительную костную мозоль, представленную ретикулофиброзной костью продолжалась; что сопровождалось консолидацией отломков (Рисунок 32). Площади соединительной ткани и ретикулофиброзной кости составляли $13,38 \pm 2,69\%$ и $34,72 \pm 4,27\%$, соответственно. Площади лейкоцитарно-некротических масс и грануляционной ткани уменьшились до $5,70 \pm 1,75\%$ и $5,14 \pm 0,94\%$, соответственно. В костном мозге каждого отломка происходило формирование новых костных трабекул. В тех случаях, когда хрящевая ткань формировалась в процессе заживления перелома, происходило рассасывание хряща (его площадь уменьшалась до $6,28 \pm 2,70\%$), обызвествление и его замена костной тканью – энхондральная оссификация (Рисунок 32, Таблица П.13).

Площадь некротически измененных участков кости по краям отломков составляла $7,02 \pm 1,06\%$. Новая пластинчатая кость также еще не была сформирована, а площадь старых ее фрагментов равнялась $27,76 \pm 2,77\%$ (Рисунок 33, Таблица П.13).

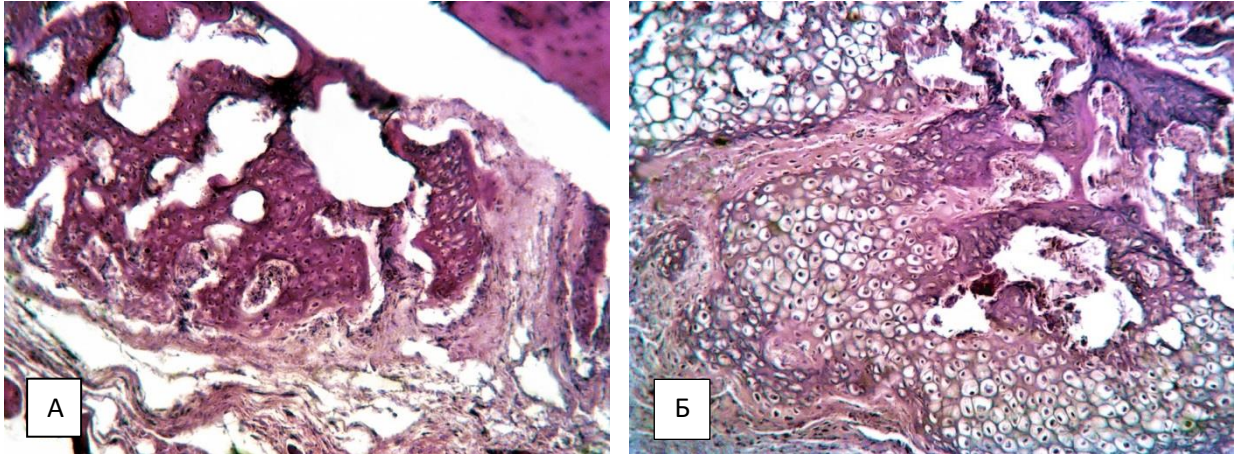


Рисунок 32 – Микроморфологическая картина области перелома, без введения соединений, на 14 - е сутки эксперимента. Группа сравнения: А - Трансформация соединительной ткани в ретикулофиброзную кость балочного строения; Б - Трансформация хрящевой ткани в ретикулофиброзную кость балочного строения. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

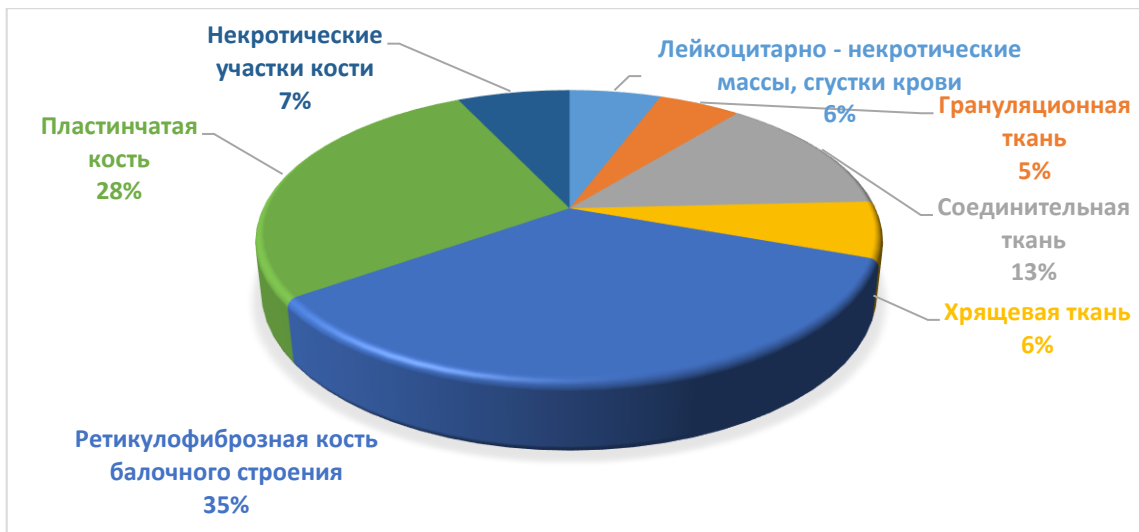


Рисунок 33 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

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 - $27,18 \pm 3,18\%$ (Рисунок 34).

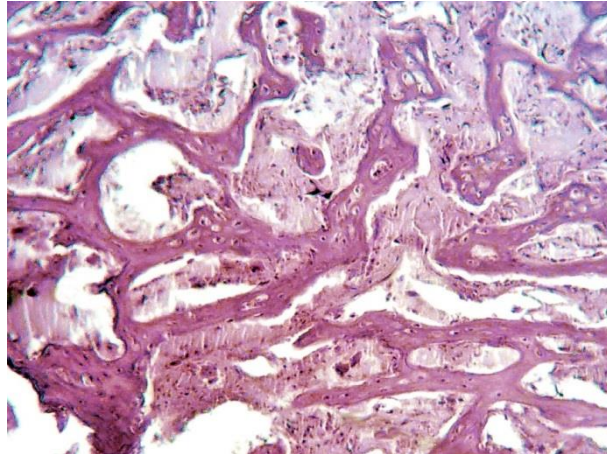


Рисунок 34 – Микроморфологическая картина области перелома, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция, на 14 - е сутки эксперимента. Опытная группа №2. Ретикулофиброзная кость балочного строения. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.7.



Рисунок 35 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

Площадь некротически измененных участков кости по краям отломков составляла - $8,70 \pm 1,03\%$, площадь старой пластинчатой кости - $24,32 \pm 4,36\%$ (Рисунок 35, Таблица П.13).

В опытной группе №4, где на предыдущем сроке были выявлены наиболее слабые репаративные процессы, происходила их значительная активизация. Об этом свидетельствовали данные морфометрического анализа. Так, в четыре раза уменьшалась площадь лейкоцитарно-некротических масс - до $2,56 \pm 0,87\%$. Площадь грануляционной ткани составляла $1,40 \pm 0,97\%$, что в 6 раз меньше чем в опытной группе №2 ($p=0,002$). Увеличивалась площадь соединительной ткани - до $17,62 \pm 3,27\%$. В то же время уменьшалось количество хрящевой ткани - до $9,82 \pm 5,48\%$ и некротически измененных участков кости по краям отломков – до $9,02 \pm 1,22\%$.

Особо следует отметить увеличение площади, занимаемой ретикулофиброзной костью балочного строения – до $30,98 \pm 5,50\%$ (Рисунок 36, Таблица П.13).



Рисунок 36 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 14 – е сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

На 30 – е сутки, в большинстве случаев, в группе сравнения наблюдали неосложненное заживление с началом формирования пластинчатых структур кости, площадь которых на данном этапе составляла $27,92 \pm 5,20\%$ (Рисунок 37А).

В то же время окончательной перестройки костной мозоли не наблюдали – ее наружная часть присутствовала в той или иной степени. Площадь ретикулофиброзной кости балочного строения равнялась $34,50 \pm 5,69\%$. Из наружных слоев костной мозоли формировался периост, сливающийся с периостом отломков.

Внутренняя мозоль рассасывалась с восстановлением костного мозга, в котором структурно формировались новые трабекулы параллельно с заполнением жировой ткани клетками гематогенного происхождения. Признаки воспалительной реакции отмечали в редких случаях.

Площадь лейкоцитарно - некротических масс составляла $3,62 \pm 2,25\%$ (Таблица П.13). В отдельных случаях присутствовал регенерат с наличием по их краям хрящевой ткани без признаков оссификации, а в центре - незрелой ретикулофиброзной кости (Рисунок 37Б).

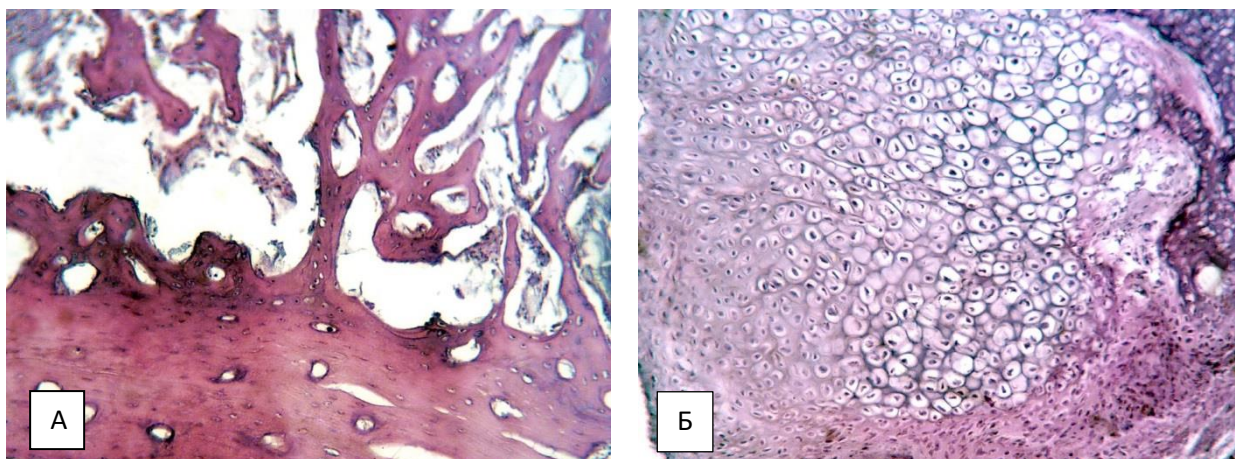


Рисунок 37 - Микроморфологическая картина области перелома, без введения соединений, на 30 - е сутки эксперимента. Группа сравнения: А - Трансформация ретикулофиброзной кости балочного строения в пластинчатую; Б - Обширный участок хрящевой ткани с незначительной оссификацией. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

При этом костном мозге сохранялись участки жировой ткани, не заполненные гемопоэтическими элементами. В среднем площади грануляционной и соединительной тканей составляли $2,66 \pm 1,50\%$ и $9,48 \pm 2,17\%$, соответственно. Обнаружены также и участки некротически измененной кости - $13,66 \pm 3,52\%$ (Рисунок 38, Таблица П.13).

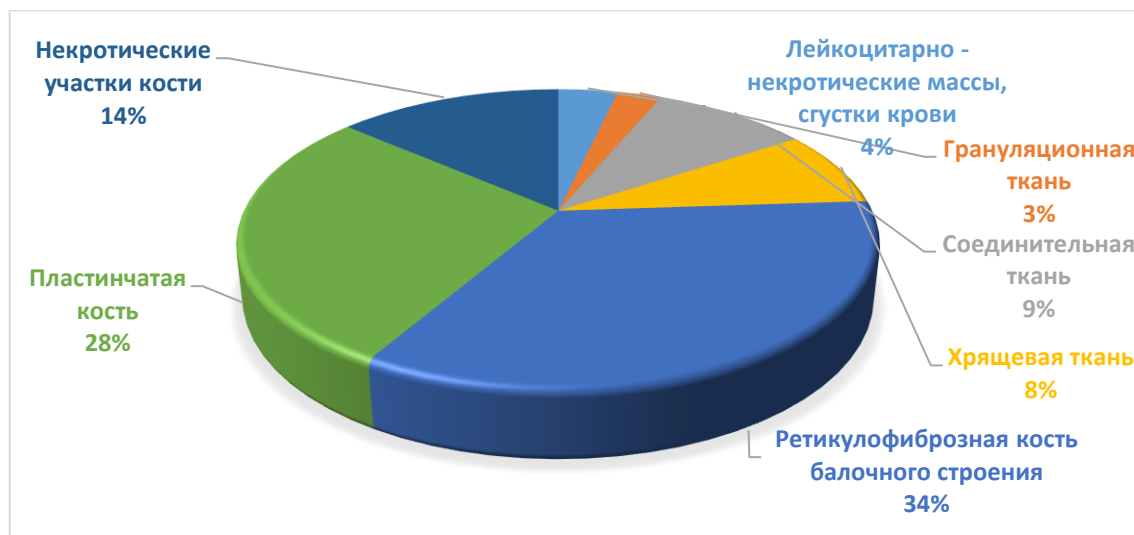


Рисунок 38 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$).
Группа сравнения (без введения соединений)

В опытной группе №2 с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция, как было нами установлено на предыдущем 14-дневном сроке, структурные изменения в области перелома, во всех исследуемых группах были практически идентичны.

Вместе с тем на данном этапе репаративные процессы в опытной группе №2 вновь значительно опережали таковые в группе сравнения 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 (Рисунок 39, Таблица П.13). Некротически измененные фрагменты кости встречались редко ($1,16 \pm 0,69\%$) (в 11,7 раз меньше чем в группе сравнения ($p=0,007$)).

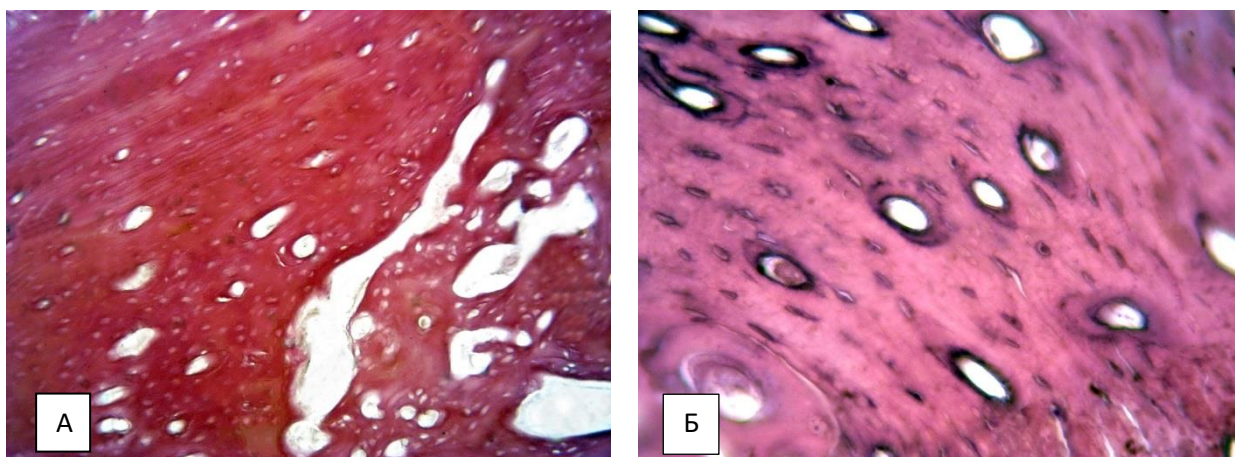


Рисунок 39 - Микроморфологическая картина области перелома, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, на 30 - е сутки эксперимента. Опытная группа №2: А - Компактная (слева) и губчатая (справа) пластинчатая кость. Ван Гизон. Об.20, ок.10; Б - Остеонные системы пластинчатой кости. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.10.

Отсутствовали лейкоцитарно-некротических массы и грануляционная ткань. Площади соединительной и хрящевой тканей составляли всего $1,54 \pm 0,77\%$ и $0,22 \pm 0,22\%$, соответственно (Рисунок 40, Таблица П.13)



Рисунок 40 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

Все перечисленные показатели значительно отличались от аналогичных параметров других групп и давали статистически достоверные различия. Костный мозг был насыщен гемопоэтическими клетками, расположенными среди сформированных костных трабекул.

Полученные данные в опытной группе №4 (без ионов лантаноидов) были несколько противоречивы. Так, репаративные процессы отраженные в установленных морфометрических показателях, протекали активнее, чем в группе сравнения, но уступали таковым опытной группе №2. Площадь лейкоцитарно - некротических масс составляла $3,04 \pm 1,17\%$, грануляционной ткани - $1,36 \pm 1,36\%$, соединительной ткани - $26,50 \pm 2,82\%$, что достоверно больше в 2,7 раз ($p=0,001$) относительно группы сравнения и в 17,2 раза ($p=0,001$), чем в опытной группе №2. Площадь хрящевой ткани составляла - $4,80 \pm 3,18\%$, ретикулофиброзной кости балочного строения - $35,28 \pm 4,21\%$, некротически измененных участков кости по краям отломков - $9,10 \pm 1,76\%$ (Рисунок 41, Таблица П.13). В то же время, площадь пластинчатой кости оказалась меньше чем в других группах и составила $19,92 \pm 2,60\%$, что в 2,4 раза ($p=0,001$) меньше относительно опытной группы №2 (Рисунок 41, Таблица П.13).



Рисунок 41 - Площади структурных компонентов, в области перелома на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

2.2.6.2 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 (Рисунок 62А).

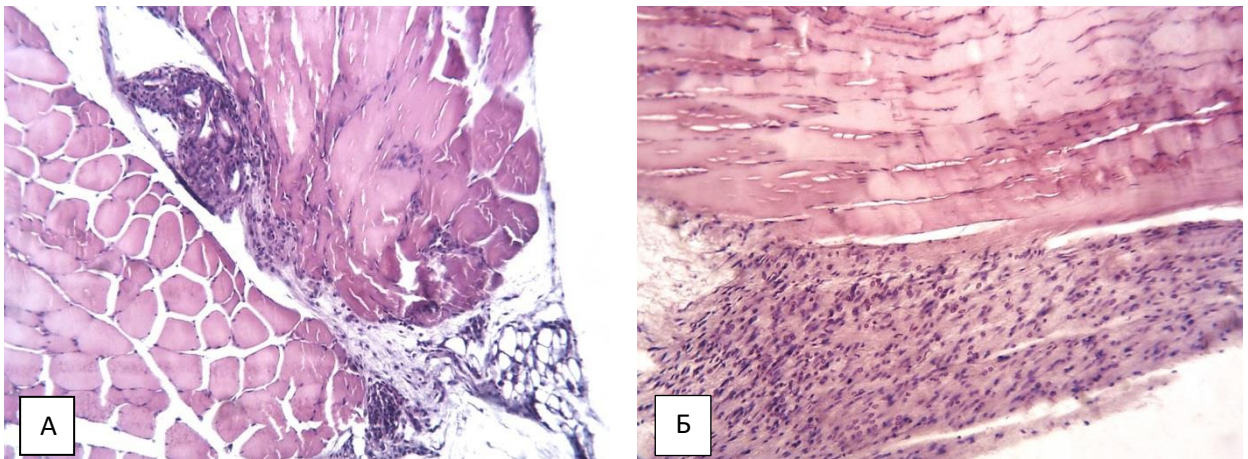


Рисунок 62 - Микроморфология области параоссальных тканей, на 14 – е сутки эксперимента: А - параоссальное введение соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов). Интерстициальный отек с дисконкомплексацией мышечных волокон, участки грануляционной, соединительной и жировой тканей, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация; Б - параоссальное введение соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция. Обширная площадь соединительной ткани с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. 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 (Рисунок 62Б).

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 (Рисунок 63А).

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 (Рисунок 63Б).

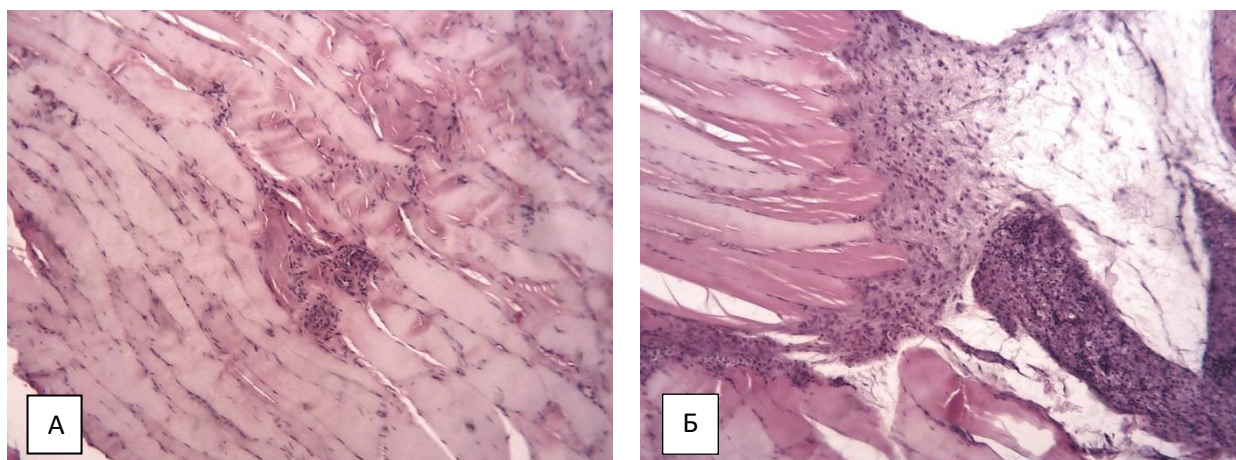


Рисунок 63 - Микроморфология в области параоссальных тканей, на 30 – е сутки эксперимента: А - параоссальное введение соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов). Небольшой очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат в строме мышцы нормального гистологического строения; Б – параоссальное введение соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция. Обширный участок соединительной и жировой тканей с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В мышце – интерстициальный отек. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

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

Особый интерес в наших исследованиях представляет изучение изменений в параоссальных тканях, непосредственно находящихся в области контакта с соединениями, а также возможность возникновения последствий в результате применения соединений, в условиях эксперимента. Морфометрический анализ структурных компонентов в группе сравнения на 14 – е сутки показал, что относительная площадь неизменной мышечной ткани в среднем составляла $51,80 \pm 7,64\%$ (Рисунок 42, Таблица Р.14). При этом $4,10 \pm 1,41\%$ приходилось на участки некротически измененных мышечных волокон. Как результат перенесенной травмы сохранялись периваскулярный и интерстициальный отек - $4,34 \pm 1,25\%$, лейкоцитарно-некротические массы - $3,64 \pm 1,49\%$ и грануляционная ткань - $7,56 \pm 0,10\%$. Грануляционная ткань трансформировалась в рыхлую волокнистую неоформленную соединительную ткань ($9,96 \pm 1,39\%$), а затем в плотную волокнистую соединительную ткань ($7,14 \pm 1,00\%$). Также обнаружены значительные участки жировой ткани ($9,32 \pm 3,73\%$). Кровеносные сосуды занимали площадь, равную $2,14 \pm 0,41\%$ (Рисунок 42,43, Таблица Р.14).

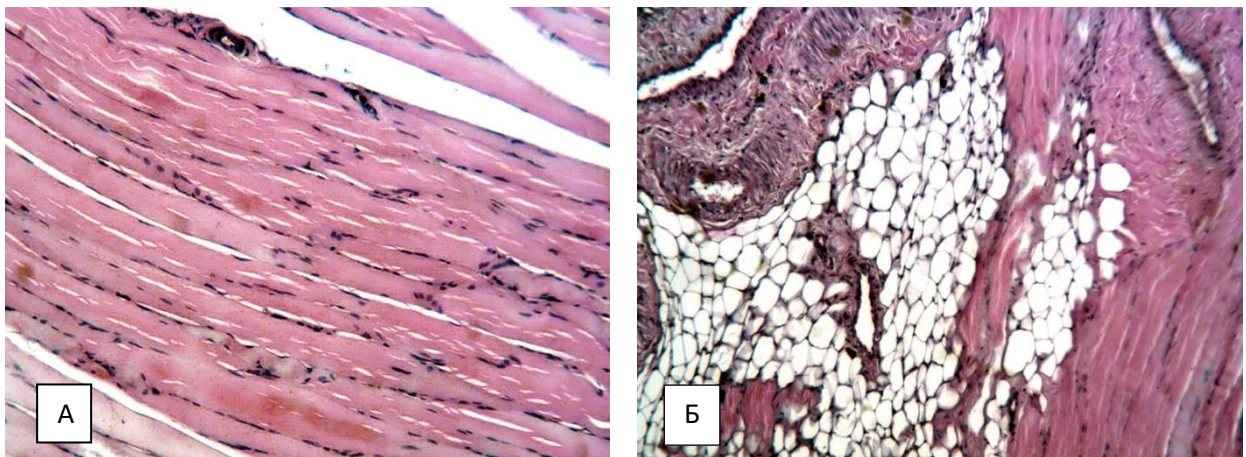


Рисунок 42 – Структурная организация параоссальной ткани, без введения соединений, на 14 – е сутки эксперимента. Группа сравнения: А - Неизменная поперечно-полосатая мышечная ткань. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.7; Б - Обширный участок жировой ткани. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

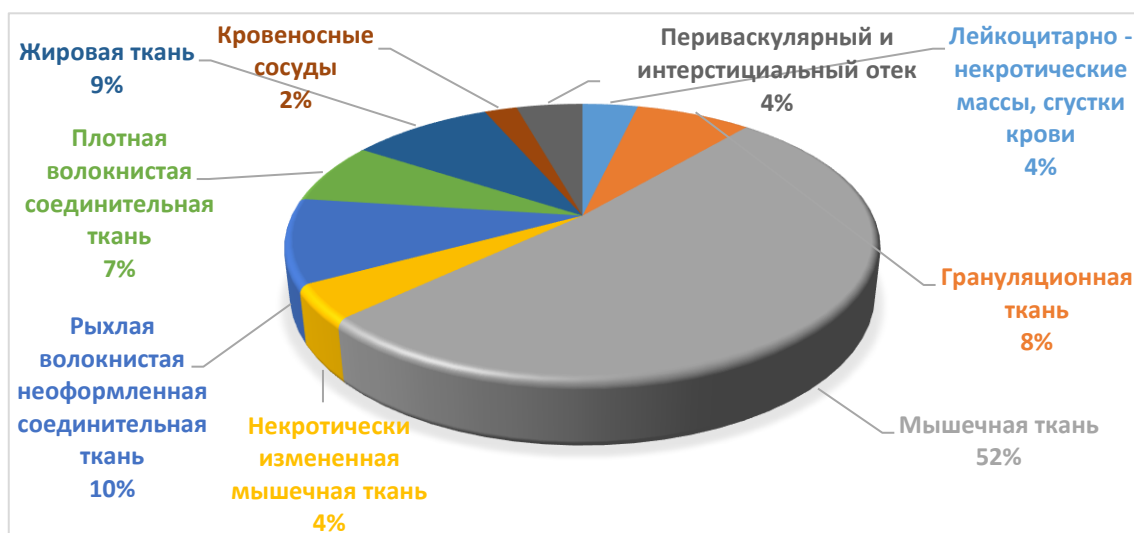


Рисунок 43 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

Выявлена, хотя и незначительно выраженная, очаговая или диффузная воспалительная клеточная инфильтрация мышечной ткани.

Иногда имела место продуктивная тканевая реакция с формированием гранулем и наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел (Рисунок 44).

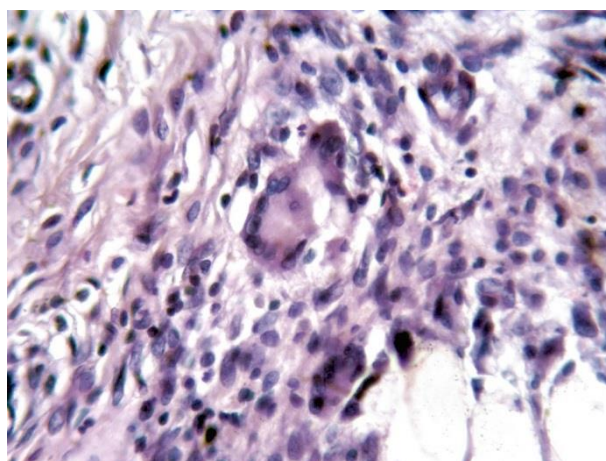


Рисунок 44 - Структурная организация параоссальной ткани, без введения соединений, на 14 – е сутки эксперимента. Группа сравнения. Гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.10.

В целом морфометрический анализ клеточного состава в группе сравнения показал, что нейтрофилы составляли $0,84 \pm 0,05\%$ от общего числа клеток, лимфоциты - $2,70 \pm 0,07\%$, макрофаги - $2,20 \pm 0,07\%$, эозинофилы - $0,04 \pm 0,02\%$, плазматические клетки - $1,02 \pm 0,03\%$ и тучные клетки - $1,64 \pm 0,37\%$ (Рисунок 45, Таблица С.15). Полученные на данном сроке эксперимента данные позволили выявить определенную корреляцию состояния параоссальных структур с изменениями в костной ткани. Так, преобладание лимфо-плазмоцитарной и макрофагальной инфильтрации над нейтрофильной свидетельствовало об инактивации острой фазы воспалительной реакции, как в кости, так и в мышцах, вызванной повреждением.



Рисунок 45 - Клеточная инфильтрация на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

Процессы регенерации в опытной группе №2 (с введением ионов лантаноидов) несколько отставали от группы сравнения. Был сильнее выражен посттравматический интерстициальный и периваскулярный отек - $7,52 \pm 2,83\%$. Лейкоцитарно-некротические массы занимали такую же площадь - $6,18 \pm 1,35\%$ (Рисунок 46). Площадь грануляционной ткани было меньше, чем в группе сравнения - $6,76 \pm 4,58\%$. Несмотря на такую же площадь нормальной мышечной ткани ($51,72 \pm 6,20\%$), большую площадь занимали ее некротически измененные участки - $11,26 \pm 3,32\%$ (Таблица Р.14).

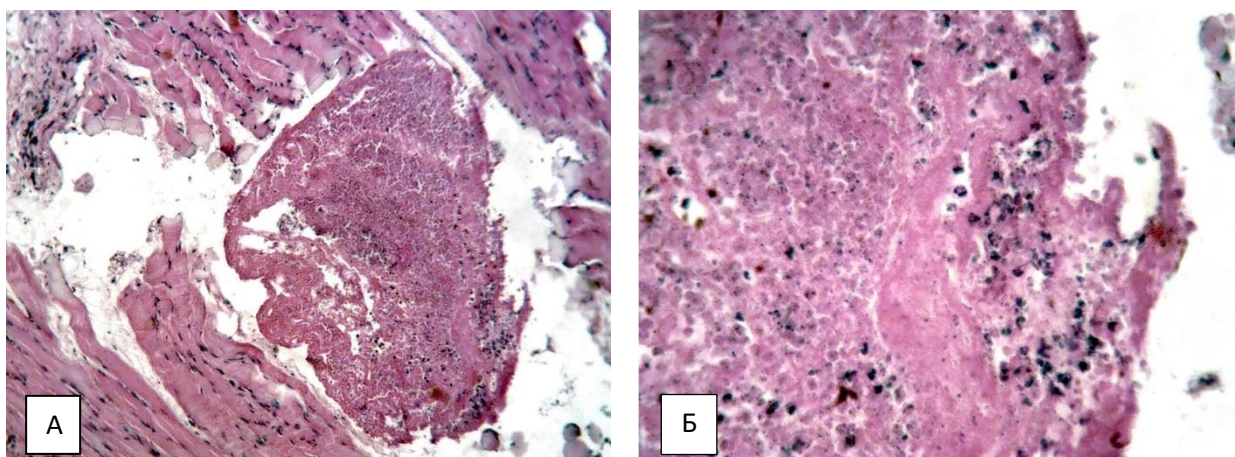


Рисунок 46 - Структурная организация параоссальной ткани, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция, на 14 – е сутки эксперимента. Опытная группа №2: А - Обширный лейкоцитарно-некротический участок с лизисом мышечной ткани. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10; Б - Деталь рисунка. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.10.

Имелось так же количество зрелой соединительной ткани - рыхлой волокнистой неоформленной ($7,48 \pm 1,38\%$) и плотной волокнистой ($5,44 \pm 0,58\%$) (Рисунок 47, Таблица Р.14).

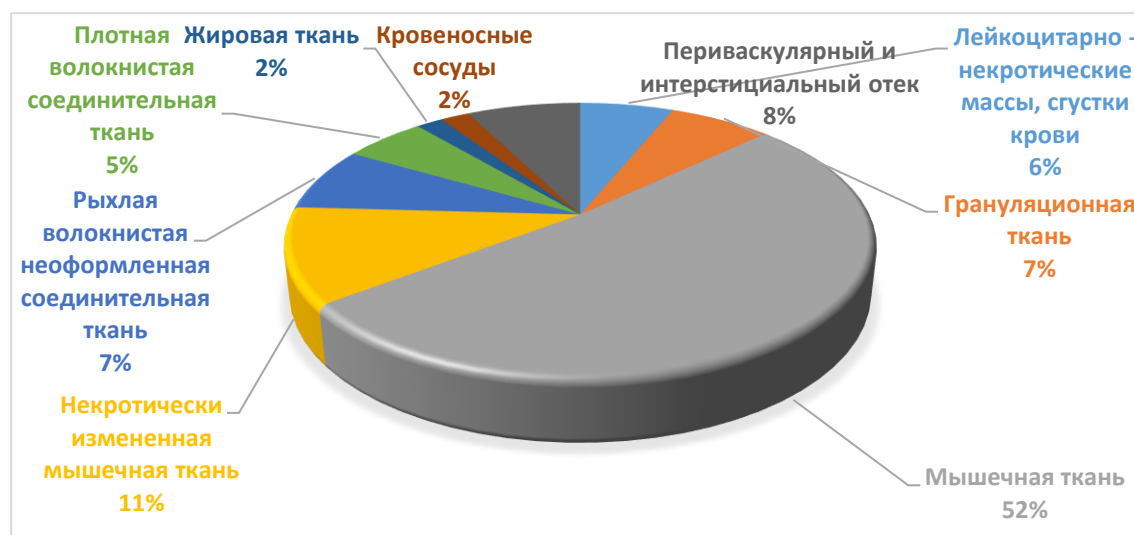


Рисунок 47 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

Морфометрический анализ клеточной инфильтрации также свидетельствовал о неполном завершении острой фазы воспаления. Иногда встречались крупные очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты и эпителиоидно-клеточные гранулемы (Рисунок 48, 49).

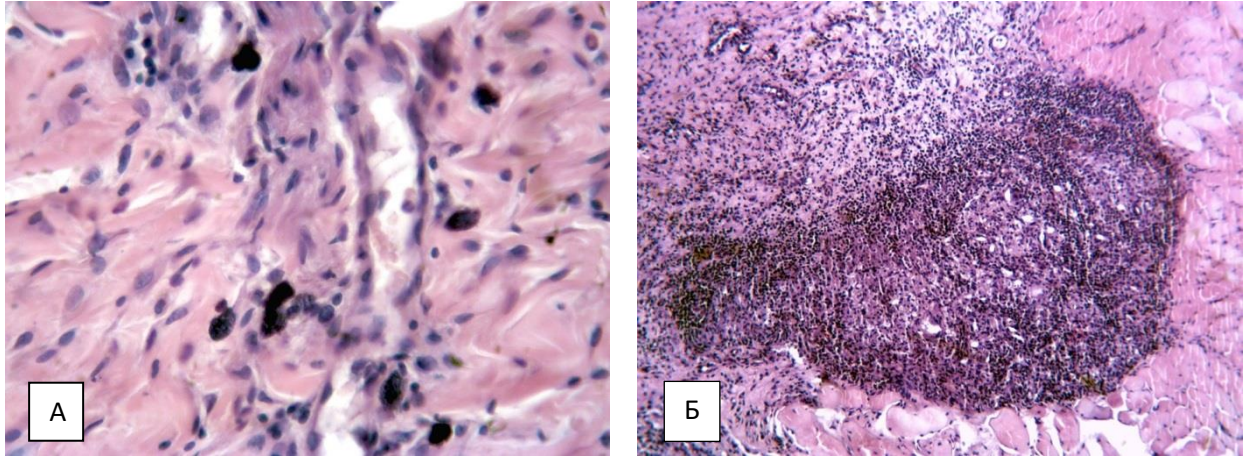


Рисунок 48 – Микроморфология в области параоссалльных тканей, при параоссалльном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция, на 14 – е сутки эксперимента. Опытная группа №2: А - Скопление тучных клеток. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.10; Б - Крупный очаговый лимфогистиоцитарный инфильтрат. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

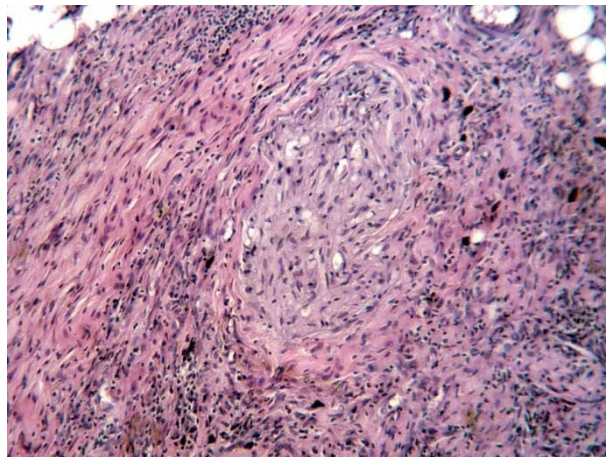


Рисунок 49 – Микроморфология в области параоссалльных тканей, при параоссалльном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция, на 14 – е сутки эксперимента. Опытная группа №2. Эпителиоидно-клеточная гранулема. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10.

Количество тучных клеток составляло – $0,98 \pm 0,60\%$. Нейтрофилов было больше, чем в группе сравнения в 1,3 раза ($p=0,07$) и в 3,5 раз чем в опытной группе №4 (с введением этидронатов и кальция (без лантаноидов)) ($p=0,001$), и составляло: $1,12 \pm 0,86\%$. Тогда как лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток меньше - $2,06 \pm 0,62\%$, $2,02 \pm 0,70\%$ и $0,78 \pm 0,32\%$, соответственно (Рисунок 50, Таблица С.15).



Рисунок 50 - Клеточная инфильтрация на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

В опытной группе №4 на этом этапе наблюдений регенераторные процессы по некоторым параметрам опережали таковые в других группах. Так на 14 сутки эксперимента площадь грануляционной ткани составляла - $7,22 \pm 2,97\%$, увеличивалась площадь зрелой соединительной ткани - рыхлой волокнистой неоформленной ($12,54 \pm 4,11\%$) и плотной волокнистой ($10,10 \pm 3,59\%$) (Рисунок 51, Таблица Р.14). Лейкоцитарно-некротические массы занимали площадь $0,56 \pm 0,34\%$, интерстициальный и периваскулярный отек - $3,94 \pm 1,01\%$. Типичная по структурной организации мышечная ткань занимала $55,02 \pm 8,15\%$, а некротически измененные мышечные волокна – всего $1,34 \pm 0,72\%$ (Рисунок 52, Таблица Р.14).

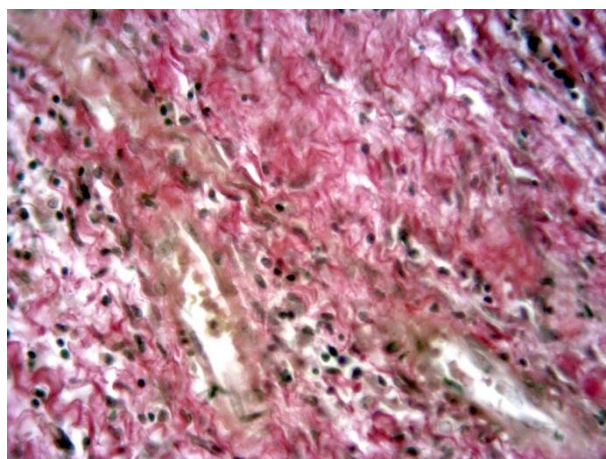


Рисунок 51 - Структурная организация параоссальной ткани, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов), на 14 – е сутки эксперимента. Опытная группа №4. Трансформация грануляционной ткани в рыхлую волокнистую неоформленную соединительную ткань. Ван Гизон. Об.40, ок.10.



Рисунок 52 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

Уровень клеточной инфильтрации, в опытной группе №4 (с параоссальным введением соединений на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов)) согласно данным морфометрии, также был меньше, чем в 2-х других группах.

Так, нейтрофилы составили $0,32 \pm 0,08\%$, что в 2,6 раз меньше чем в группе сравнения (без введения соединений) ($p=0,001$) и в 3,5 раз чем в опытной группе №2 (с параоссальным введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция) ($p=0,001$). От общего числа клеток лимфоциты составляли - $2,18 \pm 0,80\%$, макрофаги - $1,72 \pm 0,52\%$, эозинофилы - $0,02 \pm 0,02\%$, плазматические клетки - $0,76 \pm 0,28\%$ и тучные клетки - $0,26 \pm 0,09\%$ (Рисунок 53, Таблица С.15).



Рисунок 53 - Клеточная инфильтрация на 14 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

На 30 – е сутки в группе сравнения площадь неизменной мышечной ткани, по сравнению с предыдущим сроком, увеличивалась до $58,32 \pm 7,01\%$. Участки некротически измененных мышечных волокон занимали площадь - $3,38 \pm 3,38\%$. При этом иногда имело место их обызвествление (Рисунок 54). Возрастал объем периваскулярного и интерстициального отека - $6,28 \pm 0,84\%$.

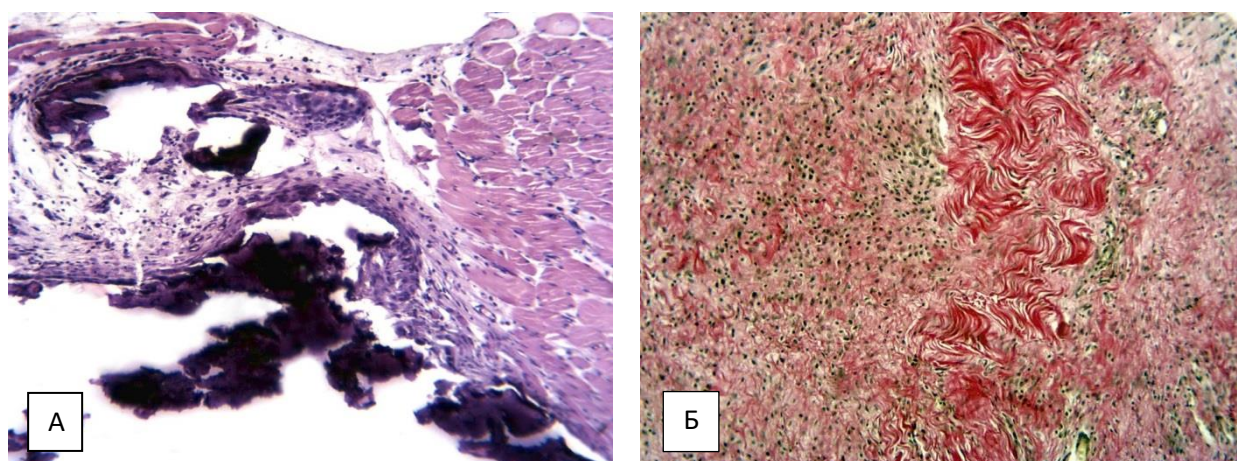


Рисунок 54 - Структурная организация параоссальной ткани, без введения соединений, на 30 – е сутки эксперимента. Группа сравнения: А - Обызвествление некротически измененных мышечных волокон. Гематоксилин и эозин. Об.20, ок.10; Б - Трансформация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани в плотную волокнистую. Ван Гизон. Об.20, ок.10.

Наблюдали уменьшение площади лейкоцитарно-некротических масс, что составляло - $1,52 \pm 1,52\%$. Площадь грануляционной ткани была равна - $1,62 \pm 1,62\%$. Рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань ($6,36 \pm 1,12\%$) частично трансформировалась в плотную волокнистую ткань, площадь которой увеличивалась до $11,72 \pm 2,89\%$. (Рисунок 54,55, Таблица Р.14).



Рисунок 55 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

В группе сравнения (без введения соединений) на 30 – е сутки эксперимента несколько снижался уровень клеточной инфильтрации.

Так, незначительно снижалось процентное содержание нейтрофилов, относительно с 14 – ми сутками, что составляло $0,62 \pm 0,44\%$ от общего числа клеток. Лимфоциты составляли - $2,02 \pm 0,68\%$, макрофаги - $1,56 \pm 0,63\%$, эозинофилы - $0,02 \pm 0,02\%$, плазматические клетки - $0,54 \pm 0,29\%$. Значительно снижался процент тучных клеток, который составлял к 30 – м суткам: $0,46 \pm 0,43\%$ (Рисунок 56, Таблица С.15).



Рисунок 56 - Клеточная инфильтрация на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Группа сравнения (без введения соединений)

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 $60,96 \pm 7,83\%$, выявлено незначительное количество жировой ткани - ($8,70 \pm 3,36\%$) (Рисунок 57, 58, Таблица Р.14). Некротически измененные мышечные волокна занимали всего $2,36 \pm 1,80\%$. Снижалась площадь лейкоцитарно-некротических масс ($2,24 \pm 2,24\%$).

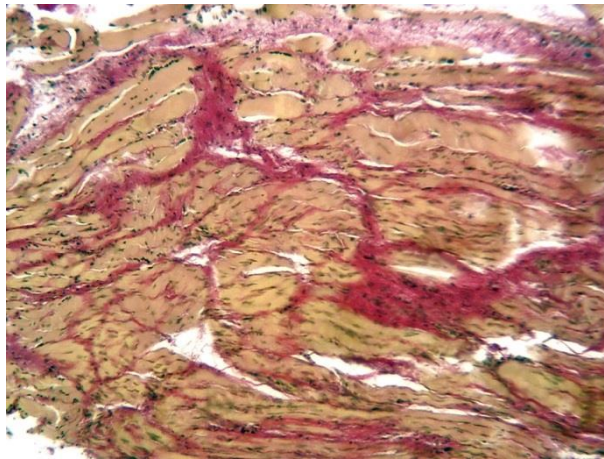


Рисунок 57 - Микроморфология в области параоссальных тканей, при параоссальном введении соединений на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция, на 30 – е сутки эксперимента. Опытная группа №2. Выраженный интерстициальный фиброз. Ван Гизон. Об.20, ок.10.

Резко уменьшалась площадь грануляционной ткани ($1,68 \pm 1,24\%$) с параллельным увеличением объема зрелой соединительной ткани - рыхлой волокнистой неоформленной ($8,78 \pm 1,07\%$) и плотной волокнистой ($8,08 \pm 0,75\%$) (Рисунок 58, Таблица Р.14).

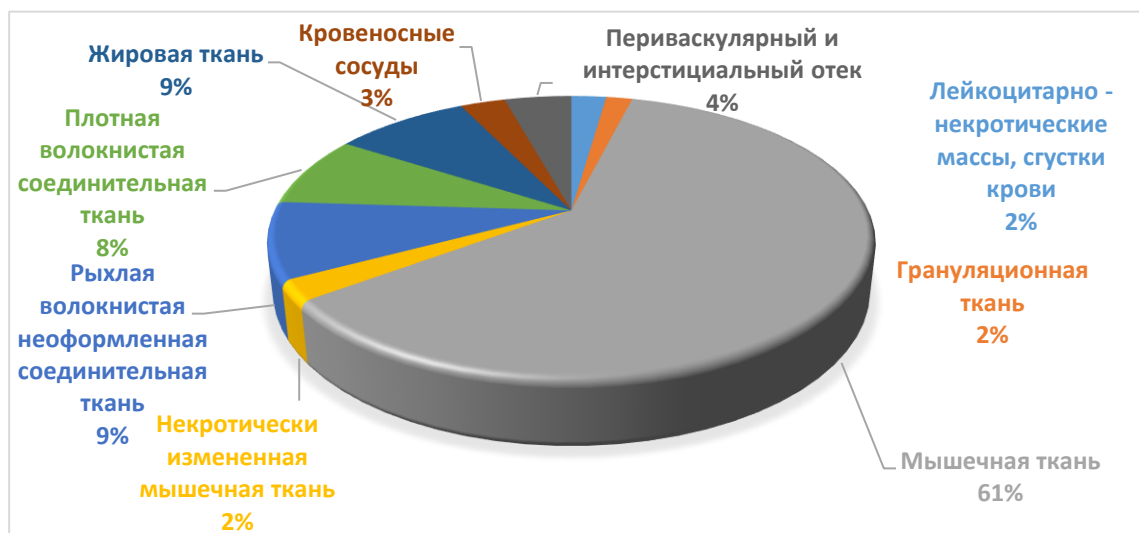


Рисунок 58 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

Анализ клеточного состава в опытной группе №2 (с параоссальным введением соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция) показал, что процент лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток уменьшался до $1,66 \pm 0,53\%$, $1,98 \pm 0,72\%$ и $0,08 \pm 0,03\%$ соответственно, относительно с предыдущим сроком. Процент эозинофилов не менялся - $0,04 \pm 0,02\%$, тогда как процентное содержание нейтрофилов и плазматических клеток увеличивалось до $1,28 \pm 0,60\%$ и $0,92 \pm 0,38\%$ соответственно (Рисунок 59, Таблица С.15).



Рисунок 59 - Клеточная инфильтрация на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Опытная группа №2 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов ионов лантаноида и кальция)

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

Уровень клеточной инфильтрации, согласно данным морфометрии, был незначительным. Так нейтрофилы составили $0,32 \pm 0,22\%$ от общего числа клеток. Лимфоциты составляли - $0,74 \pm 0,54\%$, макрофаги - $0,78 \pm 0,58\%$, плазматические клетки - $0,38 \pm 0,33\%$, а эозинофилы и тучные клетки отсутствовали (Рисунок 61, Таблица С.15).



Рисунок 60 - Площади структурных компонентов, окружающих тканей на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади гистологического среза, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))



Рисунок 61 - Клеточная инфильтрация на 30 сутки эксперимента (в % от общей площади клеточной инфильтрации, $M \pm m$). Опытная группа №4 (параоссально вводили соединения на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов))

2.2.6.4 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. Процессы репаративной регенерации осуществлялись медленнее, как правило, путем непрямого остеогенеза через образование хрящевой ткани и с наличием осложнений.

На 7 сутки практически в полной мере определялись все признаки экссудативного воспаления, вызванного повреждением. Сохранялся травматический отек, сгустки крови в зоне дефекта были подвержены незначительной организации, имелись обширные лейкоцитарно-некротические массы (Рисунок 64). Только на отдельных участках формировалась грануляционная ткань, с началом трансформации в соединительную.

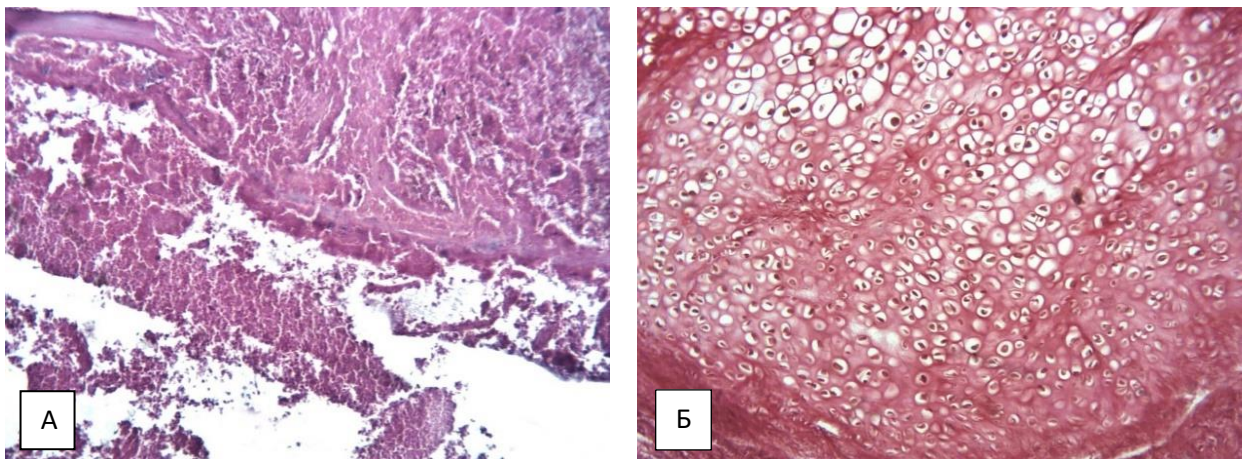


Рисунок 64 - Микроморфологическая картина области перелома, при введении соединений через катетер: А - На 7 - е сутки эксперимента. Обширные лейкоцитарно- некротические массы. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.7; Б - На 14 - е сутки эксперимента. Обширный участок хрящевой ткани без признаков оссификации. Ван Гизон. Об.40, ок.10.

Предварительная соединительнотканная мозоль не была сформирована, а начальные процессы костеобразования полностью отсутствовали. Не происходило рассасывания некротически измененных участков кости по краям отломков.

На 14 сутки несмотря на формирование предварительной соединительнотканной мозоли, сохранялись участки лейкоцитарно-некротических масс и грануляционной ткани. При этом во всех наблюдениях образовывалась хрящевая ткань с незначительными признаками ее рассасывания и замещения костной тканью (Рисунок 64). Определяли лишь небольшие фрагменты ретикулофиброзной кости балочного строения, площадь которой была значительно меньше, чем в контрольной группе.

На 30 сутки ни в одном из наблюдений не наблюдали полного неосложненного заживления перелома. В периостальной части мозоли образование ретикулофиброзной кости балочного строения всегда протекало через образование хряща. Не наблюдалось формирования пластинчатых костных структур. Хрящевая ткань при этом часто была подвержена дистрофическим изменениям, чаще – ослизнению без признаков перестройки в кость (Рисунок 65).

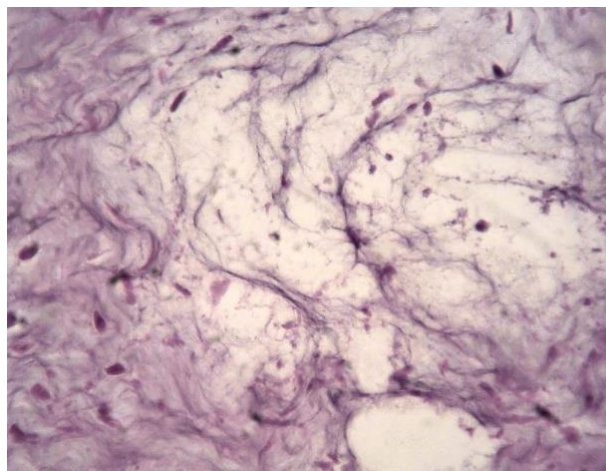


Рисунок 65 - Микроморфологическая картина области перелома, при введении соединений через катетер, на 30 - е сутки эксперимента. Ослизнение хрящевой ткани. Гематоксилин и эозин. Об.40, ок.10.

Встречались участки соединительной ткани с лейкоцитарно-некротическими массами, среди которых определялись некротически измененные фрагменты кости. Ретикулофиброзная кость балочного строения на данном сроке не всегда выполняла зону перелома. Так, часто определялась только соединительная ткань с наличием отдельных балок незрелой ретикулофиброзной кости.

Повреждение и остеосинтез костной ткани сопровождается стадийным ответом, который включает в себя реактивную воспалительную фазу и развитие грануляций (несколько дней); репаративную фазу (несколько недель) и фазу ремоделирования (несколько месяцев или лет) [17, 210, 16]. Установление объективных параметров метаболизма кости является важной задачей при её повреждении, для оценки динамики с целью возможности применения их для контроля протекания процессов регенерации и обнаружения осложнений [44].

В настоящей работе проведена оценка влияния соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на скорость регенерации костной ткани, а также увеличения механической прочности кости в области оперативного вмешательства на модели перелома костной ткани тазовой конечности экспериментальных животных. Установлено, что соединения на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция способны ускорять процессы регенерации костных дефектов *in vivo* [30]. Данный эффект является результатом способности соединений стимулировать остеогенную дифференцировку и минерализацию остеобластов *in vitro* [30].

Проведенные исследования показали, что перелом бедренной кости у крыс сопровождается выраженной системной реакцией организма, которая проявляется в виде явного снижения аппетита, наличия более выраженных воспалительных процессов в группах с введением соединений с помощью катетера, длительного нарушения функции поврежденной конечности [96]. Минимальные локальные проявления в области индуцированной травмы наблюдали в группах с параоссальным введением соединений. Проведенное

исследование показало, что параоссально вводимые соединения не влияют на динамику температуры и массы тела подопытных животных [96].

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 [35]. Острая воспалительная реакция после остеотомии и остеосинтеза была более выражена при использовании соединений на основе этидронатов и ионов кальция (без ионов лантаноидов) на 7-е сутки и при использовании соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на 30-е сутки. Экспериментально установлено, что соединения на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, не вызывают угнетения эритро- и лейкопоэза. Тогда как соединения без содержания лантаноидов вызывали понижение лейкоцитов на 14-е и 30-е сутки. Снижение содержания гемоглобина наблюдали в группе сравнения и у опытных групп №1, №2 и №3 на 7-е сутки после оперативного вмешательства. В группе сравнения, где в зону перелома не вводили соединения, такие показатели как: количество эритроцитов, уровень гемоглобина и количество лейкоцитов не имели достоверных изменений от референтных значений. Выявленные изменения в гематологических показателях были выражены в основном в первую половину исследований, что может коррелировать с развитием воспалительных процессов в костной и параоссальных тканях [191].

По результатам рентгенографического исследования консолидация костных фрагментов в группе сравнения 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.

С помощью компьютерной томографии изучали динамику изменения плотности кортикальной пластинки в зоне перелома. Данный метод позволяет получить полную картину состояния костной ткани в зоне вмешательства. Статистически значимые изменения в плотности кортикальной пластинки у животных опытной группы №2 (с параоссальным введением ионов лантаноидов) были выявлены на 7-е сутки эксперимента. Перестройка костной ткани в зоне травмы у крыс с введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция происходила в более ранние (7-е сутки) сроки в отличие от группы сравнения и опытной группы №4 (с введением соединений без содержания лантанид-ионов), что подтверждалось формированием кортикальной пластинки в зоне остеоклазии с более высокими показателями плотности [13].

Установленные биомеханические характеристики позволяют выявить факторы риска возникновения патологических изменений, для разработки методов их лечебной коррекции [101]. По результатам 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 значительно уступала относительно интактной кости, однако превосходит группу сравнения, при этом модуль Юнга / модуль упругости был равен $209,92 \pm 58,21$ МПа. Несостоятельность перелома, можно утверждать, наблюдали в опытной группе №4 с параоссальным введением этидронатов и кальция, кость выдерживала максимальную нагрузку в 2 раза меньше, чем в опытной группе №2: $5,52 \pm 1,05$ 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, ускоряется процесс репаративной регенерации с образованием грануляционной, а затем соединительной ткани и ретикулофиброзной кости балочного строения. Кроме того, реже встречается непрямой 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. Как было установлено в других исследованиях, соединения на основе этидронатом лантаноидов и кальция в значительной степени стимулируют дифференцировку остеобластов *in vitro* и процессы внутриклеточной минерализации в остеобластах линии MC3T3-E1. При этом соединения не оказывают влияния на активность остеокластов клеточной линии RAW264.7, параллельно повышают скорость заживления костных дефектов *in vivo* [30].

Параоссальное введение соединений без содержания ионов лантаноидов на ранних сроках эксперимента (7-е сутки) дает отрицательные результаты из всех групп наблюдения, как по выраженности воспалительной реакции, так и скорости регенерации. Затем (на 14-е сутки) по всем исследуемым параметрам происходит значительное улучшение репаративных процессов — морфологическая картина практически идентична 2-м другим группам. На поздних сроках (30-е сутки) морфометрические параметры, характеризующие процессы репаративной регенерации, становятся лучше, чем в группе сравнения, но хуже, чем при введении соединений в сочетании с лантаноидами. Это прежде всего касается объема хрящевой ткани, как показателя непрямого остеогенеза. В то же время по самому важному параметру (площади пластинчатой кости) данная группа оказывается на последнем месте. Таким образом, из выше указанных результатов гистологического исследования динамики репаративного процесса можно заключить, что в группе с введением соединений на основе этидронатом лантанид-ионов и кальция в ходе эксперимента количественный и

качественный состав тканей (заполнявшие зону травмы) различался, относительно с группой сравнения. В ходе применения соединений с содержанием ионов лантаноидов наблюдали снижение числа случаев образования кости через хрящевую ткань [192].

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. В то же время динамика репаративных процессов в группах с введением соединений имела свои особенности. Так введение соединений в сочетании с лантаноидами на 14-е сутки сопровождалось более медленной регенерацией. Лейкоцитарно-некротические массы занимали такую же площадь, как в группе сравнения, и больше, чем при использовании соединений без ионов лантаноидов. При этом сохранялись обширные некротически измененные участки мышечной ткани, посттравматический интерстициальный и периваскулярный отек и воспалительная клеточная инфильтрация. Однако на 30-е сутки активность регенераторных процессов при введении соединений в сочетании с лантаноидами значительно возросла. Репаративная регенерация, по ряду параметров, была аналогична группе сравнения, а по некоторым показателям ее превосходила. Так, снижалась интенсивность интерстициального и периваскулярного отеков и воспалительной клеточной инфильтрации, 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-е сутки после травмы.

Результаты этого исследования позволили нам дать научное обоснование возможности активации репаративного остеогенеза за счет использования соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, которые

оказывают ингибирующее влияние на фазу резорбции при remodelировании костной микроархитектоники в условиях индуцированной травмы. Соединения обладают способностью значительно стимулировать активность остеобластов и не оказывают влияния на активность остеокластов *in vitro* [30].

2.2 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 клинико – 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±58,21МПа) животных других сравниваемых групп (группа сравнения – 10,36±3,83МПа (90,32±31,94МПа), опытная группа №4 - 5,52±1,05МПа (96,27±45,62МПа)).

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±5,73%, на 30 сутки площадь пластинчатой кости 48,40±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 остеорегенерата.

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 И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуев, В.В. Профилактика и лечение нарушений консолидации при тяжелых открытых костей голени / В.В. Абдуев // Сборн. Конф.: Материалы II Пленума Ассоциации травматологов-ортопедов России. - 1996. - С. 3–5.
2. Абоянц, Р.К., Изделия из коллагена с гидроксиапатитом / Р.К. Абоянц, Л.П. Истранов, С.Г. Курдюмов // Клинический опыт и проблемы коллагенопластики. М. - 1999. - С. 165–187.
3. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов // М.: Медицина, 1990. – 384 с.
4. Агаджанян, В.В. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм / В.В. Агаджанян, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Больбасов, В.П. Игнатов, Е.В. Шестериков // Политравма. – 2011. - №3. – С. 5 – 13.
5. Агаджанян, В.В. Профилактика и лечение гнойной инфекции при механических травмах различной локализации / В.В. Агаджанян, В.П. Пак, В.В. Калашников // Сборн. Конф.: Материалы Всесоюзной конференции. - 1985. - С. 3–5.
6. Алиев, Э.О. Показатели крови пациента на ранних стадиях после остеосинтеза имплантатами с наноструктурированным покрытием / Э.О. Алиев, И.Ф. Ахтямов, Р.Г. Кузнецова и др. // Инновационные технологии в медицине. – 2016. –Т.1. - №4(96). – С. 29 – 34.
7. Анников, В.В. Анализ гематологических и гистологических данных травматологически больных животных при использовании кафорсена / В.В. Анников, Е.А. Якимчук // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. – Т.3. - №31-1. – С. 1 – 4.
8. Анников, В.В. Клинико-морфологическое обоснование применения в ветеринарной травматологии остеофиксаторов, обогащенных лантаном / В.В. Анников, Е.С. Краснова // Вестник Саратовского государственного аграрного университета им. И.И. Вавилова. – 2011. – № 7. – С. 3-7.

9. Анников, В.В. Теоретическое обоснование использования кафорсена при переломах трубчатых костей / В.В. Анников, А.И. Карпова // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2010. - №05. – С.3-6.
10. Арзуманов, С.В. Анатомо – функциональные результаты различных методов лечения пациентов с повреждениями диафиза и дистальной трети бедренной кости / С.В. Арзуманов, А.Э. Апагуни // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - №2(107). – С. 19 – 21.
11. Арзыматов, Р.К. Регенерация костной ткани на фоне местного применения хитозана / Р.К. Арзыматов, А.А. Бейсембаев, П.А. Елясин // Медицина и образование в Сибири. – 2014. - №.2.
12. Ахтямов, И.Ф. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ю.А. Ключкина, Д.А. Бакланова, Э.Б. Гатина, Э.О. Алиев // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1. – С.100–107.
13. Ахтямов, И.Ф. Влияние компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция на плотность костной ткани при перелома бедренной кости у животных / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Д.А.З. Коробейникова, Хань Хао Чжи // Травматология и ортопедия России. – 2020. – Т.26. - № 1. – С.128 – 136.
14. Ахтямов, И.Ф. Исследование эффективности препарата «Инрок» на остеорегенерацию / И.Ф. Ахтямов, Р.Х. Закиров, Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова // Материалы Пироговского форума с международным участием «Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани». - Москва, 2017. – С. 290.
15. Ахтямов, И.Ф. КТ – семиотика репаративных процессов в большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, М.П. Мечов // Гений ортопедии. – 2015. - №2. – С. 53 – 56.
DOI 10.18019/1028-4427-2015-2-53-56

16. Ахтямов, И.Ф. Морфологическое исследование локального влияния имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений на костную ткань в условиях индуцированной травмы / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Ж.К. Манирамбона, Э.И. Алиев // Гений ортопедии. - 2015. - №1. - С. 65-70
17. Ахтямов, И.Ф. Оценка ответа острой фазы при экспериментальном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, М.П. Мечов, Н.З. Файзуллина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. - №3(215). – С. 26 – 31.
18. Ахтямов, И.Ф. Рентгенографическая характеристика репаративной остеорегенерации в условиях применения имплантатов с покрытием нитридов титана и гафния / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, А.Н. Валеева, М.П. Мечов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т.211. – С. 218 – 221.
19. Ахтямов, И.Ф. Рентгено – морфологические параллели остеорегенеративного 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.
20. Барабаш, А.П. Сравнительная характеристика методов остеосинтеза у пациентов с оскольчатыми переломами диафиза бедренной кости / Травматология и ортопедия России. – 2013. – Т.2, №68. – С. 116 – 124.
21. Бейдик, О.В. Преимущества использования биоматериала аллоплант при замедленно консолидирующихся переломах и псевдоартрозах трубчатых костей / О.В. Бейдик, В.В. Анников, С.И. Киреев, К.К. Левченко, Ван Кай, Д.А. Марков // Гений ортопедии. – 2007. - №3. – С. 85 – 88.
22. Белая, Ж.Е. Рациональный выбор фармакотерапии постменопаузального остеопороза. Эффективность и безопасность бонвивы: обзор за восемь лет

применения / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2013. - №2. – С. 22 – 30.

23. Беленький, И.Г. Экспериментальное и теоретическое обоснование двухколонной теории остеосинтеза при переломах дистального отдела бедренной кости / И.Г. Беленький, Г.Д. Сергеев, Б.А. Майоров, С.Г. Семенов, А.В. Бенин // Травматология и ортопедия России. – 2017. – Т.23, №3. – С.86 – 94.

24. Беловол, А.Н. Бисфосфонаты в лечении остеопороза / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. - №23(5). – С. 75 – 79.

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

26. Берченко, Г.Н. Сравнительное экспериментально – морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого – ортопедической практике кальций – фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян, Р.З. Уразгильдеев, И.Г. Арсеньев, Д.С. Микелаишвили, М.В. Болбут // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. - №4(50). – С. 327 – 331.

27. Блатун, Л.А. Эплан (мазь, раствор) — новый препарат для местного лечения инфекции кожи и мягких тканей в многопрофильном стационаре / Л.А. Блатун, В.А. Митиш, Р.П. Терехова и др. // Раны и раневые инфекции. – 2014. - №1. – С. 13–21.

28. Богданова, Е.А. Влияние фторид – ионов на прочностные характеристики гидроксиапатита и композиционных материалов на его основе / Е.А. Богданова, О.В. Скачкова, В.М. Скачков, Н.А. Сабирзянов // Физико – химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов [Текст]: межвуз. сб. науч. тр. – Тверь: Твер.гос. ун-т. – 2017. – Вып.9. – С. 99 – 107.

29. Богомолова, Н.В. Комплексное экспериментальное и клиническое исследование эффективности КВЧ – терапии на частотах оксида азота в

восстановительном лечении пациентов с переломами костей / Н.В. Богомолова, Р.М. Дулатов, С.И. Киреев, В.Ф. Киричук, А.П. Креницкий // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.ХVII - №1. – С. 107 – 110.

30. Бойчук, С.В. Комплексный подход к изучению препарата, содержащего этидронаты ионов лантаноидов и кальция, *invitro* и *invivo* / С.В. Бойчук, Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, Д.Э. Цыплаков, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Девятов, Б.К. Рамазанов, Р.Х. Закиров // Гений ортопедии. - 2019. - Т.25, - №4. - С.561-568. DOI10.18019/1028-4427-2019-25-4-561-56

31. Бондаренко, В.З. Применение препарата изготовленного на основе редкоземельных элементов для профилактики и лечения маститов у коров / В.З. Бондаренко, О.Д. Скляр, С.В. Игнатова, А.И. Федоров, С.С. Искандарова, М.А. Имашева, О.Ю.Черных, А.А. Лысенко // Ветеринария кубани. – 2018. - №4. – 8 – 11.

32. Борзунов, Д.Ю. Замещение дефекта проксимального метафиза большеберцовой кости сетчатым имплантатом из никелида титана / Д.Ю. Борзунов, Н.В. Петровская, Г.В. Дьячкова, К.А. Дьячков // Фундаментальные исследования. – 2014. - №10. – С. 1274 – 1279.

33. Буравкова, Л.Б. Особенности формирования костной мозоли у крыс после введения в область перелома мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, культивированных при различном содержании кислорода / Л.Б. Буравкова, А.С. Капланский, Е.Р. Андреева, М.П. Валюшкина, Г.Н. Дурнова, В.И. Логинов, Е.Б. Анохина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т.4 - №3. – С. 52 – 57.

34. Васильев, Ю.Г. Ветеринарная клиническая гематология / Ю.Г. Васильев и др. – СПб.: Лань, 2015. – 656 с.

35. Ватников, Ю.А. Характеристика кроветворения при множественных травмах у собак / Ю.А.Ватников // Ветеринарная патология. – 2012. – № 4. – С. 45-48.

36. Винник, Ю.С. Применение биodeградируемых полимеров для замещения костных полостей при хроническом остеомиелите / Ю.С. Винник, Е.И.

- Шишацкая, Н.М. Маркелова, А.А. Шагеев, В.А. Хоржевский, О.В. Перьянова, А.А. Шуმიлова, Е.С. Василена // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т.VI. - №1. - С. 51 – 57.
37. Воронин, Н.И. Повреждения таза / Н.И. Воронин, В.В. Яновой, И.В. Борозда. – Благовещенск: АмГУ, 2002. – 134 с.
38. Гайсин, Р.Р. Трехмерная реконструкция внутренних органов с одним характерным размером на основе компьютерной томографии / Р.Р. Гайсин, Р.Х. Закиров, Р.А. Зарипов, А.В. Никифорова, О.А. Саченков // Практическая медицина. - 2013. - №1-2-1 (69). - С. 22-24.
39. Гатина, Э.Б. Клиническое исследования влияния имплантатов, изготовленных из различных видов металлов на физическое состояние подопытных животных / Э.Б. Гатина, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ж.К. Манирамбона // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2014. - №4. - С.75-79.
40. Герасимов, О.В. Методика испытаний длинных костей на прочность / О.В. Герасимов, Е.В. Королёва // Математическое моделирование, компьютерный и натуральный эксперимент в естественных науках. - 2017. - №2. С. 18-23.
41. Головач, И.Ю. Бисфосфонаты: вопросы длительности терапии и доказательства эффективности в реальной клинической практике / И.Ю. Головач // Травма. – 2016. – Т.17. - №4. – С. 29 – 36.
42. Горбач, Е.Н. Морфологическая характеристика заживления полуциркулярных дефектов длинных трубчатых костей в условиях чрескостного остеосинтеза с применением препарата «Литар» // Е.Н. Горбач, Т.А. Силантьева // Успехи современного естествознания. – 2015. - №5. – С. 66 – 70.
43. Губин, А.В. Парадигма Илизарова / А.В. Губин, Д.Ю. Борзунов // Гений ортопедии. – 2012. - №4. – С.5 -9.
44. Гулюк, А.Г. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс / А.Г. Гулюк, Е.В. Желнин // Фундаментальные исследования. – 2013. - №7. – С. 534 – 539.

45. Гурова, Я.В. Влияние кавинтона (винпоцетина) на показатели системы крови и метаболизма у больных с травматической болезнью и политравмой / Я.В. Гурова // Омский научный вестник. – 2001. – №15. - С. 111 – 118.
46. Девятов, Ф.В. Способ регенерации костной ткани в эксперименте: пат. 22482101 Российская Федерация: МПК С1 А61 К33/24, 33/14, 31/663, 31/662, А 61 Р 19/08 / Ф.В. Девятов, Е.Г. Холмогорцев; заявитель и патентообладатель Девятов Федор Владимирович. - №2003120703/14; заявл. 07.07.03; опубл. 20.03.05, Бюл. № 8.
47. Дедух, Н.В. Влияние бисфосфонатов на консолидацию переломов / Н.В. Дедух, В.В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. - № 3(11). – С. 27-32.
48. Деев, Р.В. Результаты трансплантации культуры аутогенных стромальных клеток костного мозга в область краевого дефекта длинных трубчатых костей / Р.В. Деев, Н.В. Цупкина, Д.Е. Иванов, Н.С. Николаенко, А.К. Дулаев, В.Г. Гололобов, Г.П. Пинаев // Травматология и ортопедия России. – 2007. - №2(44). – С. 57 – 63.
49. Деревянченко, В.В. Состояние гомеостаза при имплантации остеофиксаторов с моделированных методом индукционно – термической обработки поверхности / В.В. Деревянченко, А.А. Ряднов, О.В. Терещенко, В.В. Анников // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса. – 2015. - №1(37). – С. 1 – 4.
50. Доманский, Н.К. Алгоритм анестезиолого-реанимационного пособия в условиях хирургической травмы у собак и кошек старшей возрастной группы / Доманский Н.К., Самошкин И.Б., Стекольников А.А. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. - №4. – С. 47-49.
51. Дружинина, Т.В. Замещение костной ткани у животных с использованием биodeградируемого материала на основе гидроксиапатита / Т. В. Дружинина, В. В. Бочкарёв, В. Н. Виденин, А.А. Климентьев // Экспериментальная хирургия. – 2015. - №.1 (52). – С. 32- 38.

52. Дружинина, Т.В. Качественная и количественная оценка остеорегенерации при применении гидроксиапатита в хирургической практике / Т.В. Дружинина, Я.А. Каменчук, К.В. Трофимов, А.В. Ростовцев, А.В. Жулябин, А.А. Исупов, А.В. Веревин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. - №1(95). – С. 18 – 22.
53. Дыгай, А.М. Воспаление и гемопоз / А.М. Дыгай, А.М. Клименко – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. – 276 с.
54. Дьячкова, Г.В. Анализ репаративного костеобразования при лечении больных с переломами длинных трубчатых костей по данным компьютерной томографии двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии / Г.В. Дьячкова, Р.В. Степанов, Л.В. Суходолова, С.П. Бойчук, Н.Д. Хубаев, Н.Ф. Обанина // Вестник новых мед. технологий. – 2007. - №10(1). – С.127 - 132.
55. Дьячкова, Г.В. Динамика плотности корковой пластинки большеберцовой кости у больных с закрытым переломом костей голени на различных этапах лечения / Г.В. Дьячкова, Р.В. Степанов, К.А. Дьячков, Т.А. Ларионова, А.Н. Дьячков // Гений ортопедии. – 2018. – Т.24. - №2. – С. 147 – 152. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-147-152
56. Дьячкова, Г.В. Клинические аспекты современной лучевой диагностики в травматологии и ортопедии / Г.В. Дьячкова, Ю.Л. Митина, К.А. Дьячков, Д.А. Алекберов, А.Н. Бакарджиева, Р.В. Степанов, Е.В. Скрипкин, Ю.М. Александров, А.В. Акуленко // Гений ортопедии. – 2011. - №2. – С. 84 – 90.
57. Дьячкова, Г. В. Особенности перестройки костной ткани и состояние мышц при 3. переломах дистального отдела бедренной кости, проксимального отдела большеберцовой кости / Г. В. Дьячкова, Р. В. Степанов, Л. В.Суходолова // Врач-аспирант. — 2007. — Т. 3 - №18. — С. 213–218.
58. Дюльгер, П.Г. Методология выполнения органосохраняющих операций в комплексном лечении опухолей костей конечностей у собак и кошек / П.Г. Дюльгер, С.А. Ягников, Ф.А. Любоев и др. // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2011. - №3. – С.28 – 32.
59. Еманов, А.А. Влияние электромагнитных волн терагерцевого диапазона на регенерацию костной ткани при переломах конечностей в условиях

чрескостного остеосинтеза (экспериментальное исследование) / А.А. Еманов, Г.А. Степанова, О.В. Дюрягина, Ю.П. Солдатов, Е.Н. Овчинников // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – С. 236.

60. Еманов, А.А. Особенности остеогенеза при лечении диафизарных переломов бедренной кости в зависимости от тяжести травмы (экспериментальное исследование) / А.А. Еманов, Е.Н. Горбач, Н.И. Антонов, И.И. Мартель // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. - №3(19). – С.72 - 77.

61. Еманов, А.А. Первые результаты лечения переломов бедренной кости у собак по методу БИОС / А.А. Еманов, А.В. Чернов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. - 2015. - №2. - С. 16 – 18.

62. Еманов, А.А. Рентгенологическая динамика формирования костного сращения при лечении переломов предплечья у собак методом чрескостного остеосинтеза / А.А. Еманов, Л.О. Марченкова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2010. - №4(8). – С.17 - 25.

63. Ерофеев, С.А. Лечение больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей на основе использования армирующего локального антибактериального носителя / С.А. Ерофеев, Г.Г. Дзюба, Д.И. Одарченко // Гений ортопедии. – 2013. - №4. – С. 25 – 29.

64. Ефремов, И.М. Медулоскопия при лечении осложнений интрамедуллярного остеосинтеза штифтом с анимикробным покрытием / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаяев // Новости хирургии. – 2018. – Т.26. - №4. – С. 491 – 495.
DOI 10.18484/2305-0047.2018.4.491

65. Житлова, Е.А. Действие нового бисфосфоната на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на восстановление костных дефектов у животных в эксперименте / Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – №4(232). – С.57 – 63.

66. Житлова, Е.А. Изменения показателей крови и реакции регионарных лимфатических узлов при введении в дефекты большеберцовой кости препарата

- на основе этидроната лантаноида и кальция в эксперименте / Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2016. – Т.227. - №3. – С.23 – 29.
67. Житлова, Е.А. Количественная оценка репаративного процесса при введении препарата на основе этидронатов лантаноидов и кальция в костный дефект / Е.А. Житлова // Ветеринарный врач. - 2016 - №2. - С.44 – 48.
68. Житлова, Е.А. Определение степени биосовместимости препарата из группы бисфосфонатов / Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова // Материалы XXII Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». - Белгород, 2017. – С. 124-128.
69. Зайцева, Т.А. Математическое моделирование установки ацетабулярного компонента с недопокрытием / Т.А. Зайцева, Ю.Г. Коноплев, В.И. Митряйкин, О.А. Саченков // Научно-технический вестник Поволжья. - 2014. – №4. - С. 22-25.
70. Захаров, И.С. Модель прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин с использованием количественной компьютерной томографии / И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова, Е.С. Каган // Радиология – практика. – 2015. - №4. – С.19-27.
71. Зуев, И.В. Применение несущих транспедикулярных систем и динамических фиксаторов из нитинола в хирургии позвоночника и спинного мозга / И.В. Зуев, Е.А. Давыдов, В.П. Берснев и др. // Гений ортопедии. – 2009. – № 1. – С. 84–87.
72. Иванов, П.В. Экспериментальное обоснование применения ксеноперикардальной пластины «Кардиоплант» в качестве резорбируемой мембраны при направленной регенерации костной ткани / П.В. Иванов, Н.В. Булкина, Г.А. Карпалова, Л.А. Зюлькина, А.П. Ведяева // Фундаментальные исследования. – 2013. - №3. – С.67 – 69.
73. Ирьянов, Ю.М. Заживление перелома в условиях возбуждения локального очага остеогенеза в контралатеральной конечности / Ю.М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова, О.В. Дюрягина // Гений ортопедии. – 2010. - №3. – С. 28 – 33.

74. Ирьянов, Ю.М. Остеоинтеграция сетчатых конструкций никелида титана и репаративное костеобразование при их имплантации / Ю.М. Ирьянов, Д.Ю. Борзунов, В.Ф. Чернов, А.В. Чернов, О.В. Дюрягина, Д.И. Аксенов // Гений ортопедии. – 2014. - №4. – С. 76 – 80.
75. Ирьянов, Ю.М. Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Ю.М. Ирьянов, Н.А. Кирьянов // Вестник РАМН. – 2015. - №70(3). - С.334–340. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1330.
76. 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.
77. Кавалерский, Г.М. Использование перфторана при лечении открытых переломов длинных трубчатых костей в остром периоде травматической болезни / Г.М. Кавалерский, Н.В. Петров, С.В. Бровкин, А.С. Карев, Е.Ю. Целищева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т.12. - №2. – С. 81 - 84.
78. Казакова, В.С. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани (обзор) / В.С. Казакова, В.П. Чуев, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, Д.А. Фадеева // Научные ведомости: серия медицина. Фармация. – 2011. - №4(99). – Выпуск13/2. – С.5 – 12.
79. Карлов, А.В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А.В. Карлов, И.А. Хлусов // Гений ортопедии. – 2003. - №3. – С. 46 – 51.
80. Касьянова, Е.С. Жизнеспособность мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток при росте на биокерамическом материале «биосит – ср элкор» / Е.С. Касьянова, С.А. Александрова, М.С. Сердобинцев, М.И. Блинова // Бюллетень инновационных технологий. – 2017. – Т.1. - №4. – С. 44 – 51.

81. Качесова, Е.С. Новая схема комплексного лечения агрессивных форм пародонтита / Е.С. Качесова, Е.А. Шевченко, О.А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т.9. – №4. – С. 209 – 216. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.26
82. Кирпичев, И.В. Актуальные междисциплинарные проблемы применения современных пористых имплантатов для замещения костных дефектов / И.В. Кирпичев, Л.Б. Маслов, Д.И. Коровин // Современные проблемы науки и образования – 2016. – №1. – 2 с.
83. Кирсанов, К.П. Репаративная регенерация костей и соединений таза в условиях управляемого чрескостного остеосинтеза (экспериментально - морфологическое исследование) / К.П. Кирсанов, В.В. Краснов, Т.А. Силантьева, А.М. Чиркова // Гений ортопедии. – 2008. - №4. – С. 32–38.
84. Климовицкий, В.Г. Клеточные механизмы нарушения репаративного остеогенеза / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец, А.Г. Попандопуло, В.Ю. Черныш, А.М. Гребенюк, В.В. Буше, А.Ю. Магомедов, Ю.А. Магомедов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. - №2. – С. 5 - 16.
85. Ключевский, В.В. Внутренний остеосинтез при лечении открытых переломов бедренной кости / В.В. Ключевский, С.М. Сметанин, И.Н. Соловьев, М.А. Худайбергенов, С.К. Шакола // Травматология и ортопедия России. – 2010. – Т.4, №58. – С. 66 – 69.
86. Ключевский, В.В. Организация корректного лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости / В.В. Ключевский, М.В. Белов, С.В. Быстров, И.А. Серов // Травматология и ортопедия России. – 2014. - №.2 (72). – С. 107 – 110.
87. Козлов, Н.А. Стимуляция остеорепарации у собак / Н.А. Козлов // Труды МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. – М., 2000. – Вып. 6. – С. 55-56.
88. Кондрахин, И.П. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: справочное издание / И.П. Кондрахин // М.: Агропромиздат. – 1985. – 287с.
89. Кононович, Н.А. Анализ прижизненной оценки безопасности использования имплантатов с биоактивным напылением / Н.А. Кононович, А.В.

Попков // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. - 2018. - №3(43). - С.126-132.

90. Кононович, Н.А. Биологическая реакция на имплантаты с биоактивным слоем и диффузия Са с их поверхности / Н.А. Кононович // Практическая медицина. – 2019. - №17(1). – С. 82 – 84.

91. Кононович, Н.А. Гемодинамика в мягких тканях при замещении дефектов костей голени методом дистракционного остеосинтеза в сочетании с использованием наноструктурных углеродных имплантатов / Н.А. Кононович // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2016. - №1(33). – С.98 – 102.

92. Коноплев, Ю.Г. Экспериментальное исследование влияния степени недопокрытия вертлужного компонента на несущую способность эндопротеза / Ю.Г. Коноплев, А.В. Мазуренко, В.И. Митряйкин, О.А. Саченков, Р.М. Тихилов // Российский журнал биомеханики. - 2014. – №18(3). -С. 333-344.

93. Копылов, В.А. Лечение открытых переломов с помощью метаболитов *Bacillus subtilis* 804, содержащих фактор роста фибробластов / В.А. Копылов, В.А. Миханов, А.А. Сафронов // Гений ортопедии. – 2016. - №2. – С. 78 – 83.

94. Коржевский, Д.Э. Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов / Д.Э. Коржевский // СПб: изд-во «Кроф». - 2005.- 48 с.

95. 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.

96. 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

97. Костив, Р.Е. Рентгеноморфологическая характеристика области консолидации перелома трубчатой кости в условиях экспериментального остеопороза при использовании модифицированных имплантатов / Р.Е. Костив, М.А. Кабалык, В.А. Невзорова, Ю.В. Майстровская, М.А. Погорелый, Е.В. Маслянец, Д.В. Машталяр, Е.А. Кочеткова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т.11. - №4. – С.140–149. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(4).140-149
98. Костив, Р.Е. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение / Р.Е. Костив, С.Г. Калиниченко, Н.Ю. Матвеева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. - №1. – С. 10 – 16.
99. Красильников, И.В. Применение бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, А.К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал - Иркутск. - 2011. - №2. - С. 33-37.
100. Красников, А.В., Оценка иммунной реакции у собак при имплантации термооксидных остеофиксаторов // А.В. Красников, В.В. Анников, Е.С. Краснова, Л.В. Анникова, В.В. Дервянченко / Вестник ветеринарии. – 2012. - (4).- № 63.- С. 118-122.
101. Краснов, В.В. Особенности биомеханики таза собачьих / В.В. Краснов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2012. - Т1. - №13. – С. 17 – 20.
102. Краснов, В.В. Репаративная регенерация тазового симфиза при консервативном и оперативном лечении нестабильных повреждений таза (экспериментальное исследование) / В.В. Краснов, Т.А. Ступина // Успехи современного естествознания. – 2015. - №9. – С. 434-438.
103. Ларина, В.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача / В.Н. Ларина, М.П. Михайлусова, Т.Н. Распопова // Лечебное дело. – 2015. - №2. – С. 10 – 14.
104. Лекишвили, М.В. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии / М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, В.С. Акатов, А.А.

- Очкуренко, В.В. Гурьев, И.С. Рагинов, С.Н. Бугров, А.Ю. Рябов, И.С. Фадеева, Ю.Б. Юрасова, А.С. Чеканов // Гений ортопедии. - 2015. - №4. – С. 61 – 67. DOI 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67
105. Лиритис, Г.П. Консолидация переломов и препараты для лечения остеопороза / Г.П. Лиритис // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т.15. - №3. – С. 41 – 44.
106. Лузин, В.И. Изменения прочности длинных трубчатых костей интактных белых крыс в зависимости от возраста / В.И. Лузин, Р.В. Верескун, А.В. Гетманец, Р.Н. Глущенко, П.В. Мирошниченко, А.Н. Скоробогатов // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Вып.3. – Т.2(103). – С. 289 - 292.
107. Лузин, В.И. Характеристика биологической деградации керамического гидроксиапатита, имплантированного в костный дефект, по данным рентгеноструктурного анализа / В.И. Лузин, С.В. Петросянц, О.А. Грек, Е.П. Бережной, Д.А. Астраханцев // Травма. – 2014. – Т.15.- №2. – С. 20 – 24.
108. Лукьяновский, В.А. Болезни костной системы животных / В.А. Лукьяновский, А.Д. Белов, И.М. Беляков // М.: Колос, 1984. — 254с.
109. Лунева, С.Н. Комплекс низкомолекулярных белков костной ткани и его влияние на регенерацию кости / С.Н. Лунева, А.Н. Накоскин, И.А. Талашова, Е.В. Осипова, Е.Н. Овчинников // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т.ХХ - №.1. – С. 28 – 31.
110. Лунева, С.Н. Экспериментально – морфологическое исследование влияния кальцийфосфатных соединений и неколлагеновых костных белков на репаративный процесс в костной ткани / С.Н. Лунева, И.А. Талашова, Е.В. Осипова, А.Н. Накоскин, А.А. Еманов // Гений ортопедии. – 2012. – №1. – С. 119 – 123.
111. Лясникова, А.В. Теоретическое обоснование формирования наноструктур в плазмонапыленном La – содержащем покрытии имплантатов / А. В. Лясникова, Д. Е. Суетенков, Д. Е. Смирнов // Український стоматологічний альманах. - 2011. - № 1. – С. 64 - 66.

112. Мазуров, В.И. Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза / В.И. Мазуров, А.А. Сергеева, Е.А. Трофимов // Медицинский совет. – 2016. - №05. – С. 114 – 119. DOI 10.21518/2079-701X-2016-05-114-119
113. Малиновский, Е.Л. Оптимизация репаративного остеогенеза при политравме / Е.Л. Малиновский, Э.А. Надыров, В.И. Николаев // Новости хирургии. – 2011. – Т.19 - №.5. – С.17 – 22.
114. Мамуладзе, Т.З. Использование современных синтетических материалов при замещении костных дефектов методом индивидуальной контурной пластики / Т.З. Мамуладзе, В.А. Базлов, В.В. Павлов, М.А. Садовой // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - №11. – С. 451 - 455.
115. Манирамбон, Ж.К. Экспериментальное исследование эффективности применения имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений / Ж.К. Манирамбон, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т.215 – С.218 – 221.
116. Мартель, И.И. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в комплексном лечении больных с открытыми повреждениями конечностей / И.И. Мартель // Гений ортопедии. – 2011. - №2. – С. 44 – 48.
117. Марченкова, Л.О. Заживление оскольчатых переломов костей голени при использовании комплекса минералов «Мицеллат» (экспериментальное исследование) / Л.О. Марченкова, Е.Н. Горбач, Н.А. Кононович, М.А. Степанов // Гений ортопедии. – 2017. – Т.23 - №3. – С. 292 – 296.
118. Масленникова, Д.А. Изучение характера распределения солей лютеция и изменений в органах и тканях крыс после их введения / Д.А. Масленникова, С.М. Слесарев, Е.В. Слесарева, А.И. Харин, О.В. Столбовская, А.В. Хохлова, Е.С. Погодина, Д.А. Зажома, С.Н. Ворсина, Ю.В. Саенко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. - № 2. – С. 135 – 143.

119. Матвеева, Н.Ю. Динамика регенерации перелома бедренной кости крыс с применением титанового имплантата с поверхностно активным покрытием / Н.Ю. Матвеева, Р.Е. Костив, С.Г. Калиниченко, А.В. Пузь, Н.Г. Плехова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. - №10. – С.849 – 853.
120. Мельников, С.А. Исследование изменений биохимических маркеров остеогенеза при внутрибрюшинном введении препаратов низкомолекулярных белков костной ткани быка на разных этапах сращения перелома голени у лабораторных мышей / С.А. Мельников, А.Н. Накоскин, С.Н. Лунева // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. - №1. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru>
121. Минеев, К.П. Лечение тяжелых повреждений таза и позвоночника / К.П. Минеев, К.К. Стэльмах. – Ульяновск: Симбирская книга, 1996. – 182 с.
122. Мироманов, А.М. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде / А. М. Мироманов, С. А. Усков // Гений ортопедии. – 2011. - №4. – С. 26 – 30.
123. Митин, В.Н. Генетически обусловленные хирургические болезни собак / В.Н. Митин, Н.А. Слесаренко, С.А. Ягников – М.: ЗАО «Издательский Дом», 2005. – 44 с.
124. Митрайкин В.И., Михайлов С.А., Бугаков И.С., Закиров Р.Х. Неразрушающий контроль композиционных конструкций компьютерным томографом: Монография. Казань: Изд-во Казан.гос.техн.ун-та, 2011.192 с.
125. Миханов, В.А. Репаративный гистогенез костной ткани в условиях открытого перелома диафиза длинной трубчатой кости у крыс при использовании препарата «Винфар» / В.А. Миханов, В.С. Полякова, В.А. Копылов, Е.Е. Мхитарян, К.Н. Мещеряков, Н.Р. Бакаева, Е.И. Шурыгина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - №3. – 162с.
126. Молоканов, В.А. Лечение травматических вывихов тазобедренного сустава у мелких домашних животных / В.А. Молоканов, К.П. Кирсанов, Ю.В. Чернигов – М.: КолосС, 2005. – 54 с.

127. Молостова, Е.Ю. Оптически изотропные люминесцентные материалы на основе комплексов лантаноидов / Е.Ю. Молостова, А. А. Князев, В. И. Джабаров, Е. Г. Хомяков, Д. В. Лапаев, В. С. Лобков, Ю. Г. Галяметдинов // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. - №7. – С. 64 – 67.
128. Неверов, В.А. Лечение больных с открытыми и осложненными переломами костей предплечья / В.А. Неверов, С. Н. Черняев // Вестник хирургии. – 2013. – Т.172. - №4. – С. 054 – 058.
129. Неверов, В.А. Преимущества блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза при лечении больных с переломами костей предплечья / В.А. Неверов, С. Н. Черняев // Вестник хирургии. – 2013. – Т.172. - №3. – С. 051 – 055.
130. Неверов, В.А. Хирургическая техника блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза переломов костей предплечья / В.А. Неверов, С.Н. Черняев // Вестник хирургии. – 2015. – Т.174. - №5. – С. 35 – 39.
131. Островский, А. В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии/А.В.Островский // Новое в стоматологии. - 1999. - №6. - С. 39–52.
132. Павлова, Т.М. Морфологические особенности и электрическое сопротивление бедренной кости крыс после моделирования перелома / Т.М. Павлова, Н.И. Березка // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Вып.4. – Т.2(125). – С. 295 – 300.
133. Павлова, Т.В. Особенности регенерации костной ткани при введении коллагеново – гидроксиапатитных нанокомпозитов / Фундаментальные исследования. – 2009. - №8. – С. 25 – 28.
134. Панкратова, Т.Н. Морфофункциональная характеристика факторов естественной резистентности травмированных собак и прогноз оперативных вмешательств / Т.Н. Панкратова, Ю.А. Ватников // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Агрономия и животноводство. 2007. - №4. - С. 74-79.

135. Панов, А.А. Результаты остеосинтеза оскольчатых переломов длинных трубчатых костей / А.А. Панов, В.А. Копысова, В.А. Каплун, Е.Г. Петрушин, Д.А. Цай // Гений ортопедии. – 2015. - №4. – С. 10 – 16. DOI 10.18019/1028-4427-2015-4-10-16
136. Пахлеваян, Г.Г. Влияние препарата «Коллапан» на остеогенез при дефектах на верхней челюсти у человека / Г.Г. Пахлеваян, С.Г. Пахлеваян // Научный альманах. – 2016. - №8 – 1(22). – С. 303 – 305. DOI: 10.17117/na.2016.08.01.303
137. Пахт, А.В. Особенности обработки костной ткани.- Библиотека патологоанатома (научно-практич. журнал) / А.В. Пахт, Н.М. Манизер // СПб, 2008.- С. 6-11.
138. Переведенцева С.Е. Влияние преднизолона на содержание кальция в крови и костной ткани крыс / С.Е. Переведенцева, О.В. Данилова, Н.В. Савинова // Вятский медицинский вестник. – 2008. - №1. – С. 80 – 81.
139. Петин, В.И. Получение и свойства наночастиц гадолиния / В.И. Петин // Журнал физической химии. – 2016. – Т.90. - №7. – С. 1032 – 1037.
140. Писарев, В.В. Влияние различных методов лечения больных с диафизарными переломами костей голени на реологию крови / В.В. Писарев, С.Е. Львов, О.С. Молчанов и др. // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 4(62). – С. 23-29.
141. Пичугин, Ю.В. Приготовление гелевой формы биопрепарата «ЛИТАР-ФАГ» и его применение при костно-суставной патологии у домашних животных / Ю.В. Пичугин, С.Н. Золотухин, Г.А. Шевалаев // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии.- 2013.- №4 . - С.54-59.
142. Пичугин, Ю.В. Опыт лечения переломов трубчатых костей у собак при совместном использовании биокомпозита и облегченной конструкции аппарата внешней фиксации / Ю.В. Пичугин, В.А. Ермолаев, Е.М. Марьин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. - №3. – С. 131 – 136. DOI 10.18286/1816-4501-2019-3-131-136

143. Пичугин, Ю.В. Экспериментальное применение биокompозитных материалов в ветеринарной травматологии / Ю.В. Пичугин, А.В. Сапожников, В.А. Ермолаев, С.Н. Золотухин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. - №3(15). – С. 78 – 80.
144. Поворознюк, В.В. Посттравматическая остеопения при переломах длинных трубчатых костей / В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук // Травма. – 2014. – Т.15. - №2. – С. 25 – 28.
145. Позябин, С.В. Актуальность сонографических исследований в алгоритме инструментальной диагностики коленного сустава у собак / С.В. Позябин, О.А. Подскребкина // Ветеринария, зоотехника и биотехнологии. – 2016. - №12. – С. 61-66.
146. Попков, А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / А.В. Попков // Гений ортопедии. – 2014. - №3. – С.94 – 99.
147. Попков, А.В. Рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе спицами с покрытием из гидроксиапатита / А.В. Попков, Д.А. Попков, К.А. Дьячков, Е.В. Осипова, С.И. Тведохлебов, Е.Н. Больбасов // Гений ортопедии. – 2015. - №1. – С.22 – 29.
148. Попова, А.А. Биосовместимые покрытия на титановые импланты из порошковых механокомпозитов состава: гидроксиапатит кальция – никелид титана, полученные методом детонационно – газового напыления / А.А. Попова, В.И. Яковлев // Ползуновский вестник. – 2017. - №1. – С. 45 – 50.
149. Попов, В.П. Эффективность применения биоактивных и биоинертных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей / В.П. Попов, И.Г. Трухачев, В.П. Здрелько, А.В. Ростовцев, В.В. Епишин // Новые технологии. – 2013. - №3(46). – С.37 – 42.
150. Предеин, Ю.А. Костные и клеточные имплантаты для замещения дефектов кости / Ю.А. Предеин, В.В. Рерих // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - №6. – С. 132 – 146.

151. Рахимов, А.М. Стимуляция аутогенным костным мозгом остеорепарации в зоне смоделированного ложного сустава бедренной кости у крыс / А.М. Рахимов // Гений ортопедии. – 2016. - №4. – С. 88 – 94.
152. Резник, Л.Б. Использование контактного ультразвукового воздействия при лечении открытых переломов длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование) / Л.Б. Резник, К.Ю. Рожков, Г.Г. Дзюба, А.А.Новиков, Д.А. Лебедева, Д.В. Котов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т.35. - №6. – С. 5 - 10.
153. Резник, Л.Б. Применение физических факторов для оптимизации костной регенерации (обзор литературы) / Л.Б. Резник, К.Ю. Рожков, С.А. Ерофеев, Г.Г. Дзюба, Д.В. Котов // Гений ортопедии. – 2015. - №1. – С. 89 – 95.
154. Резник, Л.Б. Результаты применения различных видов имплантов при замещении остеомиелитических дефектов длинных костей в эксперименте / Л.Б. Резник, И.В. Стасенко, Д.А. Негров // Гений ортопедии. – 2016. - №4. – С. 81 – 87. DOI 10.18019/1028-4427-2016-4-81-87
155. Ремизов, П.П. Изучение уровня микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и остеопоротических переломах на фоне терапии рекомбинантным эритропоэтином, розувастатином и их комбинацией / П.П. Ремизов, С.С. Гудырев, М.С. Соболев, Л.В. Корокина, А.В. Файтельсон, Г.М. Дубровин // Научные ведомости. – 2014. - №11(182). – С.118 – 122.
156. Родионова, Л.В. Способ моделирования остеорезорбции посредством введения препарата селена в условиях репаративного остеогенеза / Л.В. Родионова, И.А. Шурыгина, Л.Г. Самойлова, М.Г. Шурыгин, Н.Н. Дремина // Сибирский медицинский журнал. – 2015. - №6. – С.94 – 98.
157. Родионова, С.С. Перспективы локального применения антирезорбтивных препаратов при повреждениях и заболеваниях костей скелета (обзор литературы) / С.С. Родионова, М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, А.Н. Торгашин, А.Ю. Рябов, Ю.Б. Юрасова // Гений ортопедии. - 2014. - № 4. - С. 83-89.
158. Романова, Д.А. Исследование уровня щелочной фосфатазы у животных при моделировании глюкокортикоидной резорбции на фоне введения

аллогенного гидроксипатита / Д.А. Романова, Е.В. Писарева // Синергия наук. – 2018. - №20. – С. 551 – 559.

159. Романов, Г.Н. Внутривенные бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в терапии остеопороза / Г.Н. Романов, Н.Ф. Чернова // Здоровоохранение. – 2014. - №11. – С. 37 – 40.

160. Рукк, Н.С. Перспективность создания противоопухолевых лекарств на основе координационных соединений элементов ШВ – группы / Н.С. Рукк, Г.Н. Апрышко, А.Ю. Скрябина // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т.13. - №2. – С. 47 – 50.

161. Самошкин, И.Б. Реконструктивно-восстановительная хирургия опорно-двигательного аппарата у собак / И.Б. Самошкин, Н.А. Слесаренко – М.: Советский спорт, 2008. – 198 с.

162. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов // М.: Медицина, 1996.- 544 с.

163. Саченков, О.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.

164. Сепиашвили, Г. Г. Лечение переломов дистального отдела бедренной кости (обзор литературы) / Г.Г. Сепиашвили, М.А. Корабельников, Л.В. Суходолова // Гений ортопедии. – 2004. - №4. – С. 118 – 123.

165. Силантьева, Т.А. Стимуляция заживления переломов таза путем локального введения аутологичной плазмы крови в сочетании с метаболически активными веществами антиоксидантного и антигипоксантажного действия / Т.А. Силантьева, В.В. Краснов // Вестник российской академии медицинских наук. – 2014. - №7-8. – С. 137-143.

166. Сирак, С.В. Разработка конструкции детального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной

имплантации / С.В. Сирак, И.Э. Казиева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №3. – 98с.

167. Стефанов, С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство ускоренного измерения элементов морфогенеза / С.Б. Стефанов // Цитология. — 1974. — № 6. — С. 785—787.

168. Ступина, Т.А. Костное сращение и структурные изменения суставного хряща после срочного и отсроченного остеосинтеза антеградным блокирующим интрамедуллярным стержнем переломов диафиза бедра / Т.А. Ступина, А.А. Еманов, Н.И. Антонов // Гений ортопедии. – 2016. - №4. – С. 76 - 80. DOI 10.18019/1028-4427-2016-4-76-80.

169. Сыркашев, Е.М. Депонирование гадолиния в мозговой ткани после внутривенного введения контрастных препаратов линейного типа / Е.М. Сыркашев, В.Г. Быченко, В.Е. Сеницын // REJR. – 2018. - №8(3). – С.113-121. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-113-121.

170. Талашова, И.А. Биосовместимость кальцийфосфатных материалов биогенного происхождения при имплантации в область дефектов костей собак / И.А. Талашова, Т.А. Силантьева, Н.А. Кононович, С.Н. Лунева // Гений ортопедии. – 2016. - №4. – С. 95 – 103. DOI 10.18019/1028-4427–2016-4-95-103

171. Талашова, И.А. Возмещение дефектов губчатой кости животных / И.А. Талашова, Н.А. Кононович, Т.А. Силантьева // Ветеринария. – 2009. - №8. – С. 51 – 54.

172. Талашова, И.А. Гематологические показатели экспериментальных животных при имплантации композиционных кальцийфосфатных материалов / И.А. Талашова // Гений Ортопедии. - 2008. - №2. – С.54-56.

173. Талашова, И.А. Кальцийфосфатные материалы в реконструктивно – восстановительной хирургии / И.А. Талашова, О.Л. Гребнева // Гений ортопедии. – 2002. - №4. - С.129 – 134.

174. Талашова, И.А. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса при имплантации биокомпозиционных материалов в костные дефекты

/ И.А. Талашова, Е.В. Осипова, Н.А. Кононович // Гений ортопедии. – 2012. - №2. – С. 68 – 71.

175. Тихилов, Р.М. Вопросы стандартизации специализированной медицинской помощи пострадавшим с переломами костей голени в условиях городского многопрофильного стационара / Р.М. Тихилов, Т.Н. Воронцова, И.Г. Беленький // Травматология и ортопедия России. – 2013. – Т.2, №68. – С. 5 – 12.

176. Токтосунова, С.А. Экспериментально – морфологическое исследование применения наночастиц золота для замещения костных дефектов околокорневых кист челюстей / Вестник КРСУ. – 2015. – Т.15. - №4. – С. 157 – 159.

177. Торопцова, Н.В. Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты / Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - №17. - С. 6 – 10.

178. Успенская, О.А. Динамика показателей местного иммунитета полости рта больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом и урогенитальной инфекцией / О.А. Успенская // Медицинский альманах. - 2015. – Т.3. - №38. – С. 196–198.

179. Файтельсон, А.В. Влияние комбинации резвератрола с лозартаном на консолидацию экспериментальных остеопоротических переломов проксимального метафиза бедренной кости / А. В. Файтельсон // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2012. - №10(129). - С. 152-157.

180. Хоменко, А.И. Бисфосфонаты в клинике лечения остеопороза // А.И. Хоменко, С.С. Лобко // Медицинские новости. – 2014. - №7. – С. 27 – 31.

181. Ходжаева, Н.Х. Влияние облучения эпитепловыми потоками нейтронов в сочетании с гадолинием на экстремальную опухоль у мышей / Н.Х. Ходжаева // Евразийский онкологический журнал. — 2015. — №2.— С. 61-64.

182. Цяо, Г. Характеристика изменений костной ткани в зоне дефекта в условиях нарушенной репаративной регенерации / Г. Цяо, О.А. Гольдберг, С.А. Лепехова, Н.В. Тишков, П.В. Селиверстов, В.В. Гуманенко, А.Е. Ахмедов // Гений ортопедии. – 2014. - №3. – С. 77 – 81.

183. Чердаков, В.Ю. Синергичное антиоксидантное и репаративное действие тимогена, даларгина и пептида GLY-HIS-LYS при переломе трубчатых костей / В.Ю. Чердаков, М.Ю. Смахтин, Г.М. Дубровин, В.Т. Дубка, И.И. Бобынцев // Курский научно – практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010 - №4. – С. 16 – 19.
184. Чернигова, С.В. Клиническая оценка применения транспедикулярного остеосинтеза при лечении животных с повреждением поясничного отдела позвоночника / С.В. Чернигова, Ю.В. Чернигов, Е.С. Дочилова // Вестник КрасГАУ. – 2016. - №10. – С. 179 – 186.
185. Чернигова, С.В. Роль провоспалительных медиаторов в развитии септических осложнений у животных / С.В. Чернигова, Ю.В. Чернигов // Ветеринарная патология. – 2011. – № 1-2. – С. 9.
186. Чернигова, С.В. Транспедикулярный остеосинтез при фиксации позвоночника животных / С.В. Чернигова, Ю.В. Чернигов, Е.С. Дочилова и др. // Вестник ветеринарии. – 2016. – № 1(76). – С. 59–61.
187. Чернигов, Ю.В. Лечение травматических вывихов тазобедренного сустава у собак / Ю.В. Чернигов // Ветеринарный консультант. – 2003. – № 19. – С. 23
188. Чернигов, Ю.В. Лечение травматических вывихов бедра у мелких домашних животных / Ю.В. Чернигов // Актуальные вопросы ветеринарии: сб. науч. тр. – Новосибирск, 2001. – С. 152–153.
189. Чулихина, Н.А. Комплексная оценка давности переломов при локальном повреждении диафизарных отделов длинных трубчатых костей с использованием рентгенологического метода диагностики / Н.А. Чулихина, К.К. Шестопапов, В.О. Плаксин // Проблемы экспертизы в медицине. – 2001. – Т.1. - №4. – С. 3 – 6.
190. Шайхалиев, А.И. Действие новых композиций на восстановление костных дефектов у крыс в эксперименте / А.И. Шайхалиев, Г.М. Стречкий, М.С. Краснов, Е.Ю. Рыбакова, В.Е. Тихонов, В.П. Ямскова, И.А. Ямсков // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9. – С.271 – 276.

191. Шакирова, Ф.В. Изменение гематологических показателей экспериментальных животных при введении препарата на основе этидронатов лантаноидов и кальция в дефект большеберцовой кости / Ф.В. Шакирова, Е.А. Житлова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. - №5 (139). – С. 149 – 152.
192. Шакирова, Ф.В. Количественная этапная оценка костного регенерата в зоне индуцированной травмы при введении препарата на основе дифосфатов / Ф.В. Шакирова, Е.А. Житлова // Иппология и ветеринария. - 2016. - № 3(21). - С.43-48.
193. Шаповалов, В.М. Хирургическое лечение переломов мыщелков большеберцовой кости / В.М. Шаповалов, В.В. Хоминец, О.В. Рикун, Р.В. Гладков // Травматология и ортопедия России. – 2011. - №1(59). – С. 53 – 60.
194. Шастов, А.Л. Проблема замещения посттравматических дефектов длинных костей в отечественной травматолого – ортопедической практике (обзор литературы) / А.Л. Шастов, Н.А. Кононович, Е.Н. Горбая // Гений ортопедии. – 2018. – Т.24. - №2. – С. 252 – 257. DOI 10/18019/1028-4427-2018-24-2-252-257
195. Шилин, В.А. Стимуляция репаративного остеогенеза в эксперименте на модели ложного сустава у крыс / В.А. Шилин, А.А. Сафронов, Т.Г. Кожанова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. - №.3 (178). – С. 218 – 222.
196. Шкарабуров, А.С. Использование лучевых методов в диагностике постменопаузального остеопороза / А.С. Шкарабуров, Г.И. Колпинский, И.С. Захаров // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2017. – Т.2. - №2. – С. 70-76.
197. Штейнле, А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 1) / А.В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - №.4. – С.101 – 108.
198. Штейнле, А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 2) / А.В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т.25 - №.1. – С.114–117.

199. Шушарин, А.Г. Опыт применения бисфосфонатов в комплексной методике лечения асептического некроза головки бедренной кости / А.Г. Шушарин, М.П. Половинка, В.М. Прохоренко // *Фундаментальные исследования*. – 2014. - №10. – С. 394 – 397.
200. Ягников, С.А. Причины хромоты собак на грудную и тазовую конечности в условиях современного мегаполиса / С.А. Ягников, Л.С. Барсегян, Я.А. Ягникова, О.А. Кулешова, М.Д. Валюс, Р.Д. Будаев, С.Г. Рамазанов // *Российский ветеринарный журнал*. – МДЖ. – 2015. - №3. – С. 6 – 11.
201. Яковлева, О.В. Влияние внутрикостного введения перфторана на динамику остеорепарации при экспериментальных высокоэнергетических переломах / О. В. Яковлева, Чен Ци Хсианг, Г. М. Дубровин, А. В. Иванов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2008. - №2(26). – С. 65 – 67.
202. Ямщиков, О.Н. Клинический случай использования автоматизированного выбора металлоконструкции для оперативного лечения пациента с переломом бедренной кости в условиях остеопороза / О.Н. Ямщиков, И.А. Норкин, С.А. Емельянов, Д.А. Марков // *Вестник ТГУ*. – 2014. – Т.19. - №3. – С. 977 – 980.
203. AI-aql, Z.S. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis / Z.S. AI-aql, A.S. Alagi, D.T. Graves, I.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // *Journal Dent res*. – 2008. – vol.87. – P.107–118.
204. Barry, N.P.E. Exploration of the medical periodic table: towards new targets / N.P.E. Barry, P.J. Sadler // *The Royal Society of Chemistry*. – 2013. – Vol.49. – P. 5106 – 5131.
205. Bishop, C.B. Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery / C.B. Bishop, T.A. Einhorn // *International Orthopaedics*. – 2007. – Vol.31. – P. 721 – 727. DOI 10.1007/s00264-007-0424-8
206. Boyce, R.W. The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three-dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site / R.W. Boyce, C.L. Paddock, J.R. Gleason, W.K. Sletsema, E.F. Eriksen // *J Bone Miner Res*. – 1995. - Vol.10. – P.211–221.

207. Cebosoy, O. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia / O. Cebosoy, E. Tutar, K.C. Kose, Y. Bltaci, C. Bagci // *Joint bone Spine.* – 2007. – Vol.74. – P. 590–593.
208. Diad, D.L. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long / D.L. Diad, N.B. Watts // *Therapeutic Advances Musculoskeletal Disease.*– 2013. - Vol.5(3). – P. 107 –111. DOI: 10.1177/1759720X13477714
209. Drake, M.T. Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition / M.T. Drake, S.C. Cremers // *Molecular Interventions.* – 2010. – Vol.10(3). – P. 141-152. DOI 10.1124/mi.10.3.5.
210. Einhorn, T.A. One of nature's best kept secrets / T.A. Einhorn // *J. Bone Miner. Res.* - 1998. - Vol.13. - No1. - P. 10-12.
211. Endo, N. Human protein tyrosine phosphatase- ζ : alternative splicing and inhibition by bisphosphonates / N. Endo, S.J. Rutledge, E.E. Opas, R. Vogel, G.A. Rodan, A. Schmidt // *JBoneMinerRes.* – 1996. – Vol.11. – P.535–543.
212. Fleisch H. Can Bisphosphonates Be Given to Patients with Fractures? / H. Fleisch // *Journal of bone and mineral research.* 2001. – Vol.16. – Number3. – P. 437 – 440.
213. Frost, H.M. The Microdamage (MDx) Connection / Frost H.M. // *The Utah Para of Skeletal Physiology.* 2004. - Vol.1. – no.4. – P.208-219.
214. Gerstenfeld, I.C. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation / I.C. Gerstenfeld, D.M. Cullinane, G.L. Barnes, D.T. Graves, T.A. Einhorn // *Journal cell biochem.* – 2003. – vol.88. – P. 873–884.
215. Giuliani, N. Alendronate stimulates b-FGF production and mineralized nodule formation in human osteoblastic cells and osteoblastogenesis in human bone marrow cultures / N. Giuliani, G. Girasole, M. Pedrazzoni, G. Passeri, C. Gatti, M. Passeri // *J Bone Miner Res.* – 1995. – Vol.10. – pp.171.
216. Goodship, A. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture repair in ovine bone / A. Goodship, P. Walker, D. McNally, T. Chambers, J. Green // *Ann Oncol.* – 1994. – Vol.5. - suppl7. – P. 553–555.

217. Han, C.B. Injectable bioactive glass in the restoration of oral bone defect / C.B. Han, S.C. An // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol.20. – P. 1665 – 1668.
218. Hantes, M.E. Low-intensity transosseous ultrasound accelerates osteotomy healing in a sheep fracture model / M.E. Hantes, A.N. Mavrodontidis, C.G. Zalavras, A.H. Karantanas, T. Karachalios, K.N. Malizos // *Journal Bone Joint Surg. Am.* - 2004. - Vol.86-A. – No.10. - P. 2275-2282.
219. Jensen S.S., Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone- substitute materials // *The international journal of oral and maxillofacial implant.* – 2009. - Vol.24. – p. 219-236.
220. Lehenkari, P.P. Further Insight into Mechanism of Action of Clodronate: Inhibition of Mitochondrial ADP/ATP Translocase by a Nonhydrolyzable, Adenine-Containing Metabolite / P.P. Lehenkari, M. Kellinsalmi, J.P. Näpänkangas, K.V. Ylitalo, J. Mönkkönen, M.J. Rogers, A. Azhayevev, H.K. Väänänen, I.E. Hassinen // *Molecular Pharmacology*. – 2002. – Vol.61(5). –P. 1255-1262. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.61.5.1255>
221. Lemos, P.C. Microbial characterisation of polyhydroxyalkanoates storing populations selected under different operating conditions using a cell-sorting rt-PCR approach / P.C. Lemos, C. Levantesi, L.S. Serafim, S. Rossetti, M.A.M. Reis, V. Tandoi // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2008. – Vol.78. - Issue2. – P. 351-360.
222. Litvinov, S.D. Nanocrystalline hydroxyapatite and apatite binding in a bone: skeleton fabrics and parenchimatous tissue regeneration under use of the collagen-salt nanocomposites / S.D. Litvinov, Gabuda S.P. // *Program and Abstracts “Nanotech Insight 2007”*, Luxor, Egypt. - 2007. - P. 133 - 134.
223. Masarachia, P. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones / P. Masarachia, M. Weinreb, R. Balena, G.A. Rodan // *Bone*. – 1996. – Vol.19. – P.281–290.

224. Miller, P. Renal safety in Patients Treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review / P. Miller, S. Jamal, P. Evenepoel, R. Eastell, S. Boonen // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – Vol.28. – No.10. – P. 2049 – 2059.
225. Peter, C. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs / C. Peter, W. Cook, D. Nunamaker, M. Provost, J. Seedor, G Rodan // *Journal of Orthopaedic research*. – 1996. – Vol.14. – P.74–79.
226. Reszka, A.A. Mechanism of action of bisphosphonates / A.A. Reszka, G.A. Rodan // *Curr Osteoporos Rep*. – 2003. – Vol.1. – P. 45 – 52.
227. Ricci, W.M. Intramedullary nailing of femoral shaft fractures: current concepts / W.M. Ricci, B. Gallagher, G.J. Haidukewych // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. - 2009. - Vol.17 - No5. - P. 296-305.
228. Rizzoli, R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate / R. Rizzoli // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2005. – Vol.28. – P.50–57. DOI: 10.1016/s0142-9612(01)00260-5
229. Romies, B. Mikroskopische technic (Микроскопическая техника) / B. Romies // М.: Иностранная литература, 1954.- 718 с.
230. Sato, M. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure / M. Sato, W. Grasser, N. Endo, R. Akins, H. Simmons, D.D. Thompson, E. Golub, G.A. Rodan // *J Clin Invest*. – 1991. – Vol.88. – P.2095–2105.
231. Stuermer, E.K. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture – healing model at the tibia in rat / E.K. Stuermer, S. Sehmism, T. Rack, E. Wenda, D. Seidlova – Wuttke, M. Tezval, W. Wuttke, K.H. Frosch, K.M. Struermer // *Langenbecks Archives of Surgery*. – 2010. – Vol.395. – P. 163 – 172. DOI 10.1007/s00423-008-0436-x
232. Sovak, G. Osseointegration of Ti6Al4V alloy implants coated with titanium nitride by a new method / G. Sovak, A. Weiss, I. Gotman // *J. Bone Joint Surg. Br*. – 2000. – Vol.82(2). – P. 290–6.

233. Sudesh, K. Microbial polyhydroxyalkanoates (Phas): an emerging biomaterial for tissue engineering and therapeutic applications / Sudesh K. // *The Medical journal of Malaysia*. – 2004. – Vol.59. – P. 55-56.
234. Tsuchimoto, M. Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro / M. Tsuchimoto, Y. Azuma, O. Higuchi, I. Sugimoto, N. Hirata, M. Kiyoki, I. Yamamoto // *Jpn J Pharmacol*. – 1994. – Vol.66. – P.25–33.
235. Watanabe, K. A comparison of the tissue distribution of colloidal lutecium-177 and gold-198 in rats after intraperitoneal and intratumoral injection / K. Watanabe // *Experimental studies of radiocolloidal therapy*. – 1962. – Vol.21. – P.1147–1162.
236. Watts, N.B. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis/ N.B. Watts, D.L. Diad // *Journal Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol.95(4). – P. 1555 – 1565.
237. Whitaker, M. Bisphosphonates for Osteoporosis – Where Do We Go from Here? / M. Whitaker, J. Guo, T. Kehoe, G. Benson // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol.366(22). – P. 2048 – 2051. DOI 10.1056 / NEJMp1202619
238. Wichlas, F. Long –term functional outcome and quality of life after successful surgical treatment of tibial nonunions / F. Wichlas, S. Tsitsilonis, N.P. Haas, A. Disch, C. Hartmann, F. Graef, P. Schwabe // *International Orthopaedics*. – 2015. – Vol.39. – P.521. DOI 10.1007/s00264-014-2629-y
239. Yang, X. Effect of surface treatment on the biocompatibility of microbial polyhydroxyalkanoates / X. Yang, K. Zhao, G.Q. Chen // *Biomaterials*. – 2002. – Vol.23. – no.5. – P. 1391-1397.
240. Zhang, Y. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats / Y. Zhang, J. Xu, Y.C. Ruan // *Nat. Med*. – 2016. – Vol. 22. - №10. – P.1160–1169.
241. Zhao, N. Collagen Self –Assembly on Orthopedic Magnesium Biomaterials Surface and Subsequent Bone Cell Attachment / N. Zhao, D. Zhu // *Plos one*. – 2014. – Vol.9(10). – e110420. DOI: 10.1371/journal.pone.011420

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Таблица 1

Показатель температуры в послеоперационный период (°С)

Группа / сутки	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	37,3±0,10	37,0±0,03	37,0±0,02	37,1±0,05	37,2±0,12	37,1±0,05
Опытная группа №1	37,1±0,09	37,1±0,04	37,1±0,05	37,2±0,10	37,1±0,05	37,0±0,04
Опытная группа №2	37,1±0,09	37,0±0,03	37,0±0,04	37,2±0,06	37,2±0,08	37,2±0,11
Опытная группа №3	37,1±0,13	37,0±0,03	37,2±0,08	37,1±0,03	37,2±0,09	37,8±0,11*#
Опытная группа №4	37,2±0,05	37,1±0,05	37,2±0,11	37,1±0,03	37,0±0,04	37,2±0,15

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

- статистически достоверные различия с 30 суток по отношению к 7-м и 14-м суткам $p < 0,05$

Приложение Б

Таблица 2

Показатель массы в послеоперационный период (г)

Группа / сутки	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	327,2±2,7	336,8±2,5	327,8±4,9	336,2±9,1	343,2±4,2	341,0±7,7
Опытная группа №1	336,2±2,9	338,4±2,3	342,6±4,3	342,6±5,5	331,4±7,5	329,6±7,7
Опытная группа №2	336,0±1,9	343,2±1,9	327,8±3,9	341,6±5,3*	340,0±8,6	344,2±9,8
Опытная группа №3	340,4±5,8	341,0±5,1	328,2±4,7	319,6±0,9	327,0±5,7	352,0±14,4
Опытная группа №4	350,6±3,2	338,8±2,8*	332,8±4,9	319,8±1,1*	337,4±5,2	330,4±8,7

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение В

Таблица 3

Изменение скорости оседания эритроцитов в крови животных (мм/ч)

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	0,6±0,1	0,5±0,00	0,5±0,00	0,8±0,12	0,5±0,00	0,5±0,00
Опытная группа №1	0,8±0,2	0,5±0,12	0,8±0,12	0,6±0,10	0,7±0,20	0,9±0,10
Опытная группа №2	0,3±0,00	0,4±0,13	0,5±0,00	0,5±0,00	0,5±0,00	0,9±0,10*
Опытная группа №3	0,9±0,1	0,7±0,12	0,7±0,12	0,3±0,04#	1±0,00	0,6±0,12
Опытная группа №4	0,3±0,04	0,5±0,00*	0,4±0,04	0,5±0,00	0,6±0,10	0,5±0,00

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

- статистически достоверные различия опытной группы №3 по отношению к группе сравнения $p < 0,05$

Приложение Г

Таблица 4

Изменение содержания эритроцитов в крови животных ($10^{12}/л$)

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	6,1±0,1	4,7±0,2*	6,1±0,3	5,8±0,3	6,3±0,4	5,9±0,1
Опытная группа №1	6,4±0,3	4,5±0,3*	5,7±0,4	5,5±0,3	5,9±0,2	6,0±0,2
Опытная группа №2	5,8±0,2	4,8±0,5	7,0±0,2	6,4±0,4	6,6±0,3	6,1±0,2
Опытная группа №3	6,5±0,3	5,9±0,4	6,8±0,5	5,2±0,6*	5,5±0,4	5,6±0,2
Опытная группа №4	5,8±0,3	5,1±0,2	6,0±0,3	7,0±0,1	5,2±0,3	6,4±0,3

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение Д

Таблица 5

Изменение концентрации гемоглобина в крови животных (г/л)

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	188±7	150±6*	207±10	185±6	202±5	170±4*
Опытная группа №1	184±6	144±3*	212±7	169±10*	175±12	178±5
Опытная группа №2	186±2	151±1*	210±10	198±7	179±6	180±8
Опытная группа №3	212±14	171±11*	198±8	164±14	178±6	175±6
Опытная группа №4	171±11	170±27	182±4	183±7	167±17	193±13

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение Е

Таблица 6

Изменение содержания лейкоцитов в крови животных ($10^9/\text{л}$)

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	9,2±2,0	8,1±1,2	11,9±1,6	10,1±1,1	9,2±1,6	8,3±1,4
Опытная группа №1	10,1±0,9	6,8±1,2	10,5±1,4	6,3±1,3	14,8±2,0	10,1±2,1
Опытная группа №2	12,9±2,1	10,9±0,6	12,7±2,4	10,5±0,7	13,0±2,3	11,7±3,0
Опытная группа №3	12,6±3,4	8,5±1,2	16,4±2,6	8,2±1,6*	13,2±2,2	11,0±2,7
Опытная группа №4	10,3±2,1	7,3±1,8	17,2±1,9	10,1±1,6	15,1±2,8	7,1±1,4*

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение Ж

Таблица 7

Динамика содержания лимфоцитов в крови животных (%).

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	80,2±5,0	83,6±4,6	84,0±4,6	84,0±5,5	88,6±1,5	69,2±6,4*
Опытная группа №1	81,6±2,6	65,0±0,5*	76,8±3,1	67,4±3,2#	73,0±18,3	86,6±3,9
Опытная группа №2	83,2±1,5	60,4±5,7*	85,6±2,3	85,2±1,9	85,2±0,9	75,2±3,8
Опытная группа №3	83,8±3,6	70,2±8,8	86,4±2,5	83,6±4,5	76,7±6,2	68,7±7,4
Опытная группа №4	87,2±1,6	82,0±4,3	84,4±1,2	87,0±3,7	72,6±7,3	75,6±5,2

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

- достоверные различия между значениями опытной группы №1 к опытной группы №2 и №4 сравнения $p < 0,05$

Приложение И

Таблица 8

Динамика содержания сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в крови животных (%).

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	16,8±4,5	14,6±4,4	13,6±3,9	14,6±5,1	8,0±1,0	27,4±6,7*
Опытная группа №1	14,2±1,8	32,6±0,8*	15,8±2,1	25,4±3,0*	23,4±16,7	11,2±3,5
Опытная группа №2	12,2±1,5	35,6±5,4*	10,4±2,7	12,8±2,4	10,2±0,8	20,2±3,5*
Опытная группа №3	14,6±2,8	24,6±7,5	10,8±2,4	12,6±3,3	18,7±5,3	25,0±6,4
Опытная группа №4	10,6±1,3	13,4±3,5#	12,6±0,5	9,6±2,9	21,6±6,0	20,6±4,7

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

- достоверные различия между значениями опытной группы №4 к опытной группы №2 сравнения $p < 0,05$

Приложение К

Таблица 9

Динамика содержания палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в крови животных (%).

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	2,2±1,4	1,2±0,3	2,2±0,6	0,6±0,2	2,4±1,0	2,8±0,5
Опытная группа №1	3,0±0,9	1,2±0,3	5,0±2,1	7,0±0,7#	2,6±1,8	1,8±0,6
Опытная группа №2	3,2±0,5	1,6±0,6	1,6±0,6	1,6±0,9	2,8±1,1	3,6±1,2
Опытная группа №3	1,2±0,9	3,0±0,7	2,4±0,5	1,0±0,3*	4,2±1,1	5,2±1,1
Опытная группа №4	0,8±0,3	3,0±1,0*	1,4±0,6	1,2±0,5	4,6±1,6	1,6±0,6

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

- достоверные различия между значениями опытной группы №1 и другими группами сравнения $p < 0,05$

Приложение Л

Таблица 10

Динамика содержания моноцитов в крови животных (%).

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	0,2±0,2	0,0±0,0	0,2±0,2	0,4±0,2	0,2±0,2	0,2±0,2
Опытная группа №1	0,8±0,5	0,2±0,2	1,0±0,5	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Опытная группа №2	0,2±0,2	1,2±0,5	0,4±0,2	0,0±0,0	0,2±0,2	0,0±0,0
Опытная группа №3	0,2±0,2	1,0±0,5	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Опытная группа №4	0,2±0,2	0,4±0,2	0,2±0,2	0,0±0,0	0,2±0,2	0,4±0,2

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение М

Таблица 11

Динамика содержания эозинофильных гранулоцитов в крови животных (%).

Группа	Сутки после операции					
	До операции	7	До операции	14	До операции	30
Группа сравнения	0,6±0,4	0,6±0,2	0,0±0,0	0,4±0,2	0,8±0,3	0,4±0,2
Опытная группа №1	0,4±0,4	1,0±0,3	1,0±0,3	0,0±0,0*	1,0±0,5	0,4±0,2
Опытная группа №2	1,2±0,3	1,2±0,3	0,0±0,0	0,4±0,4	1,6±0,4	1,0±0,4
Опытная группа №3	0,2±0,2	1,2±0,4	0,4±0,2	2,8±1,2	0,2±0,2	1,0±0,4
Опытная группа №4	1,2±0,2	1,2±0,2	1,4±0,5	2,2±0,7	1,0±0,3	1,8±0,6

Обозначения: * - статистически достоверные различия с дооперационными значениями с $p < 0,05$

Приложение Н

Таблица 12

Определение максимальных напряжений σ_{\max} и модуля упругости Юнга E

Шифр	Номер файла	F_{\max} , (Н)	u_{\max} , (мм)	$F_{\text{проп}}$, (Н)	Упроп, (мм)	$k_{\text{проп}}$	R^2	$[\sigma]$, (МПа)	$\sigma_{\text{проп}}$, (МПа)	E , (МПа)	Вид испытания
крыса 1	005	58	1,76 91	55	1,55 50	0,59 12	0,99 21	15,71 72	14,90 43	69,53 38	Группа сравнения
крыса 2	006	79	2,02 10	71	1,48 70	0,85 07	0,99 46	7,102 36	17,85 52	117,6 14	
крыса 3	007	102	4,40 71	65	2,99 10	0,30 21	0,99 74	10,39 47	21,21 51	56,55 26	
крыса 4	011	36	1,82 38	27	0,70 10	0,36 26	0,98 83	8,217 64	10,08 49	117,6	
крыса 1	019	170	0,84 72	170	0,84 72	2,54 35	0,99 36	66,03 49	66,03 49	954,8 27	Интактные показатели
крыса 2	000	216	1,16 30	216	1,16 30	2,41 20	0,99 25	85,29 05	85,29 05	820,1 96	
крыса 3	004	198	2,06 10	84	0,59 20	3,86 02	0,99 90	100,8 59	42,78 88	795,9 06	
крыса 4	003	155	4,10 80	83	0,57 90	3,79 84	0,99 81	79,86 8	42,76 81	949,4 97	
крыса 1	015	49	0,92 88	49	0,92 88	0,62 97	0,98 59	15,24 88	36,85 61	249,4 63	Опытная группа №2
крыса 2	016	69	1,60 77	63	1,24 70	0,62 77	0,99 67	15,62 08	30,36 55	265,9 07	
крыса 3	017	51	1,29 56	51	1,29 56	0,49 09	0,99 30	8,997 51	20,92 56	140,8 64	
крыса 4	009	70	1,04 51	68	0,95 10	1,33 58	0,99 58	13,78 41	39,40 45	183,4 82	
крыса 1	008	42	1,29 69	30	0,53 80	1,13 74	0,99 19	5,567 57	12,60 38	164,2 3	Опытная группа №4
крыса 2	012	39	4,24 53	29	1,12 60	0,24 81	0,98 19	4,820 27	9,503 54	79,89 56	
крыса 3	013	45	3,00 49	37	1,23 30	0,43 24	0,97 07	6,985 42	12,85 87	66,69 88	
крыса 4	014	43	1,76 45	43	1,72 50	0,31 97	0,99 64	4,702 71	11,48 95	74,26 92	
Среднеквадратичное отклонение по выборочной совокупности		22,00 76	1,45 58	8,082 9	0,84 94	0,27 44	0,00 27	3,825 5	3,157 6	31,94 51	Группа сравнения
		27,41 50	1,46 84	65,95 14	0,27 45	0,78 26	0,00 32	14,39 69	20,54 88	83,81 96	Интактные показатели

	11,29 53	0,30 08	9,215 0	0,19 26	0,38 21	0,00 49	3,048 4	8,239 6	58,21 19	Опытн ая группа №2
	2,500 0	1,32 48	6,551 1	0,48 73	0,40 91	0,01 14	1,050 0	1,527 4	45,62 59	Опытн ая группа №4
Среднее значение										
	79,66 67	2,73 24	63,66 67	2,01 10	0,58 13	0,99 47	10,35 80	17,99 15	90,32 51	Группа сравне ния
	184,7 500	2,04 48	138,2 500	0,79 53	3,15 35	0,99 58	83,01 31	59,22 06	880,1 065	Интакт ные показат ели
	59,75 00	1,21 93	57,75 00	1,10 56	0,77 10	0,99 29	13,41 28	31,88 79	209,9 290	Опытн ая группа №2
	42,25 00	2,57 79	34,75 00	1,15 55	0,53 44	0,98 52	5,519 0	11,61 39	96,27 34	Опытн ая группа №4
Пояснения										
Группа сравнения	Группа с переломом бедренной кости без введения соединений									
Интактные показатели	Здоровые кости без перелома									
Опытная группа №2	Введение соединений на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция									
Опытная группа №4	Введение соединений на основе этидронатов и кальция									
Модуль Юнга определялся без учёта утолщения в месте перелома, максимальные напряжения - с учётом костной мозоли.										

Приложение П

Таблица 13

Площади структурных компонентов, в области перелома на разных сроках эксперимента (площади структурных компонентов - %, $M \pm m$)

Структуры	7 сутки			14 сутки			30 сутки		
	Групп а сравн ения (n=5)	Опыт ная групп а №2 (n=5)	Опытн ая группа №4 (n=5)	Групп а сравн ения (n=5)	Опыт ная групп а №2 (n=5)	Опытн ая группа №4 (n=5)	Групп а сравн ения (n=5)	Опытн ая группа №2 (n=5)	Опытн ая группа №4 (n=5)
лейкоцитар но- некротичес кие массы, сгустки крови	5,88± 2,05	4,30± 1,73	12,38± 4,05	5,70± 1,75	5,76± 1,50	2,56±0 ,87	3,62± 2,25	-	3,04±1, 17
грануляцио нная ткань	8,70± 1,31	4,26± 1,43*	0,12±0, 12*	5,14± 0,94	8,96± 1,55	1,40±0 ,97**	2,66± 1,50	-	1,36±1, 36
Соедините льная Ткань	13,96 ±3,09	9,74± 1,38	14,02± 4,43	13,38 ±2,69	13,86 ±2,27	17,62± 3,27	9,48± 2,17	1,54±0 ,77**	26,50± 2,82*
хрящевая ткань	4,62± 2,20	6,82± 2,85	9,46±3, 91	6,28± 2,70	11,22 ±4,10	9,82±5 ,48	8,16± 5,02	0,22±0 ,22	4,80±3, 18
ретикулоф иброзная кость балочного строения	33,34 ±5,22	43,82 ±5,73	20,18± 5,22**	34,72 ±4,27	27,18 ±3,18	30,98± 5,50	34,50 ±5,69	48,68± 3,25	35,28± 4,21
пластинчат ая кость	25,90 ±2,56	25,02 ±2,73	29,00± 4,72	27,76 ±2,77	24,32 ±4,36	28,60± 4,19	27,92 ±5,20	48,40± 2,34*	19,92± 2,60**
некротичес кие участки кости	7,60± 2,05	6,04± 1,77	14,84± 2,87**	7,02± 1,06	8,70± 1,03	9,02±1 ,22	13,66 ±3,52	1,16±0 ,69*	9,10±1, 76

*- достоверные отличия показателей с группой сравнения ($p < 0,05$);

** - достоверные отличия показателей между опытной группой №2 и №4 ($p < 0,05$).

Приложение Р

Таблица 14

Площади структурных компонентов, окружающих тканей на разных сроках эксперимента (площади структурных компонентов - %, $M \pm m$)

Структуры	14 сутки			30 сутки		
	Группа сравнения (n=5)	Опытная группа №2 (n=5)	Опытная группа №4 (n=5)	Группа сравнения (n=5)	Опытная группа №2 (n=5)	Опытная группа №4 (n=5)
лейкоцитарно-некротические массы, сгустки крови	3,64±1,49	6,18±1,35	0,56±0,34	1,52±1,52	2,24±2,24	1,98±1,98
грануляционная ткань	7,56±0,10	6,76±4,58	7,22±2,97	1,62±1,62	1,68±1,24	3,00±3,00
мышечная ткань	51,80±7,64	51,72±6,20	55,02±8,15	58,32±7,01	60,96±7,83	72,08±7,49
некротически измененная мышечная ткань	4,10±1,41	11,26±3,32	1,34±0,72	3,38±3,38	2,36±1,80	2,08±1,98
рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань	9,96±1,39	7,48±1,38	12,54±4,11	6,36±1,12	8,78±1,07	5,74±2,13
плотная волокнистая соединительная ткань	7,14±1,00	5,44±0,58	10,10±3,59	11,72±2,89	8,08±0,75	5,60±0,42
жировая ткань	9,32±3,73	1,76±0,54	5,70±1,50	7,88±1,17	8,70±3,36	2,06±1,20
кровеносные сосуды	2,14±0,41	1,92±0,34	3,58±1,39	2,92±0,34	2,90±0,43	2,14±0,54
периваскулярный и интерстициальный отек	4,34±1,25	7,52±2,83	3,94±1,01	6,28±0,84	4,30±1,43	5,32±1,19

*- достоверные отличия показателей с группой сравнения ($p < 0,05$);

** - достоверные отличия показателей между опытной группой №2 и №4 ($p < 0,05$).

Приложение С

Таблица 15

Площади структурных компонентов, окружающих тканей на разных сроках
эксперимента

(клеточная инфильтрация - %, $M \pm m$)

Клетки	14 сутки			30 сутки		
	Группа сравнения (n=5)	Опытная группа №2 (n=5)	Опытная группа №4 (n=5)	Группа сравнения (n=5)	Опытная группа №2 (n=5)	Опытная группа №4 (n=5)
Нейтрофилы	0,84±0,05	1,12±0,86 *	0,32±0,08* *	0,62±0,44	1,28±0,60	0,32±0,22
Лимфоциты	2,70±0,07	2,06±0,62	2,18±0,80	2,02±0,68	1,66±0,53	0,74±0,54
Макрофаги	2,20±0,07	2,02±0,70	1,72±0,52	1,56±0,63	1,98±0,72	0,78±0,58
Эозинофилы	0,04±0,02	0,04±0,02	0,02±0,02	0,02±0,02	0,04±0,02	-
плазматическ е клетки	1,02±0,03	0,78±0,32	0,76±0,28	0,54±0,29	0,92±0,38	0,38±0,33
тучные клетки	1,64±0,37	0,98±0,60	0,26±0,09	0,46±0,43	0,08±0,03	-
Другие клетки	91,56±0,5 4	93,00±1,9 1	94,74±1,75	94,78±2,4 6	94,78±2,4 6	97,78±1,6 7

*- достоверные отличия показателей с группой сравнения ($p < 0,05$);

** - достоверные отличия показателей между опытной группой №2 и №4 ($p < 0,05$).

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе,
профессор Ахметов Т.М. *Ахметов*

2019г.

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований Коробейниковой Дарьи Александровны на тему кандидатской диссертации: «Клинико – морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов» применяется в Лечебно – консультативном центре при лечении мелких домашних животных.

Заведующий лечебно –консультативным центром

ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ»

канд. вет. наук



Щукарева Е.А.

У Т В Е Р Ж Д А Ю



Проректор
по образовательной деятельности
ФГБОУ ВО Омский ГАУ
Комарова С.Ю.

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований Коробейниковой Дарьи «Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов» отдельно и в сочетании используются в учебном процессе (при чтении лекций и проведении практических занятий по дисциплине «Общая и частная хирургия») на кафедре диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства факультета ветеринарной медицины ИВМиБ ФГБОУ ВО Омский ГАУ.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства
(протокол № 2 от 23.01.2020).

Декан факультета ветеринарной медицины,
д-р ветеринар. наук, доцент

С.В. Чернигова

Министерство сельского хозяйства
Российской Федерации
Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Алтайский ГАУ)
(FSBEI HE Altai SAU)

пр. Красноармейский, 98, г. Барнаул, 656049
тел. (3852) 628-046, факс (3852) 628-396
www.asau.ru, e-mail: asau@asau.ru
ОКПО 00493184, ОГРН 1022200900479
ИНН 2221016531, КПП 222101001

11.02.2020 № 466-08

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе

С.И. Завалишин

«21» 01 2020 г.



СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований Коробейниковой Дарьи «Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов» раздельно и в сочетании используется в учебном процессе (при чтении лекций и проведении практических занятий) на кафедре морфологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет»

Рассмотрены на заседании кафедры морфологии, хирургии и акушерства 20.01.2020 г., протокол № 6.

Декан факультета ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
аграрный университет»,
зав. кафедрой морфологии, хирургии и акушерства,
доктор ветеринарных наук, доцент

Л.В. Медведева

Министерство сельского хозяйства
Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ
ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБОУ ВО СПбГАВМ)
ул. Черниговская, д. 5, Санкт-Петербург, 196084
Тел./факс (812) 388-36-31
E-mail: secretary@spbgavm.ru
www.spbgavm.ru
ОКПО 00493362, ОГРН 1027804902685
ИНН/КПП 7810232965/781001001

« УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и международным связям
ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургская
государственная академия
ветеринарной медицины»
Профессор Карпенко Д.Ю.



№ _____

на № _____ от _____

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований Коробейниковой Дарьи «Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов» отдельно и в сочетании используется в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторно-практических занятий со студентами 4-го и 5-го курсов факультета ветеринарной медицины очной и заочно-очной формы обучения на кафедре общей и частной хирургии и на кафедре акушерства и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины»

Материалы рассмотрены на расширенном заседании кафедры общей и частной хирургии и кафедры акушерства и оперативной хирургии

Протокол № 3 от 10 февраля 2020 г.

Зав. кафедрой общей и частной хирургии,
академик РАН, профессор

Стекольников А.А.

Зав. кафедрой акушерства и
оперативной хирургии,
член-корреспондент РАН, профессор

Племяшов К.В.

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)
РОССИЙСКОЕ ФЕДЕРАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО ХУЖАЖЛИГИ И МИНИСТЕРСТВО
КОСМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА И АЭРОКОСМИЧЕСКОГО Космоса
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Н.Э. Баумана институт Казань госуниверситет ветеринарии и зооветеринарии имени Н.Э. Баумана»
420029, Казань, Сибирский тракт, 35
Тел.: (8.843) 273-96-17, факс: (8.843) 273-97-14,
E-mail: info@kavm.ru, kavm@kavm.ru
ИНН КИ 1600007935/160001001
ОГРН ИИ 16034635427

Исх. № 133 от «13» 02 2020 г.
На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной работе ФГБОУ ВО
«Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»
профессор А. Волков

13.02.2020

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Результаты научных исследований Коробейниковой Дарьи «Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов» отдельно и в сочетании используется в учебном процессе (при чтении лекций и проведении практических занятий) на кафедре хирургии, акушерства и патологии мелких животных ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана».

Материалы рассмотрены на заседании кафедры
(протокол № 10 от 28.01.2020).

Зав. кафедрой
хирургии, акушерства и патологии
мелких животных,
к. вет. наук, доцент

И.Г. Галимзянов