

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ТЕЛЯТНИКОВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 619:616.71:597.118.636.7

**ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТОК
Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag
ЗА ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ У СОБАК**

16.00.05 – ветеринарна хірургія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Науковий консультант –
Борисевич Володимир Борисович,
доктор ветеринарних наук, професор

Одеса – 2016

З М І С Т

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
Розділ 1. Огляд літератури	16
1.1. Структурно-функціональні особливості кісткової тканини	16
1.2. Сучасні методи визначення фізичних характеристик кісткової тканини	28
1.3. Клініко-морфологічна характеристика переломів кісток у дрібних домашніх тварин	32
1.4. Методи остеосинтезу та стимуляції репаративного остеогенезу	39
1.5. Стан і перспективи застосування нанотехнологій у біології та ветеринарній медицині	50
Розділ 2. Вибір напрямів досліджень, матеріал та методи виконання роботи	62
Розділ 3. Поширеність та клініко-морфологічна характеристика переломів кісток периферичного скелета у собак	89
Розділ 4. Морфофізична характеристика променевої і великогомілкової кісток у собак	97
4.1. Анатоомо - топографічні та комп'ютерно-томографічні показники променевої та великогомілкової кісток	97
4.2. Гістологічні особливості діафіза променевої і великогомілкової кісток у собак	102
Розділ 5. Гістоморфологія травм променевої та великогомілкової кісток у собак	112
5.1. Гістоморфологічні зміни за діафізарних переломів	112
5.2. Гістоморфологічні зміни при забоях у ділянці діафіза	118
Розділ 6. Вивчення місцево-подразнюючого, шкірно-резорбтивного і алергізуючого впливу суміші наноаквахелатів металів на організм лабораторних тварин	121

Розділ 7. Вплив наноаквахелатів металів на гомеостазологічні показники у клінічно здорових собак	128
7.1. Фізичні показники трубчастих кісток	128
7.2. Стан морфологічних і біохімічних показників крові	130
7.3. Стан показників неспецифічної резистентності	133
7.4. Стан показників специфічного імунітету	136
7.5. Функціональний стан печінки і нирок	138
Розділ 8. Вплив наноаквахелатів на метаболічні фактори травматичної хвороби за модельних переломів кісток	142
Розділ 9. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів кісток у собак	146
9.1. Клініко-гематологічна характеристика консолідації закритих переломів кісток за перорального застосування наноаквахелатів металів ...	146
9.2. Клініко-біохімічна характеристика впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів металів за різних методів остеосинтезу	149
9.3. Способи застосування наноаквахелатів металів за лікування закритих переломів трубчастих кісток	152
Розділ 10. Вплив наноаквахелатів металів на щільність і мінеральну насиченість трубчастих кісток за переломів у собак	159
Розділ 11. Гістобіохімічне обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів трубчастих кісток у собак	162
11.1. Динаміка гістоморфологічних змін у випадку закритих переломів	162
11.2. Динаміка показників метаболізму сполучної тканини за відкритих переломів кісток	172
Розділ 12. Використання наноаквахелатів металів за остеомієліту різної етіології у собак	175
12.1. Бактеріологічні дослідження за відкритих переломів.....	175
12.2. Лікування постфрактурного гнійного остеомієліту	179
12.3. Особливості перебігу та лікування посттравматичного гнійного	

остеомієліту	183
Розділ 13. Аналіз та узагальнення результатів досліджень	190
Висновки	211
Пропозиції виробництву	217
Список використаних джерел	219
Додатки	283

Перелік умовних позначень

- АКТГ – адренотропний гормон
- АлАТ – аланінамінотрансфераза
- АсАТ – аспаратамінотрансфераза
- БАСК – бактерицидна активність сироватки крові
- ГА - гідроксиапатит
- ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза
- Г/л – 10^9
- ІЛ – інтерлейкін
- Кат – каталаза
- КМБ – кісткові морфо-генетичні білки
- КТ – комп'ютерна томографія
- КФ – кисла фосфатаза
- ЛФ – лужна фосфатаза
- ЛДГ – лактатдегідрогеназа
- МСМ – молекула середньої маси
- МДА – малоновий діальдегід
- ПТГ – паратиреоїдний гормон
- СТГ – соматотропний гормон
- СОД – супероксиддисмутаза
- Т/л – 10^{12}
- ФАФС – фосфоаденозінфосфосульфат
- ХЕ – холінестераза
- ЦНС – центральна нервова система
- Н/Haunsfield – одиниця Хаунсфілда

ВСТУП

Актуальність теми. Травматизм у дрібних домашніх тварин, особливо в умовах великих міст, досить поширений [26, 65, 229, 257]. У собак він складає близько 50% хірургічної патології [41, 263]. Серед різних видів механічних травм переломи кісток, переважно кінцівок зустрічаються приблизно в 45% випадків [4, 237], а їх лікування у собак у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями локомоторного апарату представляє надзвичайно складну проблему [235, 364].

За вивчення репаративного остеогенезу в зв'язку із травмами кісток та їх ускладненнями дослідники переважно звертали увагу на обґрунтування технічних прийомів і засобів оперативного лікування переломів кісток кінцівок, удосконалюючи кістковий, інтрамедулярний чи зовнішній черезкістковий остеосинтез [209, 245, 296, 297, 314, 393, 477]. У ряді досліджень [282, 284] обґрунтовано застосування різноманітних остеопластичних матеріалів для заміщення кісткових дефектів. Також запропоновані численні способи біологічного, фармакологічного і фізичного впливу на оптимізацію репаративного остеогенезу, зокрема термотерапія, електролікування, УВЧ–терапія, іонофорез, магнітотерапія, лазеротерапія, фактори медикаментозно-біологічного впливу: нуклеїнові кислоти, гормони, ферменти, простагландини, вітаміни, карбоксилін, метіонін, оротова кислота та ін. [24, 107, 113, 115, 138, 139, 226, 231, 264, 505].

В останній час завдяки теоретичному обґрунтуванню стали набувати практичного втілення в різних напрямках ветеринарної медицини нанотехнології, особливо вивчення їх лікувальних і репаративних властивостей [133, 222].

В сучасній науці і техніці поглиблено вивчаються і застосовуються різноманітні досягнення нанотехнологій. Більшість вчених [98, 108, 409] розуміють нанотехнологію як науку, що вивчає властивості частинок нанодіапазону 1–100 нм. Дослідники в галузі гуманної і ветеринарної

медицини [22, 97, 127, 142, 261] під терміном “нанотехнологія” розуміють галузь науки, яка досліджує властивості біофільних і біоцидних наночасток, переважно мінерального походження, та їх вплив на живі організми, починаючи від найпростіших (віруси і бактерії) і закінчуючи високоорганізованими організмами – рослинами і тваринами.

Поняття “нанотехнологія” походить від слова “нанометр”, або “мілімікрон” – це 1 мільярдна частина метра (10^{-9} м). За таких величин проявляються квантово-механічні властивості електронів і фотонів, а також взаємодія атомів усередині матерії. Структури нанометрового розміру можуть впливати на фундаментальні властивості матеріалів, не змінюючи при цьому їх хімічну структуру [10].

Згідно рекомендацій VII Міжнародної конференції з нанотехнології (м. Вісбаден, 2004) визначено наступні типи наноматеріалів: нанопористі структури, наночастинки, нанотрубки та нановолокна, нанодисперсії (колоїди), наноструктуровані поверхні та плівки, нанокристали і нанокластери.

Елементи нанотехнології у ветеринарній медицині формують новий напрям – нановетеринарію. Нановетеринарія – це стеження, виправлення, конструювання та контроль над біологічними системами тварин на молекулярному рівні за допомогою розроблених нанопристроїв і наноматеріалів, що дають змогу забезпечувати діагностику, лікування та профілактику різноманітних хвороб у тварин (В.Б. Борисевич та співав., 2008, 2009, 2010).

Важливість цього напрямку підтверджується рішенням Американського Національного інституту здоров'я включити наномедицину в п'ятірку найбільш пріоритетних галузей розвитку медицини майбутнього. За прогнозами американської асоціації *National Science Foundation* об'єм ринку товарів та послуг з використанням нанотехнологій у найближчі 10–15 років може становити 1 трлн. американських доларів. Світовий ринок

наноматеріалів і нанопристроїв буде збільшуватися в середньому на 28 % за рік [603].

Як вважають ряд вітчизняних фахівців [46, 52, 53, 114, 232] найбільш перспективним для використання в медицині і ветеринарії є металеві наночастки, дія яких ґрунтується на фізичних явищах. У першу чергу це відноситься до гідратованих наночасток металів, отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології [160], розробленої на основі нового фізичного явища в областях високих концентрацій енергій [158]. Хелатування наночастинки молекулами води дозволяє аквахелату легко проникати через мембрани клітин, а наночастинці легко «розкриватись», що створює умови для його високої активності [161]. До того ж, гідратовані наночастки металів, таких як Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, у вигляді колоїдних розчинів вже промислово виготовляються в Україні [159, 162].

Водночас ряд мікроелементів є структурними елементами неорганічної частини кісткового матрикса чи входять до складу активних центрів ферментів, що забезпечують метаболізм кісткової тканини та відповідно її репаративний потенціал [470, 572].

Отже, патогенетичне обґрунтування методів застосування наноаквахелатів металів для лікування переломів кісток та їх ускладнень у собак є актуальним для підвищення ефективності хірургічної допомоги у тварин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною наукової тематики кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету “Нанотехнології при ураженні кісток собак” (номер держреєстрації 0112U003034), яку дисертант виконував одноосібно.

Мета роботи – клініко-експериментально обґрунтувати методи застосування композитів наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag для лікування переломів кісток та їх ускладнень у собак.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі **задачі**:

- 1) провести аналіз поширеності переломів кісток та їх анатомо-топографічних особливостей у собак;
- 2) вивчити морфологічні особливості променевої і великогомілкової кісток у собак за анатомо-топографічними, комп'ютерно-томографічними та гістологічними критеріями;
- 3) дослідити гістоморфологічні зміни кісткової тканини за діафізарних травм кісток передпліччя і гомілки у собак;
- 4) провести доклінічні дослідження впливу суміші наноаквахелатів металів на організм лабораторних тварин;
- 5) вивчити особливості впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів металів на фізичні характеристики кісток передпліччя і гомілки, стан гематологічних показників та імунологічну реактивність у клінічно здорових собак;
- 6) визначити особливості системного впливу суміші наноаквахелатів металів за модельного перелому стегнової кістки у щурів на перебіг його зрощення;
- 7) дослідити вплив суміші наноаквахелатів металів на репаративний остеогенез та реакцію крові за закритих переломів кісток у собак залежно від різних методів остеосинтезу та способу їх застосування;
- 8) вивчити зміни мінеральної щільності трубчастих кісток у нормі та за переломів кісток у собак за перорального застосування суміші наноаквахелатів металів;
- 9) обґрунтувати гістобіохімічно застосування наноаквахелатів металів за закритих і відкритих переломів трубчастих кісток у собак;
- 10) клініко-експериментально обґрунтувати способи використання суміші наноаквахелатів металів за остеомієліту різного походження.

Об'єкт дослідження – переломи кісток кінцівок у собак та їх ускладнення.

Предмет дослідження – лікування переломів кісток та їх ускладнень із застосуванням суміші наноаквахелатів металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag.

Методи дослідження – клінічні, комп'ютерно-томографічні та рентгенологічні, морфометричні, трепанобіопсія, рентгеноденситометричні, гематологічні (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, загальний білок і його фракції, загальний кальцій, неорганічний фосфор, магній, глюкоза, лужна і кисла фосфатази, супероксиддисмутаза, каталаза, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лактатдегідрогеназа, холінестераза, α -амілаза, сечовина, креатинін, молекули середньої маси, малоновий діальдегід, лимонна, молочна і янтарна кислоти, глікопротеїни, глікозаміноглікани, сіалови кислоти), біохімічні кісткового регенерату (загальний кальцій і фосфор, колаген, неколагенові білки, лимонна кислота), імунологічні (фагоцитарне число і фагоцитарний індекс, Т-лімфоцити та їх субпопуляції, В-лімфоцити, лізоцим, бета-лізини, БАСК, імуноглобуліни), гістологічні та гістохімічні (фарбування гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, бромфеноловим синім, альциновим синім та проведення ПАС-реакції), бактеріологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у клініко-експериментальному обґрунтуванні різних способів застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag у лікуванні переломів кісток та їх ускладнень у собак.

За моніторингу хірургічної патології у собак в умовах мегаполісу встановлено клініко-морфологічні особливості переломів периферичного скелета, їх переважну локалізацію в ділянці діафізів кісток зейгоподія та частоту ускладнень відкритих фрактур хірургічною інфекцією. При цьому вперше описано гістологічні особливості діафіза кісток зейгоподія в нормі та патоморфологічну картину запально-регенеративного процесу за різних типів травм діафіза трубчастих кісток.

Компактна речовина променевої та великогомілкової кісток у ділянці діафіза характеризується дифузною-гомогенною структурою з нечітко впорядкованим розташуванням остеоцитів та густо пронизаною системою різних за розмірами судинних каналів. За їх переломів патоморфологічні

зміни відбуваються в послідовності: груба волокниста сполучна тканина → хрящова → кісткова, а при забоях суттєвими є набряки периостеоцитарні та у судинних каналах з мікророзривами кісткової тканини.

Вперше встановлені морфологічні та комп'ютерно-томографічні критерії променевої та великогомілкової кісток, на підставі яких доведено залежність міцності їх анатомічних ділянок не від розмірів структурних елементів, а від щільності кісткової тканини.

На підставі доклінічних досліджень встановлено відсутність у суміші наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) місцево-подразнювальної, шкірно-резорбтивної та алергізуючої дії і лише за її внутрішньошкірного введення проявляється слабка, але швидкоплинна подразнювальна дія.

Вперше встановлено, що за перорального застосування суміші наноаквахелатів металів у здорових собак підвищується щільність кісткової тканини, посилюється гемопоез, білоксинтезувальна функція печінки та неспецифічна імунологічна реактивність організму.

Доведено, що незалежно від методу фіксації кісткових уламків (консервативний чи різні методи остеосинтезу) пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів прискорює репаративний остеогенез і відповідно вірогідно скорочує терміни консолідації переломів у 1,2–1,3 рази, а за перорально-аплікаційного застосування наноаквахелатів металів – у 1,4 рази. При цьому прискорення зрощення переломів трубчастих кісток у собак відбувається уже на ранніх стадіях репаративного остеогенезу за рахунок урівноваження запальної реакції та оптимізації формування сполучнотканинного мозоля.

Рентгеноденситометрично доведено, що для запобігання або зниження вираженості посттравматичної гіпомінералізації трубчастих кісток за лікування переломів у собак доцільно використовувати суміш наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag.

Уперше у ветеринарній хірургії обгрунтовано застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за остеомієліту різної

етіології у собак як у складі затвердіваючої желатинової маси, що супроводжується пролонгуванням дії лікувальних компонентів і прискоренням видужування дослідних тварин на 11,1 %, так і промиванням остеомієлітної порожнини вищезазначеною сумішшю. Це супроводжується позитивною динамікою білкового обміну та маркерів кісткового метаболізму.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на підставі вивчення клініко-гематологічних, біохімічних та рентгенологічних змін за переломів кісток та остеомієліту різної етіології розроблено і рекомендовано до впровадження нові методи та способи їх лікування, які ґрунтуються на застосуванні наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag.

Завдяки вивченню морфо-фізичних характеристик кісток передпліччя й гомілки у собак запропоновано новий спосіб діагностики щільності трубчастих кісток собак за допомогою комп'ютерно-томографічних досліджень, який дозволяє контролювати щільність кісткової тканини з метою запобігання або зниження вираженості посттравматичної гіпомінералізації трубчастих кісток при лікуванні переломів у собак.

За результатами досліджень запропоновано й впроваджено в практику методичні рекомендації “Застосування наночастинок Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак”, затверджені Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 1 від 21 грудня 2012 р.). Матеріали роботи ввійшли до посібника “Наноматериали и нанотехнологии в ветеринарной практике” (м. Київ, 2012 р.). Також розроблені технічні умови: суміші наночасток металів “Остивет-І” для перорального застосування та “Остивет-ІІ” для зовнішнього застосування (за погодженням з Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок, м. Львів).

Одержані результати щодо лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак рекомендовані і впроваджені в практику ветеринарної

медицини у головних управліннях ветеринарної медицини Одеської та Миколаївської областей України.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі під час вивчення дисципліни “Загальна і спеціальна хірургія” і в наукових дослідженнях (Одеський державний аграрний університет, Білоцерківський національний аграрний університет, Національний університет біоресурсів і природокористування України, Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Сумський національний аграрний університет, Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно виконано, проаналізовано та узагальнено весь обсяг клініко-експериментальних досліджень. Комп’ютерно-томографічні і лабораторні дослідження проводили у комп’ютерно-томографічному відділенні та лабораторії діагностики військово-медичного клінічного центру південного регіону (м. Одеса), рентгеноденситометричні – у лабораторії зносостійкості та фізичних приладів Центральної заводської лабораторії ДП “Завод імені В.О. Малишева”, а гістологічні і гістохімічні дослідження – на кафедрі патологічної анатомії НУБіП України (професор, доктор вет. наук Борисевич Б.В.).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних наукових і науково-практичних конференціях: “Проблеми освіти, науки і впроваджень у ветеринарній медицині України та шляхи їх вирішення на сучасному етапі”, присвяченій 90-річчю факультету ветеринарної медицини НУБіП України (м. Київ, 2010 р.); “Сучасні проблеми та перспективи розвитку ветеринарної хірургії”, присвяченій 100-річчю від дня народження доктора вет. наук, професора А.Ф.Бурденюка (м. Біла Церква, 2010 р.); “Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини”, присвяченій 50-річчю з дня заснування Інституту біології тварин НААН України та 110-й

річниці з дня народження його засновника, професора С.З. Гжицького (м. Львів, 2010 р.); “Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування” (м. Львів, 2011 р.); “Теоретичні та практичні підходи до вирішення проблем ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва” (м. Київ, 2012 р.); “Сучасні екологічні аспекти ветеринарної медицини”, присвяченій 25-й річниці створення факультету ветеринарної медицини (м. Житомир, 2012 р.); “Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии”, посвящённой 100-летию СГАУ им. Н.И. Вавилова (Россия, г. Саратов, 2013 г.); “Актуальні проблеми сучасної ветеринарної медицини”, з нагоди 75-річчя факультету ветеринарної медицини (м. Одеса, 2013 р.); “Інноваційне забезпечення діагностики, лікування та профілактики неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 2014 р.); “Актуальные вопросы ветеринарной медицины, ветеринарной фармации, ветеринарной санитарии и зоотехнии”, посвящённой 90-летию образования УО “Витебская ордена “Знак почёта” государственная академия ветеринарной медицины” (Беларусь, г. Витебск, 2014 г.); “Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування”, присвяченої 40-річчю ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок (м. Львів, 2015 р.); на щорічних наукових конференціях професорсько-викладацького складу, наукових співробітників та аспірантів факультету ветеринарної медицини Одеського ДАУ за підсумками науково-дослідної роботи (2010–2016 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць (у тому числі 22 одноосібні), 24 з яких вийшли у фахових виданнях: журналі “Біологія тварин” (2), Збірнику наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії (1), Науковому віснику ветеринарної медицини (м. Біла Церква) (4), Науковому віснику Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького (1), Науковому віснику Національного університету біоресурсів і природокористування України (1), Науковому віснику Луганського національного аграрного університету (1), Міжвідомчому

тематичному науковому збірнику Національного наукового центру “Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини” (1), Науково-технічному бюлетені Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок (1), Віснику Житомирського національного агроекологічного університету (1), Віснику Полтавської державної аграрної академії (1), Збірнику наукових праць Одеського державного аграрного університету “Аграрний вісник Причорномор’я” (2), Наукових працях Південного філіалу Національного університету біоресурсів і природокористування України “Кримський агротехнологічний університет” (3), Віснику Сумського національного аграрного університету (1), Журналі “Тваринництво України” (1). Окрім того, матеріали висвітлені у “Веснике Воронежского государственного университета” (Російська Федерація) (1), “Ученых записках УО ВГАВМ” (Республіка Білорусь) (1); методичних рекомендаціях (1); 2 технічних умовах. Дисертант є співавтором навчального посібника “Наноматериалы и нанотехнологии в ветеринарной практике” (Київ, 2012. – 512 с.).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Структурно-функціональні особливості кісткової тканини

Кісткова тканина є різновидністю сполучної тканини, яка зазнає мінералізації і формує головну опору – кістяк [86, 165]. Останній виконує не тільки опорну функцію, але й відіграє важливу роль у підтриманні мінерального обміну, в першу чергу як депо мінеральних сполук. Кістяк також є вмістилищем кісткового мозку і певним чином впливає на його активність [68, 440, 517].

Кісткова тканина складається з основної міжклітинної речовини або матрикса і кісткових клітин, які продукують або ремоделюють кісткову тканину. Більшу частину матрикса складають специфічні колагенові волокна, здатні приєднувати кристали мінералів у вигляді гідроксиапатиту. Колагенові волокна оточені основною речовиною, сформованою протеогліканами (глікозаміногліканами або мукополісахаридами), глікопротеїдами тощо [420].

Розрізняють грубоволокнисту і пластинчасту кісткову тканину. В грубоволокнистій кістковій тканині колагенові пучки розташовані неупорядковано в різних напрямках. У пластинчастій, колагенові волокна лежать строго впорядковано, паралельно одне до одного, формуючи пластинчасту кістку [537].

Морфологічно основними різновидами кісток є трубчасті (довгі і короткі) і пластинчасті кістки. Останні також поділяються на плоскі (ребра), довгі (лопатка), короткі (кістки зап'ястка і заплесни) [144, 286].

У довгих трубчастих кістках розрізняють компакту (Cortex) і губчасту (Spongia) речовину. Перша, створює стінки кісткової трубки, а друга формує вміст останньої. В трубчастих кістках розрізняють три основні частини – епіфіз, метафіз і діафіз. У відповідності до цього диференціюють і такі види переломів як епіфізарні, метафізарні і діафізарні [230, 244, 433]. Губчаста кісткова речовина формує опору для кісткового мозку і внутрішньокісткових кровоносних судин.

Розрізняють два основних види розвитку кістки – прямий і непрямий остеогенез. У першому випадку м'яка сполучна тканина перетворюється на кісткову. В другому, таке перетворення здійснюється через стадію хондрогенезу (хрящову стадію) [208].

Кісткову тканину створюють спеціалізовані кісткові клітини – остеобласти, остецити і остеокласти. Остеобласти – попередники остеоцитів, вони здатні формувати незрілу остеобластичну кісткову речовину [413, 547].

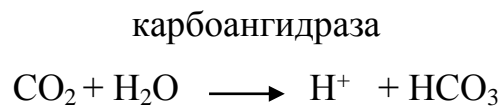
Остеобласти синтезують органічну речовину кістки, так званий остеїд. Останній містить колаген та неколагенові білки, які, головним чином, представлені остеонектином, остеокальцином, фібронектином, морфогенетичними білками, а також протеогліканами і глікопротеїдами, зокрема сіалопротеїдом. Остеобласти приймають активну участь у звапненні органічної основи кістки. В їх мітохондріях відбувається утворення фосфорнокислого кальцію $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, який зумовлює мінералізацію остеїда [490].

Остеоцити складають близько 1% маси кісткової тканини. Вони розташовуються в остеоцитарних лакунах з невеликою кількістю остеобластів і остеокластів [544], мають численні виростки цитоплазми всередину каналців, які пронизують кістку, роблячи її дуже метаболічно активною тканиною. Сукупність остеоцитарних порожнин в анастомозуючих між собою кісткових каналцях формує лакунарно-каналцеву систему. Остання заповнена рідиною, циркуляція якої сприяє перебігу мінерального обміну, зокрема тут міститься кальцій у високій концентрації [451].

Остеоцити забезпечують стабільність структури кісткової тканини, сприяють синтезу і оновленню кісткового матриксу (продукують колагенові і неколагенові макромолекули), приймають участь у створенні і резорбції без допомоги остеокластів (тобто відбувається периостеоцитарний остеоліз) кісткової тканини, в підтриманні мінерального гомеостазу. При загибелі остеоцитів, оточуючий їх матрикс, зазнає дезорганізації [453].

Остеокласти – це багатоядерні клітини кістковомозкового походження, основна роль яких полягає в резорбції кісткової тканини, що відіграє важливу роль у процесах гістогенезу, росту, перебудови і регенерації кістки [450].

В остеокластах [426] утворюються іони H^+ , які виділяються в замкнутий простір між клітиною і прилеглою кісткою, створюючи локально кисле середовище. Останнє сприяє розсмоктуванню солей кальцію. Мітохондрії остеокластів продукують карбону IV оксид, який надходить в гіялоплазму клітини, де під дією фермента карбоангідрази перетворюється у карбонатну кислоту з вивільненням іонів гідрогену:



Міжклітинна речовина кісткової тканини включає колагенові (осеїнові) волокна і аморфну основну речовину (осеомукоїд) [397]. Остання складається з вуглеводно-білкових комплексів і мінеральних сполук, формуючи кістковий матрикс. За хімічним складом у міжклітинній речовині кісткової тканини розрізняють, тісно пов'язані між собою, дві фракції: органічну (30%) і неорганічну (70%) [452].

Органічна фракція складається з колагенових білків, які формують колагенові волокна, та з інших органічних сполук, що складають основну речовину (осеомукоїд), зокрема це неколагенові білки (остеокальцин, морфогенетичні білки, фібронектин), протеоглікани (гіялуронат, хондроїтинсульфат, кератансульфат), глікопротеїди (остеонектин, сіалопротеїн) і ліпіди (тригліцериди, холестерол) [5, 473].

Неорганічна фракція, головним чином, містить солі кальцію (кальцію фосфат, кальцію гідрокарбонат, кальцій фтористий, кальцію цитрат), солі магнію і стронцію. Крім того, до складу неорганічної фракції входить вода, структурована протеогліканами, іони цинку, магнію, купруму, феруму, берилію, алюмінію та ін. (всього близько 30 мікроелементів) [385, 386].

Більша частина кальцію в кістці представлена кристалами кальцію фосфату у вигляді гідроксиапатиту [183]. Хімічною формулою останнього є

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, яка також може бути представлена у вигляді: $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Частина іонів Ca^{++} і PO_4^- в міжклітинній речовині знаходиться у вигляді аморфного кальцій - фосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, який у процесі мінералізації може перетворюватися в кристали гідроксиапатиту [367].

Кристали гідроксиапатиту мають форму плоских гексагональних пластинок товщиною 3–5 нм, шириною 20–40 нм і довжиною 40–50 нм. Площа поверхні 1 г гідроксиапатиту дорівнює 120–130 м². Кристалічна решітка утворюється іонами кальцію, розташованими гексагонально. Так само розміщені іони фосфору, а десята частина атомів цих кристалів знаходиться на поверхні останніх, у зв'язку з чим можливий дуже швидкий кальцієвий обмін у кістковій тканині. Методом введення радіоактивної мітки P^{32} доведено, що за 50 днів відбувається оновлення 30 % фосфатів кісткової тканини [400, 401].

Кристали гідроксиапатиту розташовуються або на поверхні колагенових волокон, або в самих колагенових волокнах на віддалі 60–70 нм один від одного. Вони з'єднуються з молекулами колагену за допомогою специфічного білка – остеонектину [77, 420].

Загальний об'єм води у зрілої кістки зазвичай знаходиться у межах 10 % [555]. У залежності від структури позаклітинної речовини, від ступеня впорядкованості колагенових волокон і мінералізації кісткового матриксу розрізняють такі види кісткової тканини: остеоїд (немінералізована кісткова тканина), грубоволокниста (ретикулофіброзна, первинна) кістка та пластинчаста (вторинна). Остання має трубчасту будову, її трубки (остеони) щільно прилягають одна до одної, а всередині них розташовується кровоносний капіляр. Власне остеони складаються з концентрично розташованих кісткових пластинок [219, 411].

У пластинчастій кістці розрізняють структурно-функціональні одиниці двох видів: остеон і трабекулярний пакет. Перший, є структурною і функціональною одиницею кісткової тканини компактної (кортикальної)

речовини діяфіза трубчастих кісток. У центрі остеона розташовується центральний судинний канал – гаверсовий канал. Трабекулярний пакет – структурна і функціональна одиниця губчастої кісткової речовини. Він складається з паралельно розташованих кісткових пластинок, між якими залягають остецити. Трабекулярні пакети мають товщину близько 50 мкм і довжину близько 1 мм та відмежовані один від одного спайною (цементуючою) лінією. З'єднуючись один з одним, трабекулярні пакети утворюють трабекули (балки) у вигляді дуг і арок, які анастомозують між собою. Трабекули утворюють тримірну сітку губчастої речовини кістки [68].

Для забезпечення функціонування кісткової тканини необхідний високий рівень її кровопостачання. Для кістки характерною є густа сітка кровоносних судин внутрішнього (остеогенного) шару окістя. Від цієї сітки беруть початок артеріальні судини, які проникають у живильні отвори і далі через проникаючі канали (канали Фолькмана) проходять у судинні порожнини губчастої речовини кістки або сполучаються з каналами остеонів компактної речовини та досягають кістковомозкової порожнини.

Від позаорганних судин, розташованих поблизу кістки, відходять гілочки, які живлять різні частини кістки: епіфізарні, апофізарні, метафізарні, діяфізарні (головні і додаткові). Також розрізняють кортикальні судини, які проникають з окістя безпосередньо в компактну речовину діяфізу крізь фолькмановські канали. Внутрішньоорганні судини поділяються на судини: епіфізів, апофізів, метафізів і діяфізів, серед яких у свою чергу розрізняють судини компактної речовини і кісткового мозку. В повністю сформованому організмі внутрішньоорганні кісткові судини формують єдину суцільну кровоносну систему [415].

Розташування внутрішньоорганних судин зумовлене особливостями загальної архітекtonіки кістки. Густа сітка анастомозуючих судин окістя формує зовнішнє судинне плетево кістки. Судини компактного шару і губчастої речовини кістки створюють внутрішню сітку кісткових судин.

Кровообіг кожної ділянки кістки відбувається з декількох джерел, які утворюють багаточисленні анастомози [384].

Водночас опуклі суглобові поверхні кісток характеризуються радіальним типом кровообігу з численними поперечними дугоподібними анастомозами. Ділянки кістки, які зазнають посиленого функціонального напруження (наприклад, кісткові горби) мають спеціальні джерела живлення [196].

Зв'язки внутрішньокісткових судин поділяються на такі групи анастомозів: діаепіфізарні, метаепіфізарні, діаметафізарні, діаапофізарні, діапериостальні, між головними і додатковими діафізарними артеріями та між проксимальними і дистальними внутрішньокістковими артеріями [443]. Характерним для кістки є те, що внутрішньокісткові артерії складають єдину систему і не є “замкнутими” і не є “кінцевими” [451]. Всі зміни в кістках зумовлені двома протилежними процесами – руйнуванням і новоутворенням кісткової тканини, з якими тісно пов'язана динаміка кровообігу [33, 217, 478].

Іннервація кісткової тканини забезпечується нервовим сплетінням окістя. Частина його волокон проникає через живильні канали разом з кровоносними судинами, а далі в канали остеонів і проходить у кістково-мозкову порожнину, іннервуючи кістковий мозок [420, 472].

Функціонування кісткової тканини багато в чому залежить від гормонального контролю і надходження остеотропних вітамінів. Так, соматотропний гормон гіпофізу (СТГ, гормон росту) – анаболічний гормон, який стимулює ріст усіх тканин, безпосередньо діє на остеобласти в період остеогістогенезу. Він індукує утворення кістки на місці хряща і ріст трубчастих кісток у довжину, розмноження хондроцитів зони росту епіфізарного хряща, а також енхондральний остеогістогенез [253]. СТГ виявляє свій вплив через соматомедіни – інсуліноподібні фактори росту (IGF-I, IGF-II) [416].

Адренкортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін) діє протилежно щодо СТГ. Контролюючи рівень гормонів кори наднирників (глюкокортикоїди: кортизол, кортизон, кортикостерон, прогестерону, андрогенів та естрогенів; він зменшує інтенсивність запалення і синтез білків за одночасної стимуляції еритроцитопоезу в кістковому мозку і виведення з організму кальцію. Також цей гормон сприяє підвищенню синтезу і секреції мінералокортикоїдів (дезоксикортикостерон, альдостерон) [186, 203, 480, 483, 536, 540].

Тиреоїдні гормони – трийодтиронін (T_3) і тироксин (T_4) – йодовмістимі гормони щитоподібної залози, які посилюють обмінні процеси в клітинах, синтез білків і споживання кисню, стимулюють проліферацію хондроцитів епіфізарного хряща, остеогістогенез, мінералізацію і васкуляризацію кісткової тканини [87, 288, 352].

Іншими представниками гормонів щитоподібної залози є кальцитонін і катакальцин. Кальцитонін стимулює проліферацію остеобластів та їх функціональну активність, остеогенез і мінералізацію кістки. Поряд з цим він викликає зменшення кількості остеокластів, знижує їх активність і резорбцію кістки, гальмує процеси демінералізації (знижує рівень Ca^{++} в крові), відшаровує остеокласти від поверхні кісткової тканини. [514, 532, 535]. Фізіологічна роль катакальцину недостатньо вивчена, але відомо що цей пептид представляє С-кінцеву частину попередника кальцитоніну. Катакальцин діє так само як і кальцитонін [380].

Основним місцем дії паратгормону (паратиреокрин, паратирин, паратиреоїдний гормон, ПТГ) є кісткова тканина. Цей гормон прищитоподібних залоз діє на остеобласти, остецити і остеокласти. Вплив ПТГ на остеобласти є складним, він гальмує синтез РНК, колагену і протеогліканів, тим самим попереджаючи утворення кісткової тканини. Паратгормон посилює метаболічну активність остеоцитів у напрямку остеоцитарного остеолізу, що призводить до розширення порожнин лакун (остеопластів). Його вплив зумовлює збільшення кількості остеокластів,

злиття моноклеарних попередників (моноцитів), посилення синтезу і секреції протеолітичних ферментів остеокластами з резорбцією ними кісткового матриксу та його демінералізацію, що супроводжується збільшенням вмісту в крові кальцію [123, 189, 276].

Необхідно також звернути увагу на роль статевих гормонів у регуляції кісткової тканини. Так, відомо [95, 103, 122], що на остеобластах знаходяться рецептори до естрогенів, які в свою чергу інгібують продукцію інтерлейкінів-1 (ІЛ-1) периферичними моноцитами, одночасно стимулюючи продукцію остеобластами інсуліноподібних факторів [187, 468, 475]. Крім цього, вони прямо впливають на абсорбцію кальцію та підвищують активність ниркової 1α -гідроксилази, яка бере участь в утворенні 1,25-дигідроксихолекальциферолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [252, 396, 482]. Інші жіночі статеві гормони – прогестагени, потенціюють дію естрогенів на скелет. Їх підсилюючий ефект пов'язаний з анаболічною дією [525, 538]. Виражений анаболічний ефект на кісткову тканину здійснюють чоловічі статеві гормони – андрогени [533, 589, 598].

Також, на кісткову тканину впливає інша група системних гормонів – глюкокортикоїдів. Надмірна їх продукція призводить до пригнічення процесів остеобластогенезу в кістковому мозку, до посилення апоптозу остеобластів та остеоцитів, що зумовлює зниження швидкості формування кісткової тканини [205, 428]. Схема гормонального впливу на кісткову тканину зображена на рисунку 1.1.

Серед вітамінів і вітаміноподібних біологічно активних речовин найбільший вплив на метаболізм кісткової тканини чинять жиророзчинні вітаміни, зокрема, вітамін А впливає на зону проліферації епіфізарного хряща і підтримує ріст кістки. Однак його надлишок (гіпервітаміноз) призводить до збільшення кількості остеокластів, вивільнення ними лізосомальних гідролітичних ферментів з наступною резорбцією кістки.

При цьому також відмічається уповільнення її росту в довжину за рахунок руйнування епіфізарного хряща. Дефіцит ретинолу зменшує синтез

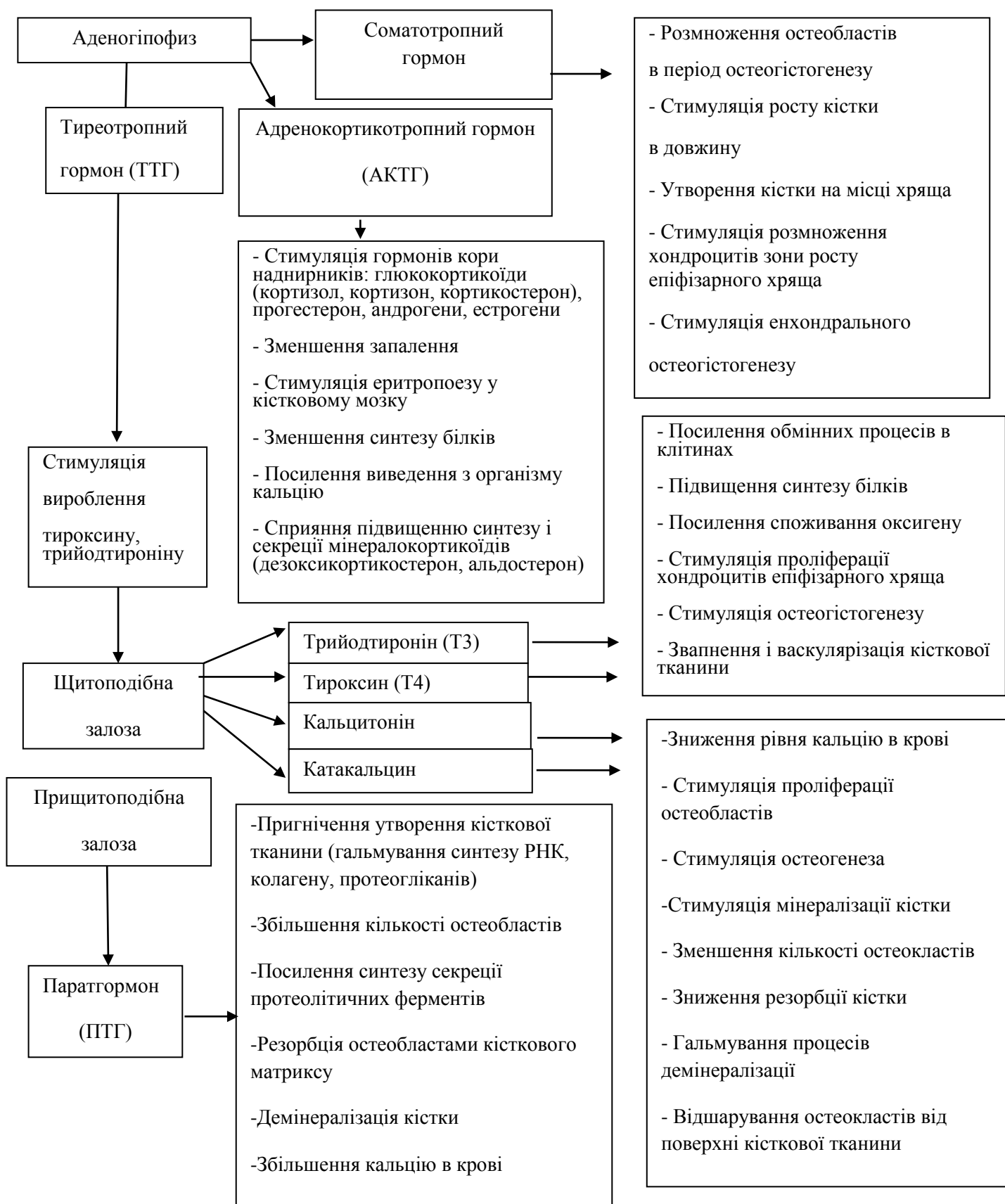


Рис. 1.1. Схема гормонального впливу на кісткову тканину

тироксину і глікозаміногліканів, які відіграють істотну роль у мінералізації кісток. Також розвивається нестача фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС). Причиною цього служить збільшення розпаду ФАФС під дією лізосомальних сульфатаз, які пригнічуються ретиноїдами. ФАФС необхідний для синтезу хондроїтинсульфатів кісткової та інших видів сполучної тканини [124, 125, 268].

Надзвичайно інтенсивно діє на кісткову тканину вітамін D, біологічно активною формою якого є кальцитріол – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Він бере участь у регуляції мінерального та енергетичного обмінів, впливає на використання кальцію і фосфору [23, 30, 204]. Кальцитріол утворюється в нирках з малоактивної форми вітаміну D, яка надходить в організм з кормом або із шкіри, в якій він синтезується під дією ультрафіолетових променів. Продукція кальцитріолу в нирках у свою чергу залежить від рівня в крові ПТГ, який посилює цей процес [118, 323, 514]. Кальцитріол впливає на синтез остеобластами неколагенового білка остеокальцину, стимулює всмоктування кальцію і фосфору в кишечнику, викликає збільшення кількості остеокластів, стимулює злиття мононуклеарних фагоцитів, активує функцію остеокластів, сприяє резорбції кісткової тканини. За нестачі вітаміну D виникає остеоцитарний остеоліз, пригнічується мінералізація кістки з явищами її розм'якшення (остеомаліяція) і деформації [392, 564].

Вітамін C (аскорбінова кислота) впливає на метаболічну активність остеобластів, стимулюючи синтез проколагену і колагену, приймає участь у катаболізмі міжклітинної речовини хрящів і кісткової тканини. Дефіцит вітаміну C призводить до зменшення кількості остеобластів, альтерації остеоїду (він стає волокнистим) та до гальмування мінералізації і осифікації [188, 305].

Метаболізм кісткової тканини регулюють також місцеві фактори – біологічно активні речовини чи аутокринні регулятори. Так, трансформуючий фактор росту β (ТФР β), який синтезують остеокласти, зумовлює диферен-

ціацію остеогенних клітин – попередників остеобластів, активує фібробласти, стимулює ангиогенез і синтез колагенової матриці [66, 303].

Поряд з цим кісткові морфо-генетичні білки (КМБ) стимулюють синтез і секрецію остеобластами макромолекул кісткового матриксу. Один із них, зокрема остеогенин, є індуктором остеогенезу. КМБ індукують енхондральний остеогенез і сприяють диференціації остеобластів [469, 571].

Багатогранною щодо кісткової резорбції є роль низки цитокінів, які не тільки зумовлюють цей процес у ранній посттравматичний період, а й забезпечують процеси ремоделювання (оновлення) кістки [523]. Зокрема, γ -ІФН – глікопротеїн, який синтезується клітинами ЕК (природними кілерами) і активованими Т-лімфоцитами, пригнічує активність остеокластів і резорбцію кістки [31, 401]. Навпаки, ІЛ-1 – цитокін, який посилює резорбцію кісткової тканини, сприяє виділенню кальцію з кісткового матриксу і катаболізму білків. Подібною дією володіють фактор некрозу пухлин, ІЛ-3 та ІЛ-6 [379, 492, 494, 524, 597].

Фактор активації остеокластів – лімфокін, який синтезується лімфоцитами, стимулює діяльність остеокластів і резорбцію кістки та пригнічує синтез остеобластами компонентів кісткового матриксу [315, 422]. Поряд з цим лімфотоксин, що продукується зміненими плазматичними (мієломними) клітинами кісткового мозку, стимулює остеокласти, внаслідок чого відбувається вогнищева резорбція кісткової тканини. Тобто наявність мієлопросторових хвороб (мієломна хвороба або плазмоцитома) може зумовлювати процеси її дисрегенерації [411, 405, 439].

Істотною у функціонуванні кісткової тканини може бути і роль низки фізико-хімічних факторів [141, 169, 515]. Так, неорганічний фосфат інгібує спонтанне осадження солей кальцію, впливаючи у такий спосіб на процеси мінералізації кістки. За високого pO_2 остеогенні клітини-попередники диференціюються в остеобласти, а за низького pO_2 – в хондробласти [545, 583].

На кісткову тканину також активно впливають різні фізичні фактори. Зокрема, іммобілізація протягом більш-менш тривалого часу супроводжується активацією остеокластів, що призводить до резорбції кісткової тканини [137, 574]. Стан невагомості також супроводжується активацією остеокластів і виведенням солей із кісткової тканини [210], а механічний тиск зумовлює активацію остеокластів і сприяє резорбції кісткової тканини [190, 395]. Найпростішим підтвердженням цього є резорбція кісткових альвеол за прорізування постійних зубів [360].

Процесу кісткової резорбції та вивільненню Ca^{2+} та HPO_4^{2-} сприяє гідролітичний лізосомальний ензим – катепсин К, який продукується остеобластами і руйнує компоненти кісткового мінералу та кісткового матриксу [527].

За дії на кістку деформуючих сил у кісткових пластинках виникає п'єзоелектричний ефект, який впливає на функціональну активність остеобластів і остеокластів [407, 553]. Під впливом вектора згинання на кістковій пластинці виникає різниця електроденціалів між опуклою (заряджається позитивно) і увігнутою (заряджається негативно) сторонами. На позитивно зарядженій стороні активуються остеокласти і відбувається резорбція кісткової тканини, а на стороні негативного заряду – остеобласти, і відбувається новоутворення кісткової тканини [2, 3, 224].

Отже, складність будови кісткової тканини створює певні труднощі у вивченні патологічних змін та перебігу відновлення різних ділянок кісткової тканини після її пошкоджень. У зв'язку з цим вивчення особливостей гістологічної будови певних ділянок кісток в нормі та під час кісткової травми є необхідною передумовою моніторингу їх реконструкції. При цьому також необхідно враховувати багатофакторний вплив на метаболізм кісткової тканини різноманітних факторів зовнішнього середовища, змін гормонального стану тваринного організму, умов утримання та годівлі. Складність управління процесами декальцифікації та кальцифікації, резорбції і регенерації кісткової тканини зумовлює удосконалення існуючих і пошук

нових засобів і методів оптимізації фізіологічного та репаративного остеогенезу.

1.2. Сучасні методи визначення фізичних характеристик кісткової тканини

В практиці стан кісток визначають за низкою клінічних ознак (огляд, пальпація тощо), які здебільшого є суб'єктивними методами. Завдяки прогресу науки і техніки створилися умови для збільшення об'єктивних методів їх досліджень. Традиційним і перевіреним часом методом визначення стану кісток є рентгенологічне дослідження. До переліку цих досліджень відносять радіографічні і рентгеноскопічні, без та з використанням рентгенконтрастних речовин (ангіографія, лімфографія, артрографія, фістулографія, синусографія та ін.).

Однак традиційна рентгенографія не дозволяє зазирнути всередину кістки, її зображення можна бачити тільки у двомірному просторі. За візуального аналізу рентгенограм ступінь змін мінеральної насиченості кісток встановлюється лише за вираженого стану остеосклерозу або остеопорозу. Зокрема, рентгенологи вважають [273], що визначення ступеня остеопорозу, який супроводжується гіпомінералізацією, можливе лише за зменшення мінеральної насиченості кісток на 25–30 %. Крім того, в оцінці рентгенограм певну роль відіграють і кваліфікація дослідника та суб'єктивне сприйняття тіньової картини [274]. Тобто візуальна оцінка рентгенівських знімків не дозволяє виявити коливання мінеральної насиченості кістяка в межах норми і встановити як вона варіює під впливом самих різноманітних факторів (фізичне навантаження, вплив раціону, хворобливих чинників тощо).

Перші спроби прижиттєвого кількісного визначення вмісту кальцію за інтенсивністю тінні рентгенівського зображення досліджуваного об'єкта були виконані у 20-х роках ХХ століття (М. de Abreu, 1921; J. Schick, 1926; P. Stumpf, 1927) [цит. за 374]. Оптична щільність ділянок затемнення

визначалася шляхом співставлення досліджуваного об'єкту і металічного градуйованого еталона, відображених на одній рентгенограмі. Однак оцінка результатів залишалася візуальною. Отримані за допомогою цього способу дані свідчили про щільність досліджуваного об'єкту, тому М. de Abreu (1921) назвав його денситометрією (densus – лат. “щільний”).

Поява приладів з електричною реєстрацією оптичної щільності затемнень на рентгенограмі дозволило з більшою точністю реєструвати навіть незначні їх зміни [273, 274, 551, 576]. При цьому, виконуючи рентгенівський знімок поруч з досліджуваною частиною кістяку на касеті розміщують градуйований еталон щільності. У результаті цього на рентгенограмі поруч із зображенням кісток присутнє зображення еталона. Після фотообробки рентгенівської плівки за допомогою фотометра або денситометра визначається оптична щільність досліджуваної ділянки кістки і співставляється з аналогічною щільністю зображення градуйованого еталона, який відображає щільність досліджуваного об'єкта в мг/мм^2 . Відношення отриманої щільності до товщини кістки дозволяє судити про щільність кістки і відповідно про ступінь насиченості її мінеральними солями в мг/мм^3 .

Проте відсутність стандартизованого методу денситометрії зумовлене використанням різних матеріалів для виготовлення еталону і його форм та апаратури для визначення щільності.

Погляди авторів щодо вибору матеріалу, з якого можна виготовити еталон, розійшлися за двома напрямками. Ряд дослідників [225, 321] вважають, що речовина з якої зроблений еталон, не повинна за своїм хімічним складом відрізнятися від натуральної кістки, обґрунтовуючи цим необхідність застосування кісткових еталонів. Інші автори [363, 509] критерієм вибору матеріалу вважають лише його щільність, яка повинна бути близькою до щільності кістки. Таким може бути алюміній (щільність $2,65 \text{ мг/мм}^3$), оскільки результати денситометричного дослідження кісток з алюмінієвим еталоном були перевірені в експерименті зі спалюванням

кісткових зразків у муфельній печі. При цьому отримані дані щодо мінеральної насиченості за вмістом попелу в кістковій речовині виявилися однаковими з результатами денситометрії [11]. В подальшому було проведено удосконалення кісткового клина-еталона [156], зробленого у вигляді 8 сходинок різної товщини, кожна з яких відповідала певній щільності.

У ветеринарній медицині визначення мінеральної насиченості кістяка у великої рогатої худоби модифікував та застосував на практиці (метод трепанобіопсії) відомий терапевт В.Г. Шарабрін [374].

Окремо розглядається питання про величину площі виміру. При цьому одні автори [102, 359] вважають, що для реєстрації змін у мінеральній насиченості кісток достатнім є поле в 1 мм^2 , інші [379, 581] – вважають, що точність результатів залежить від кількості обстежених полів мінімального розміру, а треті [291] – схиляються до того, що результати можуть бути достовірними лише за наявності апертури не менше 3 мм у діаметрі. Сучасні дослідники за проведення рентгеноденсиметричного визначення мінеральної насиченості елементів кістяка користуються розміром “вікна” в межах $1 - 3 \text{ мм}^2$ [68, 384].

В останній час певного поширення набула ультразвукова остеометрія – встановлення ступеня мінералізації кісткової тканини за швидкістю поширення в ній ультразвуку [289, 290, 292]. Ця методика ґрунтується на вимірюванні швидкості звуку, що проходить по кістці. За нормальної щільності кістки ультразвук повністю відбивається кісткою. За зниження кортикальної щільності (наприклад, ознака остеопорозу) відзначається часткове проникнення ультразвукової хвилі в кісткову тканину і її ослаблене відображення. Останнім часом ультразвукова остеометрія інтенсивно впроваджується зарубіжними авторами завдяки точності отриманих результатів та їх високій кореляції до денситометрії [410, 455].

Структурні показники кісткової тканини за різних системних патологічних станів досить важливі в лікувальній практиці [138, 141, 186, 219, 288], а також можуть бути використані в судово-медичній галузі [249].

У ветеринарній медицині зміни у кістковій тканині вивчались різними біохімічними методами, в основному в зв'язку з переломами кісток у собак [111, 153, 185]. Сучасні біохімічні методи ґрунтуються на визначенні маркерів метаболізму кісткової тканини: кісткова лужна та кисла фосфатази (КФ), остеокальцин, оксипролін, піридинолін, дезоксипіридинолін та ін. [75, 152, 391].

В той же час у продуктивних тварин з успіхом був застосований прямий метод визначення щільності кісткової тканини шляхом трепанобіопсії. Кістковий зразок зважується, штангенциркулем вимірюється його діаметр та довжина і вираховується об'єм, далі – щільність зразка [36, 38, 39]. Цей метод, не зважаючи на його інвазивність, заслуговує на особливу увагу, оскільки його слід вважати найбільш точним [40].

Удосконалення вищезгаданих методів визначення стану кісткової тканини не припиняється. Ці методи поширюються на тварин різних видів для досягнення при цьому різноманітних цілей [37, 42, 242]. Перспективним для визначення стану кісткової тканини також може бути застосування методу комп'ютерної томографії (КТ), який дозволяє вимірювати рентгенографічну щільність кісткової тканини у так званих одиницях Хаунсфільда (Н/Хаunсfield). Цей показник, залежно від щільності кісток, знаходиться у межах +200 – +2000 Од. Н [325-327].

Отже, різні захворювання, які призводять до порушення обміну речовин (незбалансоване годування, похилий вік, остеопороз і ін.), можуть сприяти змінам мінеральної щільності кісткового матриксу. Їх діагностика, головним чином, ґрунтується на методах рентгенівської денситометрії. Поряд з цим останнім часом збільшуються обсяги використання комп'ютерно-томографічних досліджень у тварин. Поряд з еталонною денситометрією вони з успіхом можуть використовуватися для визначення

мінеральної насиченості кісткової тканини. В зв'язку з цим визначення комп'ютерно-томографічної щільності за різних патологічних станів кісток неможливе без вивчення її показників у нормі. Подальші дослідження також повинні бути спрямовані на встановлення діагностичних критеріїв комп'ютерно-томографічних змін за кісткової патології у тварин.

1.3. Клініко-морфологічна характеристика переломів кісток у дрібних домашніх тварин

У клінічній практиці найбільш часто зустрічаються травматичні переломи. Характер перелому в істотній мірі залежить від напрямку дії зовнішньої механічної сили травмуючого фактора. Крім випадкових, суто травматичних, переломів можуть зустрічатися так звані патологічні переломи. Останні зумовлюються остеопорозом, остеомаліцією, остеомієлітом, пухлинами тощо. Зменшення міцності кісток у ряді випадків може бути пов'язане з атрофічними змінами кісткової тканини внаслідок порушення нервової трофіки (парези і паралічі нервів, невректомія тощо). Також зниження міцності кісток спостерігається за невдало виконаного остеосинтезу в зв'язку з виникненням оститу [404].

Відкриті переломи відрізняються від закритих порушенням цілостності оточуючих м'яких тканин і утворенням рани. Відкриті переломи зустрічаються рідше, ніж закриті [466]. Закриті переломи можуть бути повними і неповними. За неповних переломів цілістність усієї кістки не порушується. До їх числа належать відриви кісткових горбків та виростків, крайові переломи і тріщини. Останні найчастіше виявляються на плоских кістках та у ділянках діафізів трубчастих кісток, інколи ребер. Надломи спостерігаються переважно у молодих тварин у разі згинання кісток за межами їх природної еластичності [431].

За напрямом лінії зламу диференціюють такі переломи: поперечні, косі, осколкові, повздовжні та комбіновані. Відносно повздовжньої вісі кістки виділяють переломи в нижній, середній і верхній її третині [248].

Відкриті переломи поділяють на: первинно-відкриті, вторинно-відкриті і вогнепальні. За первинно-відкритого перелому цілісність оточуючих кістку м'яких тканин порушується під пошкоджуючим впливом певної зовнішньої сили. Вторинно-відкриті переломи можуть утворюватися внаслідок перфорації шкіри кістковими уламками зсередини або за некрозу м'яких тканин у зоні травми (некроз розвивається поступово). За інфікування перелому останній перетворюється на інфікований [495].

Відламкові діафізарні відкриті переломи, які нерідко виникають внаслідок прямої травми, перебігають значно важче, ніж інші види переломів цієї ділянки. Відкриті епіфізарні і метафізарні (внутрішньо- і білясуглобові) переломи мають більш важкий перебіг, ніж відкриті діафізарні переломи. При значному травмуванні м'яких тканин виникає загроза пошкодження магістральних судин, ішемії, що може призводити до некрозу кінцівки [372].

Особливим видом переломів кісток є відриви (травматична ампутація) кінцівок. Вони бувають повні і неповні. За повного відриву відсутня дистальна частина кінцівки, а за неповного певний зв'язок проксимальної і дистальної частини через шкіряно-м'язові тканини або сухожилки зберігається, навіть у разі повного пошкодження магістральних судин та нервових стовбурів [251].

Розтрощення кінцівки буває повним або частковим. У першому випадку мають місце пошкодження шкіри, судин, нервів і м'язів із утратою їх життєздатності. У другому, розтрощена частина кінцівки, нижче ділянки травми, зберігає частково морфологічну цілісність та життєздатність [496].

За відкритих переломів також беруть до уваги характер рани м'яких тканин над ушкодженою кісткою, тому їх перебіг суттєво залежить від типу пошкодження м'яких тканин, а не тільки кістки. Це в свою чергу впливає на вибір відповідного методу лікування та прогнозування його результатів [1, 460].

За відкритих епіфізарних і метафізарних переломів, у тому числі вогнепальних, необхідно враховувати особливості пошкодження кістково-

хрящових елементів суглобів. Тобто вибір консервативного чи оперативного лікування, в тому числі способу остеосинтезу, потребує деталізації особливостей відкритих чи закритих внутрішньосуглобових переломів, зважаючи на характер анатомічних особливостей окремих суглобів, ушкоджень їх складових частин, наявність вивихів чи перелоמו-вивихів. Це дозволяє прогнозувати результати лікування (найближчі і віддалені). Встановлена залежність остеосинтезу відкритих і закритих внутрішньосуглобових переломів від ступеня пошкодження суглобових кінців кісток і прилеглих м'яких тканин. Чим значніше руйнування кісток суглобу, тим більша вірогідність ускладнень, у тому числі й інфекційних. Значне за об'ємом травмування кістково-хрящових елементів суглобу нерідко завершується анкілозуванням.

Особливим видом відкритих переломів є вогнепальні переломи. Вони характеризуються значним ушкодженням прилеглих м'яких тканин. Їх клінічні ознаки, патологоанатомічні зміни та перебіг відрізняються від звичайних переломів. Спостерігаються численні тріщини, різноманітність та різна протяжність лінії зламу, зумовлені розміром і формою кулі та кутом її проникнення у кістку. Має також значення будова і еластичність самої кістки. В структурі військово-медичної хірургічної патології вогнепальні переломи довгих кісток кінцівок займають питому вагу та частіше бувають осколковими [246, 371].

За простих переломів (поперечних, косих, повздовжніх, спіралеподібних) виявляється одна лінія зламу, а за осколкових таких ліній декілька. В першому випадку утворюються два кісткові уламки, а у другому – їх декілька. До комбінованих переломів, властивих епіфізам і метафізам кісток, відносяться Т-подібні, У-подібні тощо. При цьому нерідко щілина перелому відкривається в порожнину суглоба, в зв'язку з чим такі фрактури відносять до внутрішньосуглобових [519].

За осколкових переломів утворюються відламки і осколки. Відламки містять суглобові поверхні і частки кістково-мозкового каналу, осколки ж

містять фрагменти кісток (дрібно осколкові або крупно осколкові) [520]. Розрізняють такі види кісткових відламків як вільні, позбавлені зв'язку з переломом, відокремлені від кісток, але з наявністю зв'язків з м'язами через окістя, та зв'язані з окістям [258].

На характер зміщення кісткових відламків впливає стан кістки і тканин, що її оточують. Для передпліччя і гомілки (зейгоподій) і пальців (акроподій) властиве достатньо тісне з'єднання кісток з оточуючими тканинами, що перешкоджає значному зміщенню відламків за переломів. У ділянці плеча і стегна (стилоподій) великий масив м'яких тканин сприяє різноманітному, нерідко значному зміщенню уламків кісток, як правило в двох і більше площинах. Між кістковими уламками можуть защемлюватися судини, нерви, м'язи і сухожилки. При цьому магістральні судини і нерви в більшій мірі зазнають часткових чи повних розривів. Лише своєчасне розпізнавання і належне хірургічне лікування за таких пошкоджень дозволяють зберегти функцію кінцівки [238].

Повне роз'єднання кісткових уламків, тобто повний перелом, здебільшого супроводжується зміщенням кісткових фрагментів за такими типами: повздовжнє, або зміщення за довжиною; бічне (зміщення за повздовжньою віссю під певним кутом); зміщення відламків усередину або назовні; ротаційне; з розходженням відламків [239]. Водночас підокістні переломи характеризуються відсутністю зміщення кісткових відламків, оскільки вони фіксуються уцілілим окістям [245]. Проникнення ж одного кісткового уламку в інший, найчастіше вздовж кістково-мозкового каналу, називають вколоченим переломом [140].

Досить складною формою фрактур є епіфізеоліз, тобто перелом по лінії метафізарного хряща; який спостерігається у молодих тварин, як правило в межах перших 12 місяців життя [531, 554].

За локалізацією розрізняють наступні переломи: діафізарні, метафізарні, епіфізарні. За розміщенням розрізняють діафізарні переломи, що

відповідають кістково-мозковому каналу трубчастої кістки. Їх поділяють на переломи верхньої, середньої і нижньої третини діафіза [184].

За переломів з порушенням цілісності суглобових поверхонь виникають складні порушення функцій суглобів. Внутрішньосуглобові переломи зі зміщенням суглобових поверхонь (вивих) називають переломо-вивихами. Вони найчастіше спостерігаються в плечовому, ліктьовому, кульшовому і колінному суглобах, а також у ділянці поперекових хребців [320, 530].

Компресійні переломи зумовлюються впливом значних сил стиснення, які діють вздовж довгої вісі кістки. Вони, як правило, виникають при падінні дрібних тварин з висоти (багатоповерхові будинки, ями тощо) [522].

За даними О.Ф. Петренка [245] найчастіше травмуються молоді собаки віком до року. В 54 % реєструються діафізарні, 36 % – епіфізарні та у 10 % внутрішньосуглобові переломи. До 80 % випадків переломи кінцівок у собак є закритими поперечними або косими. У тварин старше року переважають осколкові переломи, які виникають переважно від бокових (за перпендикулярним вектором до вісі кістки) ударів.

Діагностика переломів здебільшого проводиться на підставі характерних клінічних ознак, яку рекомендується доповнювати рентгенологічним дослідженням. Доцільно з'ясувати обставини травмування і механізм пошкодження, що допомагає виявити можливі супутні ускладнення [132, 179].

За клініко-анатомічними ознаками відкриті переломи одноосьових суглобів інші, ніж багатоосьових і багатоповерхових. Клінічний прояв відкритих переломів і переломо-вивихів суттєво залежить від анатомічної будови суглоба і характеру оточуючих тканин. Значна кількість розвинутих м'язів, складність конфігурацій суглобових капсул, хрящово-кісткових утворень плечового, ліктьового, зап'ясткового, кульшового і колінного суглобів супроводжується більш складним перебігом патологічного процесу, ніж суглобів, розташованих дистально. Ступінь пошкодження кістково-

хрящових елементів у значній мірі впливає на подальшу функцію суглобів. Дослідження особливостей кульгання сприяє поглибленій діагностиці ураження. Важливим представляється введення в арсенал діагностичних методів цифрового рентгенологічного дослідження [237, 573].

Достовірними клінічними ознаками переломів є укорочення ушкодженої ланки кінцівки, патологічна рухливість у ділянці перелому, крепітація кісткових уламків. Перевіряти останню потрібно лише в крайніх випадках, оскільки можливе травмування гострими кінцями уламків. Більш верифіковані за клінічними ознаками переломи діафізів довгих трубчастих кісток [29, 212].

До числа ймовірних ознак перелому відносяться: деформація на місці перелому, локальний біль при пальпації, біль у ділянці перелому при осьових зрушеннях, не характерна постава кінцівки [213, 355].

Пальпація у більшості випадків дозволяє чітко діагностувати переломи майже усіх трубчастих кісток. Слід зважати на певну закономірність симптомів переломів. Так, у випадку косоного чи гвинтоподібного переломів великогомілкової кістки часто має місце і перелом малоомілкової, що чітко реєструється на рентгенограмах. Те саме спостерігається і за переломів кісток передпліччя [240, 378, 449].

На 2–5-ту добу після травми у ділянках переломів кісток реєструються набряки, які однак не завжди є їх достовірними ознаками. Пальпацією визначається як западання, так і випинання уламків трубчастих кісток [243].

Швидка поява об'ємної гематоми відразу після травми звичайно свідчить про перелом з широкою зоною ушкодження. Так, наприклад, якщо швидко збільшується гематома на медіальній поверхні гомілки, то це дає підстави стверджувати про перелом обох гомілкових кісток. Гематома може розташовуватись дещо нижче зони перелому, оскільки кров поширюється дистально по міжфасціальним щілинам м'язів і сухожилків. Нерідко за переломів гомілки крововилив виявляється на рівні заплесневого суглобу, а за переломів передпліччя – передплічно-зап'ясного суглобу [244, 591].

Достовірним симптомом перелому вважається деформація ушкодженої ланки кінцівки. Вона може бути зумовлена як зміщенням уламків, так і крововиливом у м'які тканини. За зміщення кісткових фрагментів, особливо при кутовому та зміщенні за довжиною, спостерігається зміна осі кінцівки. Периферичне зміщення має місце за косих і гвинтоподібних переломів та за незначного зміщення за довжиною. Обов'язково порівнюють травмовану з уламками кінцівку з однойменною здоровою. При цьому рекомендується проводити ретельний вимір для встановлення незначних вкорочень, ротаційних відхилень та зміщень за віссю у випадку білясуглобових і внутрішньосуглобових переломів [241].

Обов'язково звертають увагу на особливості положення кінцівки. Воно може бути активне, пасивне і вимушене. За характером пасивного положення кінцівки можна поставити попередній достатньо точний діагноз. Пасивне звисання передпліччя, як правило, свідчить про ушкодження променевого і серединного нервів. Змушене положення кінцівки має місце при відривах горбів кісток, до яких кріпляться сухожилки і зв'язки, вивиху в ліктьовому суглобі, у зв'язку з болем внаслідок травми. Однак за внутрішньосуглобових надломів із маловираженими симптомами рекомендується проводити рентгенологічне дослідження у декількох проекціях [233].

Діагностика закритих переломів нерідко буває утруднена. Клінічні ознаки мало виражені і не зовсім характерні. Це має місце за вколочених білясуглобових, внутрішньосуглобових переломів та епіфізіолізі. За комбінованих і множинних переломів біль, як симптом перелому, може бути відсутнім, особливо, якщо має місце важкий клінічний стан, ускладнений шоком, пневмотораксом, кровотечею чи пошкодженням внутрішніх органів). При цьому закриті переломи можуть діагностуватися із запізненням, що ускладнює процес їх лікування [585].

Зміщення кісткових уламків бувають первинними і вторинними. Первинні виникають у момент травмування, а вторинні вже після перелому, наприклад під впливом скорочення м'язів тощо. На рентгенограмах частіше

реєструються вторинні зміщення [306]. Кутові зміщення двокісткових сегментів (передпліччя, гомілка) часто неможливо усунути шляхом лише закритої репозиції [521].

Крім того, також виділяють стабільні і нестабільні переломи. Перші характеризуються поперечною лінією зламу, а другі (косі, гвинтоподібні) – характеризуються вторинним зміщенням у зв'язку з посиленням після травми м'язової ретракції [246, 513].

Усі переломи кісток можна поділити на травматичні та патологічні (абнормальна кістка руйнується внаслідок мінімальної травми або під власною масою тіла). Переломи кісток можуть виникати на фоні таких захворювань як остеомалаяція, остеопороз (нерідко в зв'язку з порушеннями вітамінно-мінерального обміну), фіброзна остеодистрофія (надмірна гормональна активність прищитоподібних залоз). Остеомієліт, остеосаркома та кісткова неоплазія приклади пошкоджень які спричиняють ці патологічні фрактури [265, 602].

Отже, переломи кісток характеризуються значною різноманітністю своїх морфологічних ознак і значною складністю симптомів, що належить враховувати в їх діагностиці.

1.4. Методи остеосинтезу та стимуляції репаративного остеогенезу

При лікуванні переломів кісток застосовуються як консервативні, так і оперативні методи. В сучасній ветеринарній хірургії останнім надається значна перевага [381, 421]. Це зумовлено, в першу чергу, суттєвими досягненнями в сфері функціональної анатомії, біохімії репаративних процесів, техніці і засобах ортопедичних операцій. Емпіричні підходи до лікування переломів кісток замінені на клініко-патогенетично обґрунтовані принципи метало-остеосинтезу з урахуванням особливостей кісткової регенерації і характеру травматизації кісток [101, 362].

Основною вимогою при лікуванні переломів довгих трубчастих кісток є відновлення анатомічної цілісності і функції пошкодженої ланки кінцівки.

Ці складові можуть бути виконані, якщо метод, запропонований для лікування перелому, забезпечить належну репозицію кісткових уламків і утримання їх до завершення зрощення, а також швидке відновлення функції пошкодженої кінцівки [172].

В теперішній час при лікуванні переломів кісток досить успішно застосовуються інтрамедулярний і екстракортикальний остеосинтез, а також фіксація уламків кістки за допомогою дротяної петлі та апаратів зовнішньої фіксації типу Г.А. Ілізарова [100, 112, 181, 368, 377].

Низка досліджень [43, 236], проведена у собак, засвідчила ефективність застосування у них різних способів метало-остеосинтезу. Зокрема, за переломів плечової кістки може бути використаний як інтрамедулярний, так і екстракортикальний остеосинтез. При оперативному лікуванні переломів стегнової кістки рекомендовано застосовувати в основному інтрамедулярний остеосинтез [382], а за переломів кісток передпліччя або гомілки – всі види остеосинтезу [199, 200, 267].

Позитивний результат лікування переломів неможливий без правильної репозицією уламків, надійної їх фіксації та вибору оптимального, мінімально травматичного оперативного втручання тощо. Ці основні принципи забезпечення зрощення переломів є аксіомою його лікувальної стратегії. Важливим також є надійна іммобілізація травмованого сегменту і функціональна терапія [201].

Належна репозиція уламків передбачає відновлення їх анатомічного положення і збереження нормального напрямку осі і форми кісток. Надійна іммобілізація дозволяє тривалий час (необхідний для кісткового зрощування) утримати зіставлені уламки у позиції максимально можливого їх зближення (контакту). Основу функціональної терапії після утворення мозолів становлять пасивні і активні рухи хворої кінцівки [243, 577].

Методики внутрішнього і зовнішнього остеосинтезу мають забезпечувати високу міцність фіксації кісткових відламків. При внутрішніх методах остеосинтезу має місце більш широка зона травматизації країв

кісткових фрагментів [260, 464, 484, 488, 594]. Зовнішні методи остеосинтезу вважаються менш травматичними [117, 316].

Успіх зрощення кісткових фрагментів зумовлюється не тільки ретельною анатомічною репозицією та іммобілізацією, але й належним кровопостачанням. При цьому необхідно дотримуватися правил асептики – антисептики та активного ведення післяопераційного періоду [275].

Встановлено [84], що при інтрамедулярному остеосинтезі переломи зрощуються, головним чином, завдяки утворенню періостального мозоля а при екстракортикальному – внаслідок розрощення медулярної тканини й окістя. Зрощення близьких за типом переломів здебільшого порівнюють на 20-ту, 30- і 40-ву добу [25, 563]. При цьому доведено, що при накістковому остеосинтезі кістковий мозоль чітко окреслюється близько 20-ї, а при внутрішньо-кістковому – 30-ї доби. Вона має овальну форму і значно більша при внутрішньо-кістковому методі остеосинтезу, ніж при накістковому.

Сполучнотканинні і хрящові елементи періостального мозоля обмежують рухливість уламків, крім зміщень за довжиною. Подальша перебудова кісткового регенерату полягає в його мінералізації. Твердий осифікований мозоль повністю виключає рухливість уламків. Стають неможливими і вторинні кутові деформації завдяки міцному зрощенню [191, 293].

У функціональному лікуванні механічне навантаження на кістковий регенерат сприяє його швидкій кістковій диференціації [105, 307]. Раннім функціональним навантаженням досягається основна мета лікування переломів – відновлення функції травмованої кінцівки. В основі критерію раннього функціонального навантаження є тип перелому і відповідний спосіб іммобілізації, а також площа опорного контакту уламків у ділянці перелому [116].

Одним із важливих принципів остеосинтезу є ошадливе відношення до оточуючих кістку м'яких тканин, судин і нервів, що розташовуються поруч і йдуть до кістки. М'які тканини рекомендується відшарувувати від кістки не

більше, ніж на половину її діаметру. Пластину краще розташовувати на окісті, оскільки при його відшаруванні порушується кровопостачання кортикального шару на половину його товщини. Необхідно не допускати розривів і розтрощень окістя. Останнє також спричинює порушення кровопостачання кісткових уламків [166, 398].

В ортопедії розрізняють функціональні й нефункціональні методи лікування переломів. До функціонального остеосинтезу належать ті, за яких відновлення функції пошкодженої кінцівки відбувається у відповідності до динаміки зрощення перелому. До таких відносять кризькістковий остеосинтез спеціальними апаратами, а також надкісткове з'єднання перелому міцними пластинами, жорсткий внутрішньокістковий остеосинтез сталевими або титановими штифтами [119, 236, 239].

До нефункціональних належать методи і прийоми лікування переломів, що потребують зовнішньої іммобілізації шинами або затвердіваючими пов'язками. До них також відносять способи, за яких поєднують фіксацію уламків кісток короткими внутрішньокістковими і надкістковими конструкціями з наступним накладанням іммобілізуючих гіпсових чи полімерних пов'язок до остаточного завершення остеорепації [277, 353].

В лікуванні переломів кісток, їх ускладнень та інших патологічних процесів у кістковій тканині з успіхом використовують різні методи заміщення тканинного дефекту та різні способи стимуляції репаративного остеогенезу [106, 109, 145, 269, 296, 318, 383].

У практиці лікування переломів найголовнішим вважається надійна фіксація уламків. Так, нерідко у практиці застосовують остеосинтез дротяною петлею, яка стягує кісткові уламки. Така методика нескладна. На відстані 20–30 мм від лінії зламу просвердлюють поперечні канали, через які протягують гнучкий дрiт. При скручуванні кінців останнього відбувається стягування кінців уламків до необхідної щільності і компресії. Проте такий спiсiб іммобілізації не забезпечує достатньої жорсткості фіксації, а тому додатково застосовують шинні або затвердіваючі пов'язки [16, 320].

Надійним способом остеосинтезу вважається застосування металевої пластинки з отворами, через які в кісткові уламки закручують шурупи на всю товщину кістки. В кожний уламок вкручують не менш як два шурупи. Цей метод зрощення кісток дає можливість проведення репозиції при максимальній щільності з'єднання уламків. При цьому створюється можливість проведення функціональної терапії. Даний метод отримав назву екстракортикального накладного остеосинтезу. Не зважаючи на такий недолік як необхідність проведення повторного оперативного втручання для видалення пластинки, цей спосіб у зв'язку з його надійністю широко застосовується в практиці [202, 389, 402, 548].

Інтрамедулярний остеосинтез штифтами з різних матеріалів (дерево, метал, пластмаса тощо) використовується в практиці не менш широко, ніж попередній спосіб. Залежно від характеру перелому інтрамедулярний остеосинтез виконують методами відкритої і закритої репозиції [390, 404]. За відкритої репозиції розрізаються м'які тканини, що дає можливість візуально контролювати правильність зіставлення кісткових уламків. При цьому нерідко штифт забивають з боку рани в кістково-мозкову порожнину проксимального уламку. Після його виходу назовні зіставляють уламки і забивають штифт в протилежному напрямку, в кістково-мозкову порожнину дистального уламку. Довжину штифта розраховують, використовуючи рентгенограму [19, 131]. Рану зашивають.

Закритий інтрамедулярний остеосинтез виконується на кістках, які не оточені товстим шаром м'язів, що дає змогу пальпаторного контролю за правильним зіставленням кісткових уламків. Штифт забивається в кістково-мозкову порожнину проксимального і дистального кісткових уламків у "сліпу". Такий метод інтрамедулярного остеосинтезу зводить до мінімуму небезпеку інфікування кісткової рани (розвитку гнійного остеомієліту) [155, 309].

За інтрамедулярного остеосинтезу відповідальним моментом є підбір штифта щодо величини, напрямку і довжини кістково-мозкового каналу.

Вважається, що внутрішньо-кістковий остеосинтез забезпечує тільки просту нерухомість кісткових уламків. При цьому відсутня протидія до їх стиснення і розтягнення. Інтрамедулярний остеосинтез нестабільний при згинально-розгинальних рухах і у випадку спирання на травмовану кінцівку. Особливо це стосується плечової кістки, кісток передпліччя, стегна і гомілки. Саме тому цей метод у 60–70 % випадків поєднують із засобами зовнішньої іммобілізації. Штифти для остеосинтезу застосовують досить часто, оскільки їх виготовлення нескладне і дешево. Інтрамедулярний остеосинтез штифтами застосовують за діафізарних, метафізарних, а в деяких випадках і білясуглобових переломів. Техніка остеосинтезу нескладна і не потребує спеціальних пристосувань і інструментів як при відкритій, так і при закритій репозиції. Штифти, які розташовуються в кістково-мозковій порожнині через усю довжину відламків кісток, повинні мати щільний контакт з кістковою тканиною, що забезпечує більшу міцність з'єднання. Такої великої площі опори не має жодна інша фіксуєча конструкція. Інтрамедулярна фіксація штифтами супроводжується меншим, ніж при екстракортикальному остеосинтезі, пошкодженням прилеглих до кістки м'яких тканин, а тому і меншим розладом екстракортикального кровопостачання кісток. За допомогою штифта можна виконувати остеосинтез при видаленні в ділянці перелому дрібних вільних відламків [18, 442].

Після зрощення перелому нерідко проводять видалення штифта. Ця операція більш простіша і менш травматична, ніж видалення пластини. Ряд авторів [17, 373] штифт із середини кістки не видаляють, якщо вони виготовлені із титанових сплавів, які є достатньо інертними. Застосування порівняно довгих штифтів (майже на всю довжину кістки) забезпечує більш стабільну фіксацію відламків, ніж при синтезі короткими конструкціями. Штифти, особливо масивні, у місці проходження анатомічної осі кісток виконують роль протезу, який сприймає навантаження в період кісткового зрощення. Вони також є віссю, до якої фіксують фрагменти багато осколкових переломів кісток [495, 496, 534].

До негативних сторін остеосинтезу штифтами відносять можливі деформації і переломи штифтів з наступною міграцією металевих фіксаторів. Викривлення штифта супроводжується деформацією кінцівки з утворенням кутів і контрактури м'язів. Застосування товстих штифтів значно руйнує кістковий мозок і зменшує кровопостачання кісткових уламків, чим погіршує умови репаративного остеогенезу. В останній час штифти виготовляють з титану і його сплавів. Вони мають більш високу міцність і більш пластичні в порівнянні з нержавіючою сталлю. Це має важливе значення при фіксації переломів кісток, бо дозволяє моделювати конструкції відповідно до потреб остеосинтезу і анатомічної кривизни кісток [221, 541, 568, 569].

Суттєвими перевагами інтрамедулярного остеосинтезу є внутрішньо-кісткове з'єднання уламків при закритій репозиції. При цьому не має потреби у застосуванні зовнішньої іммобілізації і це сприяє більш швидкому відновленню функції травмованої кінцівки. Крім того, знижується можливість інфікування зони перелому, травматизації окістя і м'язів. Відповідно переломи загоюються більш швидко [562].

Перспективним напрямком ветеринарної ортопедії дрібних тварин вважається зовнішня фіксація кісткових уламків [491]. За останні роки в практиці ветеринарної ортопедії все частіше почали застосовувати зрощення кісткових переломів за допомогою апарату зовнішньої фіксації за Г.А. Ілізаровим [85, 314]. Цей метод представляє собою приклад успішного застосування зовнішньої фіксації і надійної іммобілізації кісткових уламків.

Апарат Г.А. Ілізарова складається із двох дугових кілець і двох кільцеподібних опор, виготовлених із сталі або титану. Кільцеві опори з'єднуються між собою тракційними стрижнями різної довжини. Апарат попередньо збирають і накладають його на травмований сегмент кінцівки. Остеосинтез здійснюють з фіксацією кожного кісткового фрагменту. Проксимальну і дистальну опори апарату з'єднують між собою стрижнями, встановленими відповідно кістці. Фіксація кісткових уламків проводиться поперечними стрижнями, проведеними крізь шкіру, м'які тканини і кістку.

Недоліком даного методу остеосинтезу може бути проведення поперечних штифтів через біологічно активні точки – акупунктури, на відповідному сегменті кінцівки. Це ускладнює процес загоєння перелому [130, 168, 361].

Методи остеосинтезу в практиці нерідко поєднують з різними способами стимуляції репаративного остеогенезу [84, 293, 295].

В динаміці остеорепації виділяють наступні стадії: 1) катаболізм тканинних структур; 2) диференціація і проліферація клітинних елементів; 3) утворення ангиогенної кісткової структури; 4) утворення і диференціація тканинних структур; 5) перебудова первинного кісткового регенерату і реституція кістки [30, 109, 112, 215].

Запропоновані численні способи біологічного, хімічного і фізичного впливу на репаративний остеогенез. До них відносяться термотерапія, електролікування, УВЧ–терапія, іонофорез, магнітотерапія, лазеротерапія, фактори медикаментозно-біологічного впливу: нуклеїнові кислоти, гормони, ферменти, простагландини, вітаміни, карбоксилін, метіонін, оротова кислота та ін. [24, 107, 113, 115, 138, 139, 226, 231, 264, 505]. Окремим напрямом остеорепації є створення біокомпозитних матеріалів. Заслужують на увагу препарати, створені на основі колагену і гідроксиапатиту [94, 542].

При стимулюванні репаративного остеогенезу рекомендовано враховувати наступні позиції [6]: оцінювати остеопрепарати і остеорепацію на підставі аналізу окремих її реакцій, фаз і стадій, але лише за використання об'єктивних критеріїв оцінки кінцевого результату всього процесу; практично всі препарати, які впливають на остеогенез, стосуються як кісткоутворення, так і кісткової резорбції [7, 215, 247]. При цьому не важливо, що посилюється первинно – резорбція чи утворення нової кісткової тканини. Головне – раціонально впливати на цей баланс [64, 234].

Встановлено, що регенерація кістки відбувається більш ефективно, якщо вона у ділянці пошкодження має менш щільну будову і при травмі зазнає локального більш інтенсивного руйнування [499]. На підставі цих

даних запропонований метод деструкції – використання в ділянці дефекту ауто-, гомо- і гетеротрансплантації подрібненої кісткової тканини. Для прискорення консолідації переломів застосовують свіжі дрібні кісткові фрагменти, кістковий щебень, кісткова стружка, демінералізований і недемінералізований кістковий порошок, кісткові витяжки (містять остеоіндукуючі компоненти), а також кістковий морфогенетичний білок на різних біоносіях. Всі вони володіють стимулюючою активністю і імунологічно сумісні з організмом реципієнта [129, 358, 423, 506, 592].

В травматології для посилення регенерації кістки використовують три види імплантантів на основі кісткової тканини: 1) імплантація так званого кісткового матрикса, тобто демінералізованої і знежиреної кісткової тканини (стимулювання кісткового зрощення за рахунок декальцинованих кісткових трансплантатів) [197, 287, 552]; 2) імплантація денатурованої очищеної колагенової губки [458, 487, 567, 593]; 3) використання мінеральної складової кістки (кальцію фосфату або гідроксиапатиту) для заміщення дефекту кістки або стимуляції кісткової регенерації [282, 283, 311, 582]. З метою оптимізації подрібненої кісткової тканини при стимулюванні остеорепарації розроблені лікарські препарати на її основі [356].

Також здійснюється пошук пластичного матеріалу, який володіє остеоіндуктивними властивостями та не викликає суттєвих ускладнень. Одним з них є синтетичний гідроксиапатит (ГА), оскільки він володіє біологічною сумісністю і остеоіндуктивними властивостями [556].

Розроблено ряд препаратів, що містять ГА і колаген, оскільки останньому властива роль каталізатора утворення центрів (ядер) кристалізації [28, 193]. Позитивний ефект ГА, пов'язаний із впливом йонів кальцію на початок транскрипції мРНК і синтез білка в клітині (гіпотеза С. Brostrom, 1985) [146]. Найбільш перспективним вважається комбінація колагену з дрібнодисперсним ГА, що супроводжується багатополусною остеорегенерацією з великою кількістю центрів остеогенезу [474, 600, 604]. При дослідженні впливу комбінації колагену у вигляді кераміки виявлено

більш швидко заповнення дефекту кістки. При цьому також відмічена активізація остеогенезу безпосередньо в ділянці контакту кераміки з кісткою реципієнта і відсутність реакції несумісності [557].

Інтенсивність метаболічних процесів у регенераті кістки визначається функціональними властивостями клітин попередників з різною диференціацією і проліферативними властивостями (остеогенні, периваскулярні та ствові стромальні клітини), які володіють також фагоцитарною і продукуючою активністю. Функція цих клітин контролюється дистанційними (гормони паращитоподібних залоз і соматотропний гормон) і тканинними регуляторами (скелетний фактор росту, остеогеніни, кісткові морфогенетичні білки, глікопротеїди тощо) та корелюються, так чи інакше, рівнем метаболізму тканин при травмі кістки, функціональним станом інших систем організму і використанням фармакологічних засобів [427, 459].

Іноді, не зважаючи на повноцінне лікування, виникає уповільнена консолідація відламків або розвиваються несправжні суглоби, що можна пояснити в деяких випадках порушенням зазначених і інших гомеостатичних механізмів. Хоча причини цих порушень до кінця не встановлені, вочевидь, одною з них, якщо не головною, можуть бути зміни рівня в організмі стероїдів і кальцитоніна. Тому відшукуються способи, які дозволили б збалансувати в одних випадках прискорення, а в інших – уповільнення новоутворення і резорбції кісткової тканини [417, 489, 504, 535, 596].

Серед засобів, які використовуються при лікуванні з порушеним репаративним остеогенезом, особливої уваги заслуговують фармакологічні препарати з анаболічною дією на морфоутворювальні процеси органічної основи кістки з наступною мінералізацією. Анаболічні стероїдні препарати виразно впливають на утворення кісткової тканини. Вони діють на мінеральний та інші види обміну речовин як на рівні цілісного організму, так і у вогнищі пошкодження [387, 558, 559, 595].

Головним фактором дії кальцитоніна на утворення органічного матриксу і мінералізацію регенерату є активація обміну фосфору [408, 605].

Добрі результати стимуляції репаративного остеогенезу отримані при поєднаному застосуванні препаратів Са, Р і вітаміну D, що посилювало як мінералізацію, так і резорбцію кістки [424, 429, 508]. При цьому спостерігалася остеобластична тропність фосфору, а Са знижував рівень паратгормона, що супроводжувалося збільшенням товщини кортикального шару [436, 528, 601].

Стимуляція репаративного остеогенезу має свої особливості при переломах кісток ускладнених травматичним остеомієлітом. Під час лікування дуже важлива надійна стабілізація фрагментів кісток для відновлення васкуляризації. У разі нестабільної васкуляризації починають переважати некротичні процеси, які заважають успішному медикаментозному лікуванню цієї патології [579]. Крім надійної стабілізації ділянки перелому, лікування хронічного остеомієліту базується на видаленні секвестру та призначенні антибіотикотерапії впродовж 6–8 тижнів [418]. При цьому розвиток анаеробної інфекції більш можливий, тому у разі її виникнення найбільш важливо використовувати метронідазол і кліндаміцин. За грам-негативної інфекції краще використовувати амінозиди і хінолони [434]. Деякі автори [446] вважають, що медикаментозне лікування гострого остеомієліту антибіотиками повинне тривати до 28 діб, на підставі виділення збудника і встановлення його чутливості. Якщо операційна рана лікується відкритим способом, то застосовують промивання 2 рази на добу 0,05 % хлоргекседином біглюконату, а рану закривають хлоргекседин-просоченою губкою [447].

Отже, сучасна ветеринарна ортопедія має досить великий арсенал оперативно-інструментальних засобів і способів та фармакологічних препаратів для лікування переломів кісток у тварин. Проте частота ускладнень репаративного остеогенезу залишається досить суттєвою, тому

пошук новітніх технологій його стимуляції залишається одним із актуальних питань ветеринарної хірургії.

1.5. Стан і перспективи застосування нанотехнологій у біології та ветеринарній медицині

Нанотехнологіям приділяється значна увага в різних країнах світу. Інтенсифікація наукових досліджень в галузі біотехнології, нанотехнології і генної інженерії сприяє можливості значного поліпшення способу життя на землі, в першу чергу для людей. Разом з тим не можна ігнорувати можливість значного позитивного лікувально-профілактичного впливу нанотехнологій у тваринництві і ветеринарній медицині [55].

Нанотехнологія – сукупність технологій з молекулами і атомами в масштабах 1–100 нм. Тобто це так званий наносвіт, розміри часток якого представлені нанометрами ($1\text{ нм} = 10^{-9}\text{ м} = 10^{-6}\text{ мм} = 10^{-3}\text{ мкм}$). Розміри атомів і атомних молекул становить близько 0,1 нм, але наноструктурою окремий атом не може бути. В хімії прийнято вважати, що наноструктурою стає результат самоконденсації атомів і молекул у малі атомні агрегації (кластери), які є проміжною ланкою між ізольованими атомами і молекулами, з одного боку, і масивним (об’ємним) твердим тілом, з іншого. Відмінною рисою кластерів атомів (молекул) від початкових атомів (молекул) є “немонотонна залежність властивостей від кількості атомів у кластері”. Перехід до твердого тіла здійснюється через укрупнення кластерів – мінімальне число атомів у кластері дорівнює двом, верхня межа відповідає числу атомів, коли приєднання ще одного атома не змінює властивостей кластера, оскільки перехід кількісних змін у якісні вже закінчився. Зазвичай така структура включає 1–2 тис. атомів, що є межею між кластером та ізольованою наночасткою (рис. 1.2) [108].

Отже, нижня межа наночасток починається з діапазону розмірів від 1 до 4 нм, тобто з утворенням твердого тіла. Верхня межа наночасток

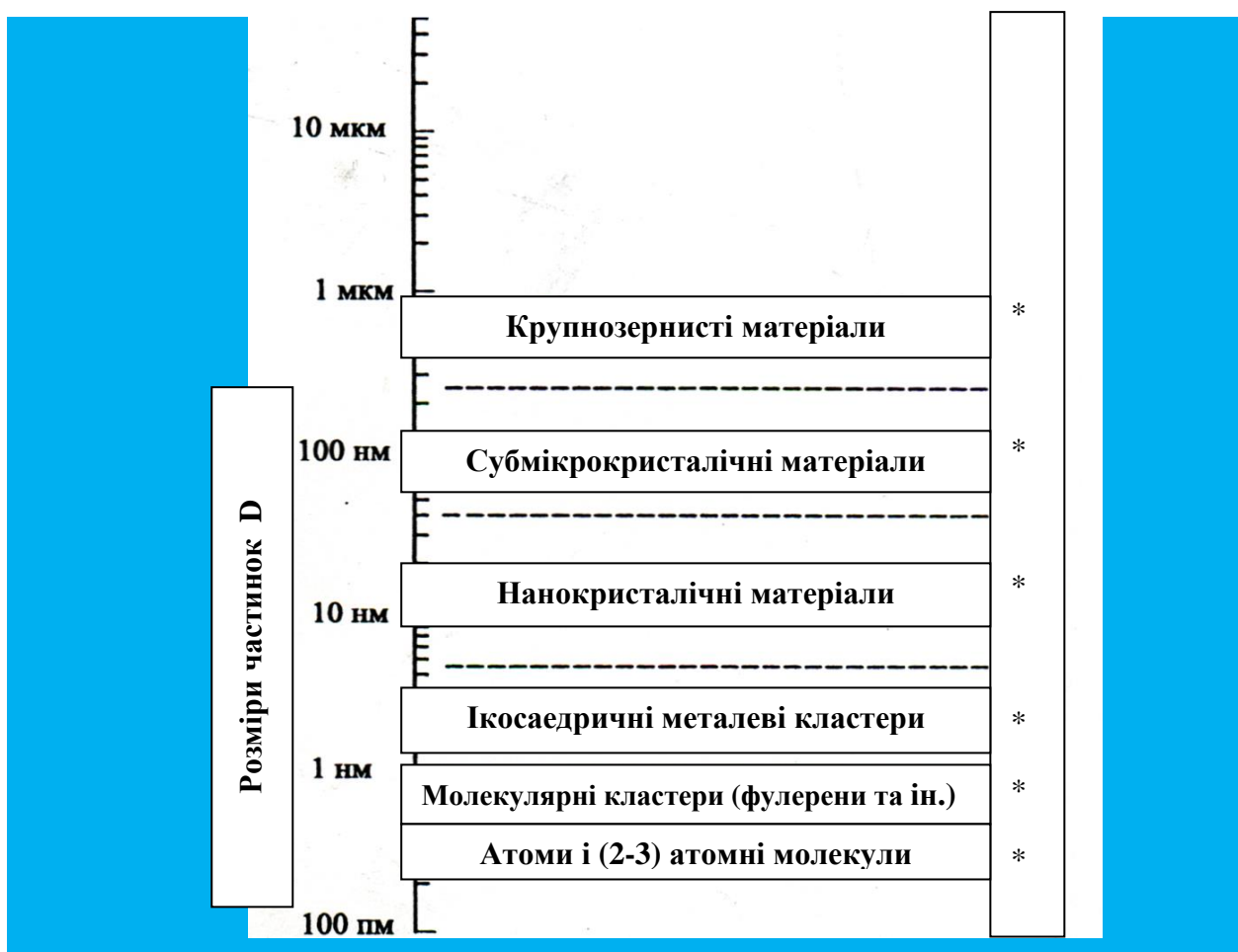


Рис. 1.2. Схема класифікації речовин і матеріалів за розміром D часток
(за Гусевим А.І., 2007)

визначається властивостями її поверхневого шару. Атоми, які дисоціюються на поверхні частки, володіють властивостями, що відрізняються від “об’ємних”, оскільки вони зв’язані з сусідніми атомами по іншому, ніж в об’ємі. Внаслідок ненасичених зв’язків на поверхні наночастки може відбутись атомна реконструкція і з’явитись новий порядок розташування атомів. На вільних поверхнях можуть знаходитись атоми і молекули, адсорбовані із зовнішнього середовища. Додаткові особливості з’являються в найближчому оточенні атомів, які знаходяться по краям моно-атомних терас, виступів і западин. Взаємодія електронів з вільною поверхнею також приводить до виникнення специфічних поверхневих явищ (Головін Ю.І., 2007) [98]. Вони проявляються різким збільшенням хімічної і каталітичної

активності поверхні, її сорбційної ємності та іншими ефектами. За такого визначення наночастками низькомолекулярних речовин вважаються об'єкти з розміром поверхні до 10 нм, для високомолекулярних – до 100 нм (верхня межа наносвіту) [409].

До особливостей хімічної характеристики наночасток, у зв'язку з їх застосуванням у медицині, слід віднести:

1) високу хімічну, головним чином, каталітичну активність поверхні наночасток, яка відсутня у тієї ж речовини, але яка має більш крупну дисперсність;

2) здатність до інгаляційного, трансдермального, транснейрального і ентэрального проникнення в будь-які органи і тканини організму, включаючи і центральну нервову систему.

Наночастки легко взаємодіють з будь-якими клітинними елементами організму ссавців. Окиснювальний стрес, зумовлений активною поверхнею наночасток, призводить до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію і активації окремих генів. Наночастки металів, які проникли в клітину, і призводять до окиснювального стресу, збільшують, в свою чергу, внутрішньоклітинний уміст кальцію і активують окремі гени. Клітинний рецептор, активований нанометалом, що звільняється з наночасток, приводить до генної активації та діє через NF- κ B (ядерний фактор κ B) – основний транскрипційний активатор запальних цитокінів [435].

Нанотехнологи, які займаються поглибленим вивченням наночасток, вказують, що наночастки за розмірами подібні до рецепторів клітин і молекул, що здійснюють сигнальну функцію [543].

Наночастки проникають у тваринний організм чотирма основними шляхами – через легені, через епітелій верхніх дихальних шляхів, через шкіру і через шлунково-кишковий канал [399]. При надходженні через легені наночастки проникають в організм через назофарингіальний, трахеобронхіальний і альвеолярний регіони [430]. Від проникнення відносно

крупних часток повітряносної шляхи захищені миготливим епітелієм і шаром слизу на його поверхні. Газообмін у легенях здійснюється в ділянці альвеол. Тут бар'єр між альвеолярною стінкою і капілярами становить всього 500 нм [471].

Поширення по дихальним шляхам вивчалось в основному для наночасток невеликих розмірів – 1–10 нм [570]. Встановлено, що до 90 % інгальованих 1-нм часток осідає в назофарингіальному басейні, до альвеол вони не доходять, тоді як 5-нм частки розподілюються відносно рівномірно по назофарингіальному, трахеобронхіальному шляху і в альвеолярному басейні (по 30 %). Частки розміром 20 нм найбільш ефективно осідають в альвеолах (50 %). В той же час в трахеобронхіальному і назофарингіальному регіонах затримується по 15 % від їх загальної кількості. Таке диференційоване накопичення наночасток різних розмірів неминує позначається на їх екстрапульмональному розподіленні. Наночастки при інгаляції проникають в кров'яне русло за різними механізмами. Швидкість цього процесу залежить від розмірів наночасток і їх хімічного складу. Однак деякі наночастки, наприклад частки карбону, розміром <100 нм, вже через 1 хв. виявляються у крові експериментальних щурів [526].

Для людини характерною особливістю часточок нанодіапазону є можливість їх транспортування по нервовим волокнам, які йдуть від нюхового епітелію, а також через шкіру. Ще у 40-х роках ХХ століття було встановлено, що 30-нм поліовірус, уведений щурам інтраназально, може проникати через цибулину нюхового нерва безпосередньо в центральну нервову систему (ЦНС) [403]. G. Oberdorster [529] виявив, що наночастки проникають у ЦНС тим же шляхом. Швидкість транспортування поліовірусів і наночасток по нюховому нерву приблизно однакова – 2,4–2,5 мм/год. [399].

Крім транснейрального проникнення наночасток у ЦНС, вони здатні також надходити з крові крізь гематоенцефалічний бар'єр [502].

Важливим шляхом проникнення наночасток у тваринний організм є трансдермальний шлях – між клітинами, через клітини і через волосяні

фолікули. Наприклад, ліпосоми з розмірами в межах від 20 нм до 200 нм легко проходять між клітинами. У людини проникнення наночасток в організм полегшується тонкістю епідермісу. Розташована під ним дерма багата гематогенними і тканинними макрофагами, лімфатичними вузлами, дендритними клітинами, волокнами і закінченнями п'яти сенсорних нервів, які здатні поглинати і поширювати нанооб'єкти за межі початкової аплікації [511, 518].

Механічні пошкодження шкіри роблять її більш проникною для наночасток. У людини непошкоджена шкіра в ділянках згинання зап'ястка легко стає проникною для наночасток [403]. Ультрафіолетове опромінення шкіри підвищує її проникність для наночасток [586]. Загально визнаною є схема шляхів проникнення наночасток крізь шкіру за G. Oberdorster [518].

На противагу можливій токсичності нанокластерів підкреслюється [319, 497, 501] виражена лікувальна активність наночасток металів за багатьох патологічних процесів, у тому числі у тварин [58, 59, 376]. При цьому слід враховувати, що наночастки металів нанотехнологами спеціально розробляються з наперед визначеними властивостями для корекції і лікування певних патологічних проявів. Зокрема, нанокластери аргентуму, купруму і магнію застосовуються у боротьбі з септичними ураженнями [60, 388, 565]. Ці ж самі частки використовуються як потужний антипаразитарний засіб [78–80]. Для стимулювання загоєння ран, поряд з аргентумом [171, 211, 227], застосовують нанокластери купруму і цинку, які посилюють регенеративну активність пошкоджених тканин [44]. З метою інтенсифікації гемопоезу використовують наночастки феруму і кобальту [56, 223].

Звертається увага на антисептичні властивості наночасток металів. Встановлено, що бактерицидна, бактеріостатична активність та хіміотерапевтична здатність наночасток Ag^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} перевищує аналогічну активність і здатність традиційних лікарських засобів [55]. У якості наноантисептиків перспективним є використання наночасток $\text{Ag}+\text{Cu}$, Ag , Mg [81–83].

Якщо механізми мікробіцидної активності наночасток аргентуму і купруму відомі, то така властивість магнію, ймовірно, пов'язана з його антагоністичною здатністю стосовно кальцію, гальмування або припинення надходження якого в клітину сприяє загибелі останньої [357].

Вважається, що антибактеріальна активність наночасток металів у значній мірі зумовлена їх квантовими властивостями (корпускулярними і хвильовими), внаслідок чого порушується структура і функція бактеріальної стінки плазмід, а також адгезивна здатність бактерій [97, 127, 142, 261].

Наночастки металів, особливо купруму, феруму, цинку, магнію, кобальту при надходженні в організм тварин виконують роль мікроелементів. За своєю мікроелементною активністю вони значно перевищують стимулювальну здатність молекулярних форм мікроелементів [271, 272, 470, 572].

Е.К. Баранова та співав. [22] вказують на здатність формувати механізми адсорбційних, каталітичних та біоцидних властивостей наночасток аргентуму, купруму і цинку в біологічних системах.

З метою активізації енергетичної забезпеченості перебігу обміну речовин рекомендують застосовувати нанокластери магнію. Магній вважається потужним активатором синтезу, ресинтезу і використання АТФ. Крім того, магній приймає активну участь у клітинній проліферації [444, 565].

Наночастки металів виражено прискорюють загоєння ран [45], за місцевого застосування вони профілактують гнійне запалення. Найбільш оптимальним способом лікування інфікованих ран у собак є щоденне нанесення на ранову поверхню колоїду нанокластерів Ag, Cu, Zn. Нанокластерне лікування інфікованих ран, у порівнянні з традиційними антисептиками, прискорює їх загоєння на 28,85 %. Воно також є доцільним при накладанні вторинних ранніх швів на випадкові рани, особливо у зв'язку з поширенням антибіотикорезистентності мікроорганізмів [46, 47].

Наночастки металів також застосовуються в офтальмології. Кератити, в етіології яких ведучу роль відіграють інфекційні чинники, у собак і котів, дуже важко виліковуються за допомогою антибіотиків, у зв'язку з чим апробовано застосування наночасток Ag і Cu, розведених ізотонічним розчином хлориду натрію 1:3 (інстиляції по 2–5 крапель 3–5 рази на день). При цьому встановлено, що аргентум згубно діє на всі види грамнегативних і грампозитивних бактерій, гриби і віруси. Звертається увага на те, що збільшення контактної поверхні наночасток значно посилює їх антисептичну здатність [114, 232].

За гнійних кон'юнктивокератитів у молодняку великої рогатої худоби застосування очних желатинових плівок з тетрацикліном і ципрофлоксацином менш ефективно (у зв'язку з формуванням антибіотико-резистентних штамів мікроорганізмів), ніж використання набору наночасток біоцидних і біогенних металів у складі аргентуму, купруму, цинку, магнію, кобальту [48].

Досить високою виявилася ефективність наночасток металів за ортопедичної патології у тварин. Обробка рогу копитець великої рогатої худоби наночастками Ag, Cu, Zn супроводжується збільшенням в ньому вмісту сульфуру, купруму і цинку та значним покращенням біофізичних показників копитцевого рогу, які, у порівнянні з обробкою 10 %-вим розчином купруму сульфату, набагато їх перевищують. Встановлено, що це зумовлено включенням екзогенних наночасток у перебіг біохімічних реакцій епідермісу копитець [50, 51]. Також вони проявляють виражену лікувальну ефективність за специфічних гнійно-некротичних процесів пальців (некробактеріоз) у рогатої худоби [49].

Більш новітні системи використання ліків, засновані на методах нанотехнології, широко застосовуються за неоплазій, діабету, мікозів, вірусних інфекцій і в генотерапії [93, 104, 206, 216, 406, 454, 463, 485, 546]. Нанотехнологія також знайшла своє використання в діагностичній медицині

у формі контрастних речовин, флуоресцентних фарб і магнітних наночасток [414, 580].

Наукові дослідження використання наночасток у біомедичних цілях активно просуваються в лікуванні онкологічних захворювань. Промислово для цих цілей вже виробляються в стандартних масових концентраціях наночастинки аурому (0,06 мг / мл, сферичної форми, розміри від 5 нм), аргентуму (0,02 мг / мл, сферичної форми, розміри від 20 нм) [503]. Виробники пропонують наночастинки металів, наприклад із аурому, розміром 5 нм і 3 нм, з різним діапазоном властивостей розчинників: гідрофільні, гідрофобні і амфіфільні [461].

Деякі зарубіжні виробники забезпечують стабільність наночасток, наприклад аргентуму як в органічних стабілізаторах, так і у водній фазі. Останні, порівняно з іншими срібними наночастками, володіють чудовою стабільністю. Вони стійкі протягом декількох місяців за кімнатної температури. Наночастки аурому у водному розчині високо монорозсіяні. Ці наночастки вільні від хімічних стабілізаторів і теж мають тривалий термін придатності [465]. Наприклад, наномедична компанія CytImmune використовує наночастки аурому в комбінації методів призначених для лікування ракових пухлин. Так, деякі кровоносні судини, розташовані на ділянці пухлин, є негерметичними, дозволяючи наночасткам вийти з кровоносної судини у ділянці пухлини. Наночастки аурому безпечно потрапляють в пухлини через їх найбільш вразливі пункти – негерметичні кровоносні судини, які кровопостачають пухлини. Ці наночастки вибірково зв'язують рецептори TNF (фактор некрозу пухлин) на осередках кровоносної судини в паталогічній ділянці. Руйнування структури парентерального живлення пухлини та її захисних бар'єрів “відкриває ворота” для кілерів ракових клітин, щоб проникнути через пухлину і її ліквідувати [498].

З 2006 р. в ближньому зарубіжжі (Росії) методом біохімічного синтезу (хімічного відновлення в супрамолекулярних системах) також активно почався синтез наночасток металів – аурому, аргентуму, купруму, цинку,

кобальту та нікелю. Компанія ТОВ НВК "Наномет" володіє технологією синтезу металевих наночастинок, що ґрунтується на хімічному відновленні іонів металів до атомарної форми з подальшою кристалізацією. Синтез відбувається у водному або неводному середовищі у присутності молекул поверхнево-активної речовини. Хімічний процес перебігає всередині супрамолекулярної системи – міцел, утворених поверхнево-активною речовиною. Ця технологія синтезу наночастинок металів дозволяє керувати розміром, формою і структурою частинок, від яких безпосередньо залежать властивості одержуваних наночастинок. Зокрема, наночастинки аурому використовуються для створення препаратів, діючих за принципом "золота куля". Вони представляють собою наночастку аурому покриту адресним агентом, який кріпить частинку безпосередньо до пухлини. Після кріплення частинки її опромінюють високо інтенсивним інфрачервоним світлом, який її розігріває. За рахунок такого розігріву відбувається випалювання пухлини, а здорові тканини залишаються не пошкодженими. На даний момент компанія володіє технологіями синтезу наночастинок металів: Ag, Au, Cu, Zn, Co, Ni, Fe, Bi, Pb, і постійно розширює лінійку [110].

Наноматеріали, отримані хімічним способом, нерідко можуть впливати негативно на метаболізм багатьох життєво важливих органів, оскільки вони заключають у собі деякі токсичні властивості вихідних хімічних сполук. Це робить проблематичним використання їх в областях з жорсткими вимогами стосовно біологічної чистоти тканин і органів, перш за все в гуманній і ветеринарній медицині.

Як вважають В.Г. Каплуненко, Н.В. Косінов, найбільш перспективним для використання в медицині і ветеринарії є металеві наночастинки, засновані на використанні фізичних явищ. В першу чергу це відноситься до гідратованих наночастинок металів (краще, мікроелементів), отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології [160], розробленої на основі нового фізичного явища в областях високих концентрацій енергій [158]. Такі наноматеріали є високо координаційними аніоноподібними аквахелатами

нанометалів, які характеризуються високими значеннями координаційних чисел і можуть бути описані наступною загальною формулою: $[Me_n^{2n-}(H_2O)_n]$, де Me_n – хелатоутворюючий метал у вигляді наночастинки, H_2O є лігандом, n – кількість молекул води відповідно до координаційного числа хелатоутворюючої електрично зарядженої наночастинки металу Me_n^{2n-} з величиною поверхневого заряду $2n$ - [159].

Гідратовані наночастки металів – це аналоги комплексних сполук, що складаються з комплексоутворювача, яким є одна або декілька наночасток, які мають поверхневий електричний заряд, і лігандів, в якості яких використовуються молекули води. При цьому кількість ліганд-молекул води – це координаційне число, яке визначається кількістю пар електронів, що знаходяться на поверхні наночастинки [167].

Хелатування наночастинки молекулами води дозволяє аквахелату легко проникати через мембрани клітин, а наночастинці легко “розкриватись”, що створює умови для його високої активності [161].

Можливість надавати координаційному числу великих значень (більше 12), недосяжних у традиційних комплексоутворювачах, є основною відмінною особливістю синтезованих нових наноматеріалів. При цьому хелатування наночасток молекулами води за рахунок гідрогенних зв’язків молекул води з електрично зарядженою поверхнею наночастинок приводить до утворення стійких хелатних комплексів без додавання інших лігандів [162].

Певна група гідратованих наночасток металів може бути використана в якості ефективних та екологічно безпечних дезінфікуючих і лікувальних засобів. До таких наноматеріалів, в першу чергу, відносяться наноаргнетуму аквахелат $[Ag_n^{2n-}(H_2O)_n]$, нанокупруму аквахелат $[Cu_n^{2n-}(H_2O)_n]$, а також аквананоцинк і аквананомагній та інші гідратовані наночастки металів. При цьому найбільш ефективним є використання наночастинок металів у вигляді структурованих агломератів, що є сукупністю коротко замкнутих гальванічних пар з наночастинок двох металів. Сумісне використання двох

металів, зокрема Ag і Cu, для отримання бактерицидних розчинів відомо з давніх часів. Так, дослідниками шумерської культури знайдені металеві посудини, виготовлені з комбінації металів – аргентуму і купруму, які використовувались для лікувальної мети. Це знаменита “ваза Ентемени” і мідні глеки з срібним носиком. Очевидно, шумери знали, що купрум і аргентум – це метали-синергісти, і їх сумісна дія на мікроорганізми значно вища, ніж у аргентуму і у купруму окремо. Дослідники вважають, що при зберіганні вода перетворюється на цілющий і омолоджуючий еліксир. Таким чином, шумери першими використали спільно аргентум і купрум для отримання цілющої рідини. Ваза Ентемени збереглася до наших днів як пам’ятник шумерській культурі [32].

Один з синтезованих наноматеріалів з біоцидними властивостями на основі сумісного використання наночасток аргентуму і купруму у вигляді срібно-мідних наноагломератів має назву “Шумерське срібло”. Структурний склад цього наноматеріалу можна представити структурною формулою $[(Ag+Cu)_n^{2n-}(H_2O)_n]$. Керована структуризація нанометалів здійснюється під час ерозійно-вибухового диспергування, коли наночастки, що утворюються, знаходячись у потоках електронів, набувають поверхневого електричного заряду. Агломерати наночасток є сукупністю короткозамкнутих гальванічних пар з наночасток двох металів, що створюються за рахунок різних електродних потенціалів аргентуму і купруму. Функціонально такі наногальванічні елементи знаходяться у складі агломератів у включеному стані у вигляді коротко замкнутих гальванічних пар. До того ж, використання в структурованих агломератах наночастинок бактерицидних металів з різною спрямованістю бактерицидної дії дозволяє розширити загальний спектр і потужність бактерицидної дії препарату і реалізувати одночасно антибактеріальну, антивірусну і антигрибкову дію [157].

Встановлено, що наноаквахелати металів за перорального надходження в тваринний організм з успіхом замінюють застосування солей мікроелементів [52–54].

Гідратовані наночастки металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; у вигляді колоїдного розчину промислово виготовляється в Україні (ТУ У 24.6-35291116-001:2007 та ТУ У 24.6-35291116-002:2008) [134], див. додаток А.

Отже, підсумовуючи вищезазначене, наночастки металів володіють рядом широких у ветеринарно-медичних напрямках властивостей. Вони здатні виступати в якості: основних діючих речовин, стимуляторів обмінних процесів організму, мікроелементів, носіїв лікарських засобів, маркерів і багатьох інших функціональних елементів ветеринарних препаратів.

Використовуючи властивості наночасток металів, можна створювати принципово новітні ветеринарні препарати. Наночастки металів співрозмірні з білками та іншим складним молекулам в організмі тварин. Співвідношення розмірів цих молекул за взаємодії з наночастками не викликає їх деформації, що відкриває можливості для створення складних ветеринарних препаратів.

Інноваційні антимікробні засоби, засоби адресної доставки, вузько спрямовані препарати і багато інших засобів із застосуванням наночасток металів вже інтенсивно розробляються в науково-дослідних лабораторіях багатьох країн світу.

Згідно опрацьованих літературних джерел, майже немає даних щодо використання з лікувальною метою наночасток металів за патології кісток у свійських тварин. Вивчення лікувальних ефектів наночасток металів, особливо їх водних розчинів, які приймають участь в обміні речовин кісткової тканини тварин є досить актуальним.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконана протягом 2007–2016 років на кафедрі акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету. Експериментальні дослідження проводилися на лабораторних тваринах (кролі, щурі, миші) із віварію факультету ветеринарної медицини Одеського ДАУ та собаках, які належали власникам тварин м. Одеси і Одеської області. Лабораторні тварини (кролі, щурі, миші) і собаки, з переломами кісток кінцівок та гнійним остеомієлітом, протягом експерименту знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в умовах ветеринарних клінік м. Одеси: ФОП “Жорник Д.В.”, “Ексвет”, “Одеський амулет”, Одеського державного цирку, кафедри акушерства і хірургії та віварію факультету ветеринарної медицини Одеського державного аграрного університету. Лабораторні дослідження виконувались у клініці лабораторної діагностики військово-медичного клінічного центру південного регіону (м. Одеса).

Обґрунтування нанотехнологій в багатьох галузях науки і техніки сьогодні є одним із пріоритетних напрямів наукових розробок та їх практичного застосування. Не є винятком необхідність використання нанотехнологічних можливостей і в лікуванні травм кісток, найбільш поширених саме у собак.

Визначення можливостей використання нанотехнології в лікуванні фрактурних уражень ґрунтується на врахуванні безпечності їх застосування для тваринного організму за наявності антисептичної та остеорепаративної здатності. В основі останньої лежить потужна біологічна активність мікроелементів, застосування яких за травми кісток у нановеличинах зумовлене наявністю у нанокластерів металів корпускулярного і хвильового ефектів, що цілком узгоджується із законами квантової фізики щодо поведження часток такого роду безпосередньо в самому організмі [223].

Визначальним для використання наноматеріалів у біології і медицині є їх чистота як за хімічним, так і за екологічним критерієм. При цьому найбільшу перспективу мають матеріали, які додатково відповідають таким основним вимогам, як біосумісність з конкретним біологічним об'єктом (клітиною, тканиною, органом і цілісним тваринним організмом).

У сучасній нанотехнологічній науці перспективним вважається використання для потреб медицини гідратованих і карботованих наночасток [134]. У представленій роботі проведено вивчення гідратованих наночасток (наноаквахелатів) металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології (виробник ТОВ “Наноматеріали і нанотехнології”, Україна, м. Київ). Дослідження включали декілька етапів та проводились за схемою (рис. 2.1).

Експериментальні дослідження виконані на лабораторних тваринах (кролі, щурі, миші) і клінічно здорових та хворих собаках з дотриманням біоетичних норм відповідно до Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 28.03.2006 р. та “Європейської конвенції на захист хребетних тварин” від 13.11.1987 р.

Дослідження проводились як на клінічно здорових собаках, так і на собаках, що надходили на амбулаторний прийом у ветеринарно-медичні лікарні м. Одеси. Всього досліджено 325 собак. Крім того, були проведені статистичні дослідження собак з ураженням кісток, у кількості 747 голів. Узагальнена характеристика проведених досліджень представлена в таблиці 2.1.

Для дослідження лікувального впливу наночасток металів на уражену кістку, необхідно було визначитись, які саме трубчасті кістки найбільш часто піддаються впливу травматичних чинників. Для цього проводився аналіз кількості і характеру травматичних переломів скелета у собак. Були проведені статистичні дослідження річної звітності собак з переломами кісток (n=747). Остаточний діагноз на переломи кісток кінцівок у собак ставився на підставі клінічних (порушення функції кінцівки, наявність



Рис. 2.1. Схема етапів досліджень.

Таблиця 2.1

Узагальнена характеристика досліджень

Дослідження	Об'єкт досліджень	Методика досліджень	Кількість
1) Вивчення поширення переломів кісток у собак	Собаки з переломами кісток	Статистичні дослідження	747 тварин
2) Вивчення анатомо-топографічних та комп'ютерно-томографічних особливостей передпліччя і гомілки	Трупи собак	Морфологічні і морфометричні дослідження	10 трупів тварин
	Клінічно здорові собаки	Клінічні обстеження, Комп'ютерно-томографічні дослідження	10 тварин
3) Вивчення мікроскопічних змін променевої та великогомілкової кісток при їх переломах у порівнянні з нормою	Клінічно здорові собаки	Трепанобіопсія кісткової тканини і тканин регенерату в ділянці перелому, гістологічні і гістохімічні дослідження	5 собак
	Собаки з переломами кісток		35 собак
4) Дослідження подразнюючої, шкірно-резорбтивної і алергізуючої дії наноаквахелатів металів на організм лабораторних тварин	Клінічно здорові лабораторні тварини:	Клінічні дослідження, гематологічні дослідження	
	Кролі		12 голів
	Миші		40 голів
	Щури		56 голів
5) Дослідження впливу наноаквахелатів металів на організм собак	Клінічно здорові собаки	Клінічні обстеження, рентгенограмметричні, рентгеноденситометричні, гематологічні, біохімічні, імунологічні дослідження	30 собак
6) Дослідження впливу наноаквахелатів металів на організм лабораторних щурів після перелому стегнової кістки	Щури з інтактними кістками кінцівок та з переломом стегнової кістки	Клінічні обстеження, біохімічні дослідження	56 голів

продовження таблиці 2.1

7) Лікування переломів кісток у собак із застосуванням наноаквахелатів металів	Клінічно здорові собаки Собаки з переломами кісток кінцівок	Біохімічні дослідження Клінічні обстеження, гематологічні, рентгенологічні, біохімічні дослідження	5 собак 90 собак
8) Вивчення впливу наноаквахелатів металів на щільності променевої і великогомілкової кісток собак в нормі та в ділянці перелому	Клінічно здорові собаки Собаки з переломами кісток кінцівок	Визначення мінеральної насиченості трепанобіоптатів, рентгеноденситометричні дослідження	6 собак 15 собак
9) Вивчення впливу наноаквахелатів металів на формування фрактурної мозолі при закритих переломах трубчастих кісток собак	Собаки з закритими переломами кісток кінцівок	Трепанобіопсія кісткової тканини і тканин регенерату в ділянці перелому, гістологічні і гістохімічні дослідження	10 собак
10) Вивчення впливу наноаквахелатів металів на систему сполучної тканини в зв'язку з відкритим переломом у собак	Собаки з відкритими переломами кісток кінцівок	Клінічні обстеження, біохімічні дослідження	10 собак
11) Застосування наноаквахелатів металів: Ag, Cu, Zn, Mg, Co, Fe в лікуванні гнійного остеомієліту собак	Собаки з відкритими переломами кісток кінцівок Собаки хворі на гнійний остеомієліт кісток кінцівок	Бактеріологічні дослідження з дослідженням на чутливість мікроорганізмів ранового ексудату до антибіотиків Клінічні обстеження, рентгенологічні, гематологічні і біохімічні дослідження	75 собак 34 собаки

крепітації під час пасивних рухів, несправжній суглоб тощо) і рентгенографічних досліджень.

Здебільшого у ветеринарній хірургії мало уваги приділяється анатомо-топографічній характеристиці переломів та їх біомеханіці, морфо-функціональному стану кісткової системи в цілому та її структурним елементам зокрема, первинним змінам у ділянці кісткової травми. В зв'язку з цим спочатку вивчали морфологічні та фізичні характеристики променевої (n=10) і великогомілкової (n=10) кісток трупів собак, на які припадає досить суттєва частка фрактур трубчастих кісток. Після їх препарування, видалення м'яких тканин, повздовжнього і поперечного розпилів, вивчали діаметри кістково-мозкового каналу та товщину стінок вищезазначених кісток у ділянках діафізів, проксимального і дистального епіфізів. Їх фізичні характеристики вивчали у клінічно здорових собак (n=10) методом комп'ютерної томографії за різних показників товщини кісткових стінок. При цьому для вивчення комп'ютерно-томографічної щільності вище зазначених кісток та їх диференціації від оточуючих тканин використовували критерії щільності (табл. 2.2) опрацьовані нами раніше [327].

Таблиця 2.2

Середні величини КТ-щільності для ряду біологічних об'єктів у собак

Об'єкт виміру	Діапазон Н/Хаунсфілд, од
Речовина мозку:	
- сіра	+36 до +46
- біла	+22 до +33
- спинномозкова рідина	+4 до+16 ;
- кров	+12
- кров, що згорнулася	+55 до +75
- повітря	-1000
- жир	-100
- кістка	+200 до +2000
- вода	0

Для проведення комп'ютерної томографії собак фіксували у спинному положенні (рис. 2.2) після седації 2 % розчином ксилазину у дозі 1–2 мг/кг та внутрішньовенної анестезії 1 % розчином пропофолу у дозі 2–4 мг/кг, з послідуною за необхідності її пролонгацією у дозі 0,5–1 мг/кг/хвилину [254].



Рис. 2.2. Положення собаки під час КТ-досліджень кінцівок

Потім здійснювали сканування кісток передпліччя і гомілки у поперечному напрямку, вимірюючи КТ-щільність діафізів і епіфізів вищезазначених кісток (рис. 2.3). КТ-дослідження проводили у комп'ютернотомографічному відділенні військово-медичного клінічного центру південного регіону (м. Одеса).

З метою вивчення гістоморфологічних особливостей діафізів променевої і великогомілкової кісток у клінічно здорових собак віком 1–2 роки ($n=5$) отримували (за ксилазин-кетамінового наркозу) кісткові біоптати. Також гістоморфологічні дослідження проводили у собак з переломами кісток передпліччя та гомілки ($n=35$). У них методом економної трепанобіопсії отримували невеликі фрагменти із здорових та травмованих ділянок.

Після отримання фрагментів кісток проводили їх фіксацію у 10 % нейтральному формаліні, декальцинували у 7 % азотній кислоті. Заморожені та парафінові гістозрізи фарбували гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон [195].

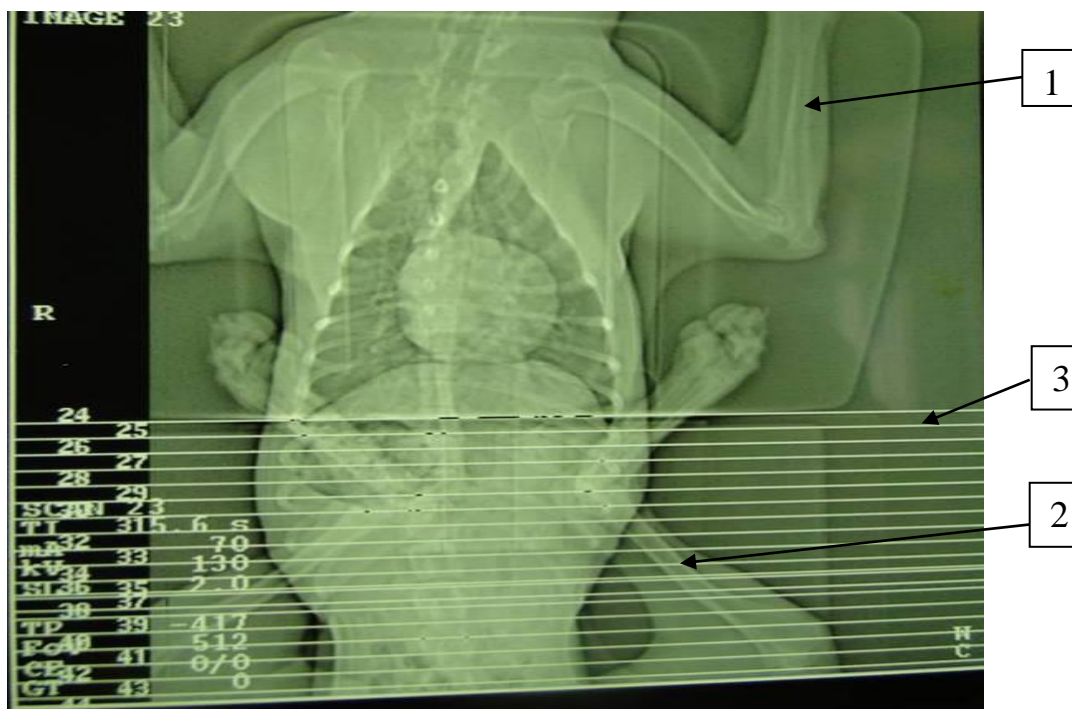


Рис. 2.3. Дослідження КТ-щільності великогомілкових кісток у собаки:
1 – діяфіз променевої кістки; 2 – діяфіз великогомілкової кістки; 3 – лінії КТ сканування

Для фарбування гематоксилін-еозином, зрізи переносили препарувальною голкою з води в розчин гематоксиліна на 2–5 хв., промивали у воді 2–5 хв., занурювали на 10–20 с. в 1 % розчин хлористої кислоти на 70 % спирті, послідовно промивали у чистій воді 5–10 хв., слаболужному розчині 10 хв., знову чистою водою протягом 10–15 хв. і фарбували еозином протягом 3–5 хв. Далі промивали 1–2 хв. водою, зневоднювали в спиртах висхідної міцності (75, 90, 100), просвітлювали в карбоксиліолі з подальшим перенесенням у ксиліол на 2–3 хв. За допомогою шпателя і голки зрізи

переносили на предметне скло, висушували фільтрувальним папером, заключали в канадський бальзам і накривали покривним склом.

Фарбування гематоксилін-еозином включає використання основного барвника гематоксилін, який забарвлює базофільні клітинні структури в яскраво-синій колір, і спиртового кислого барвника еозину, який надає еозинофільним структурам клітини червоно-рожеве забарвлення. При цьому внутрішньо- і позаклітинні білки забарвлюються у червоно-рожевий колір; еритроцити – у яскраво-червоний; нуклеїнові кислоти (клітинне ядро, рибосоми і багаті на РНК ділянки цитоплазми) – у яскраво-синій колір [99].

Забарвлення за Ван-Гізон проводили наступним чином: зрізи інтенсивно фарбували гематоксиліном і споліскували у воді, після цього одразу переносили в пікрофуксин на 3–5 хв., швидко промивали у воді, зневоднювали 95 % спиртом 1–2 хв., просвітлювали карбоксиллом, заключали в канадський бальзам і накривали покривним склом. При цьому сполучна тканина фарбується в яскраво-червоний колір, решта тканин у жовтий або в сірувато-жовтий. Ядра забарвлюються в чорний або темно-фіолетовий колір [310]. Гістологічні і гістохімічні дослідження виконував на кафедрі патологічної анатомії НУБіП України (завідувач кафедри, професор, доктор вет. наук Борисевич Б.В.).

Вивчення місцево-подразнюючого, шкірно-резорбтивного і алергізуючого впливу суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag на організм тварин було проведено на кролях, мишах і щурах, що стало передумовою подальшої їх клінічної апробації за уражень кісток [164].

При дослідженні подразнюючої дії наноаквахелатів металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; на шкіру (нашкірно і внутрішкірно) і слизові оболонки в дослідну та контрольну групу відбирали по 6 кролів (масою 2,2–2,4 кг). За нашкірної аплікації наноаквахелатів металів урахувували функціональні та структурні зміни шкіри: еритема, набряк, тріщини, виразки, температура. Площа нанесення наноаквахелатів складала 80–82 см² (5 % від загальної поверхні тіла тварини). За 2 дні до експерименту вистригали шерсть на спині,

уникаючи механічних пошкоджень шкірного покриву. Суміш наноаквахелатів металів рівномірно розподіляли на поверхні ділянки в дозах від 0,02 до 0,1 мл/см² (в концентрації від 100 до 1000 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм). Експозиція дорівнювала 4 год., після чого шкіру ретельно протирали ватним тампоном, змоченим дистильованою водою. Реакцію шкіри на вплив наноаквахелатів металів оцінювали через 1 і 16 год. після одноразового нанесення. Тваринам контрольної групи проводили аплікацію деіонізованої води.

Подразнюючу дію наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) за внутрішкірного введення оцінювали за інтенсивністю забарвлення тканин на тлі внутрішньовенного введення 1 % розчину трипанового синього за 8-бальною шкалою. Тварин фіксували в спинному положенні, на черевній стінці вистригали волосяний покрив. Оголену ділянку ділили на 6 полів загальною площею близько 20 см². У центрі 3 полів у кожного кроля вводили суміш наноаквахелатів металів внутрішньошкірно в об'ємі 0,1 мл (в концентрації 200 мг/л). Через 20 хв. внутрішньовенно вводили 1 % розчин трипанового синього в дозі 1 мл/кг маси тіла кроля. Через 30, 60 і 180 хв. після введення барвника досліджували забарвлення шкірних зон у ділянці ін'єкції наноаквахелатної суміші наночасток.

Подразнюючий вплив суміші наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) на слизові оболонки вивчали на підставі візуальної оцінки стану кон'юнктиви (в балах), рогівки та повік кролів після закапування в око 2 крапель суміші наноаквахелатів металів (в концентрації 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм). При цьому досліджували клінічний стан тварин (температура, пульс, дихання), а оцінку стану кон'юнктиви, рогівки і повік очей кролів та їх клінічного стану проводили на початку дослідження, через 30 хв., а потім через кожну годину (після початку дослідження) впродовж 6 год.

Дослідження по вивченню шкірно-резорбтивної дії наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) виконували на білих мишах і щурах. Оцінка шкірно-резорбтивної дії суміші наноаквахелатів металів (концентрація 100

мг/л, розмір наночасток 1–50 нм) на білих мишах (n=40) масою 18 ± 2 г. проводилась з часом експозиції – по 2 год. на добу, після чого шкіру хвоста ретельно протирали ватним тампоном, змоченим дистильованою водою протягом 14 діб. Для оцінки шкірно-резорбтивної дії препарату в дослідах на білих щурах (n=40) масою 210 ± 10 г суміш наноаквахелатів металів наносили на попередньо підготовлені ділянки шкіри при щільності нанесення $0,5\text{--}0,6$ мл/см² (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм) і експозиції 2 год., після чого шкіру ретельно протирали ватним тампоном, змоченим дистильованою водою. Тривалість досліду складала 14 діб, кратність нанесення – 7 разів на тиждень. Критеріями шкірно-резорбтивної дії препарату слугували загибель або виживання лабораторних тварин, зміни їх маси і температури тіла, зміни показників крові (лейкоцити, еритроцити), загальний стан і зовнішній вигляд тварин.

Вивчення алергізуючих властивостей суміші наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) проведено на білих щурах (n=16) масою 210 ± 10 г, у кожній групі (дослідній і контрольній) було по 8 тварин. Тваринам дослідної групи на вистрижені ділянки шкіри бокової поверхні тіла наносили по 0,5 мл суміші наноаквахелатів металів на площі 5 см² при щільності суміші наноаквахелатів $0,1$ мл/см² (концентрація 200 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм) 1 раз на добу протягом 18 днів. Перше тестування проводили шляхом нанесення препарату в дозі у 5 разів більшої за сенсibiliзуючу після 10 аплікацій, далі – через 14 і 20 діб від початку аплікацій. Реакцію шкіри (гіперемія, набряк шкіри, десквамація) враховували за шкалою оцінки проб. Тваринам контрольної групи застосовували лише мінімальні дози.

Вивчення впливу перорального застосування наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) на показники міцності променевої і великогомілкової кісток клінічно здорових собак проводили застосовуючи клінічні, рентгенограмметричні, рентгеноденситометричні дослідження. В дослід відібрали 10 безпородних собак – самців із масою тіла 10–10,5 кг віком 1–1,2 роки, яких утримували у вольєрі і забезпечували щоденним моціоном на

відстань 1,5 км. Собак годували згідно зоотехнічних норм. Дослід тривав 31 добу. Собакам дослідної групи (n=5) щоденно перорально задавали по 5 мл суміші рівних частин наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу). В контрольній групі тварини (n=5) отримували таку ж кількість води. Протягом всього дослідження у тварин визначали показники загального клінічного стану, температури тіла, частоти дихання і пульсу.

Стан кісток визначали на рентгенограмах, отриманих на радіографічних плівках. Собак фіксували на столі, підкладаючи у напрямку променів касети з плівкою 18x24 см. Фокусну відстань тубуса для зйомки кінцівки встановлювали на віддалі 60 – 70 см, експозиція зйомки 0,03–1 с., за напруги струму на трубці від 35 до 50 кВ, анодному струмі від 5 до 100 мА. Знімки обробляли при ідентичних технічних умовах. На середині діафізу визначали діаметр кістки (рентгенограмметрія), а за допомогою мікрофотометра встановлювали її щільність (рентгеноденситометрія).

Рентгеноденситометрія дозволяє отримати об'єктивну оцінку щільності і мінеральної насиченості кісткової тканини за інтенсивністю її рентгенівського зображення. Інтенсивність рентгенівської тіні на 95 % зумовлена мінеральним компонентом [273], оскільки 79,6 % рентгенівських променів поглинається кальцієм, 14,8 – фосфором і лише 5,5 – киснем, а 0,1 % – вуглецем [225, 274]. Тобто зміни оптичної щільності рентгенівської тіні достовірно свідчать про вміст мінеральних компонентів у кістковій тканині [321, 363, 509].

Щільність кістки в середині діафіза на рентгенограмах відображена у вигляді денситометричної кривої (рис. 2.4), яку отримували за допомогою мікрофотометра (МФ-4, розмір світлового вікна 1x5 мм). При цьому реєструється оптична щільність рентгенограм. Денситометрична крива визначалася посередині діафізу перпендикулярно довжині кістки (рис.2.5).

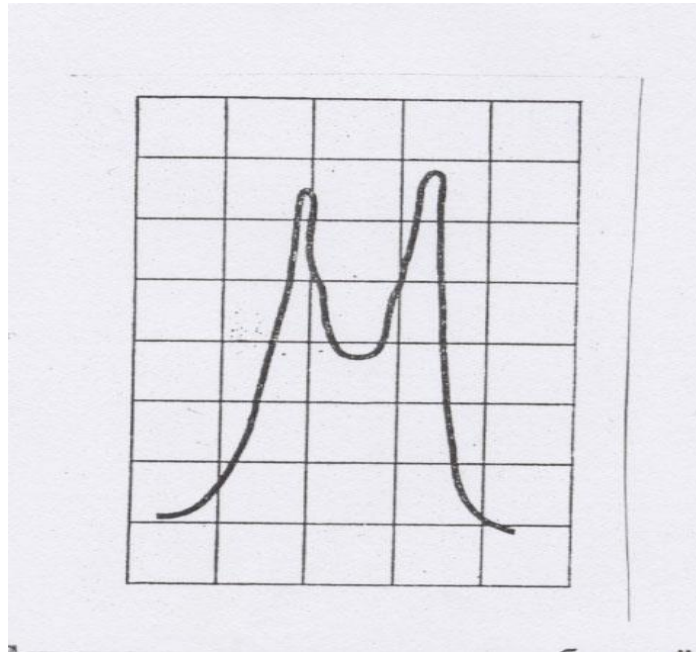


Рис. 2.4. Денситограма поперечника трубчастої кістки

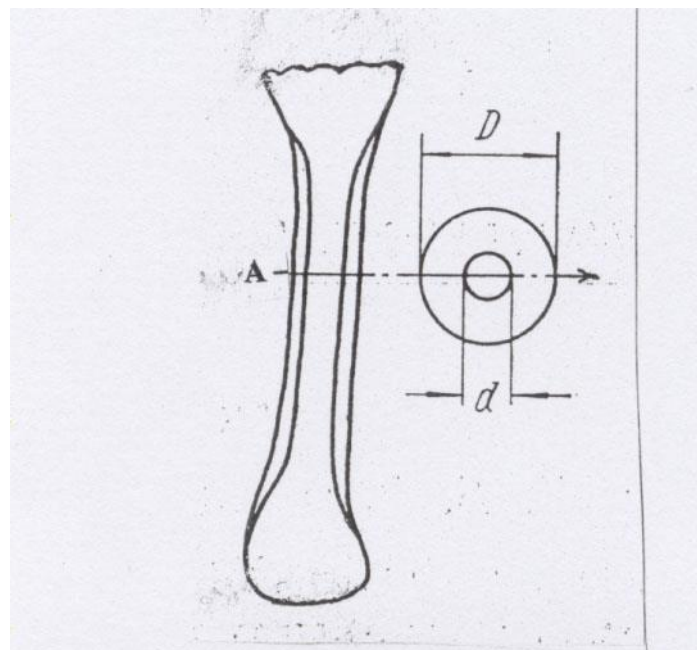


Рис. 2.5. Напрямок проведення денситометрії:
 А – напрям проходження рентгенівського проміння;
 D – діаметр (поперечник) кістки в зоні діалізу;
 d – діаметр (поперечник) кістково-мозкового каналу

З метою стандартизації результатів використовували рентгенівський оптичний клин. Останній забезпечений метричною шкалою із зазначенням

кількості фосфорно-кальцієвих солей у кожній окремій ділянці [156] (рис. 2.6, 2.7).

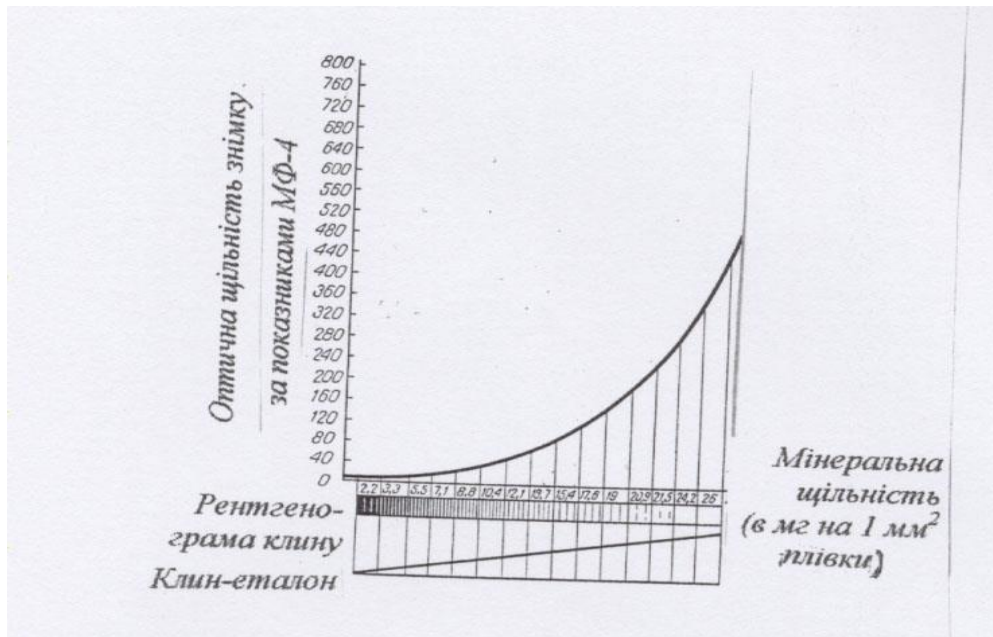


Рис. 2.6. Графічний принцип рентгеноденситометрії

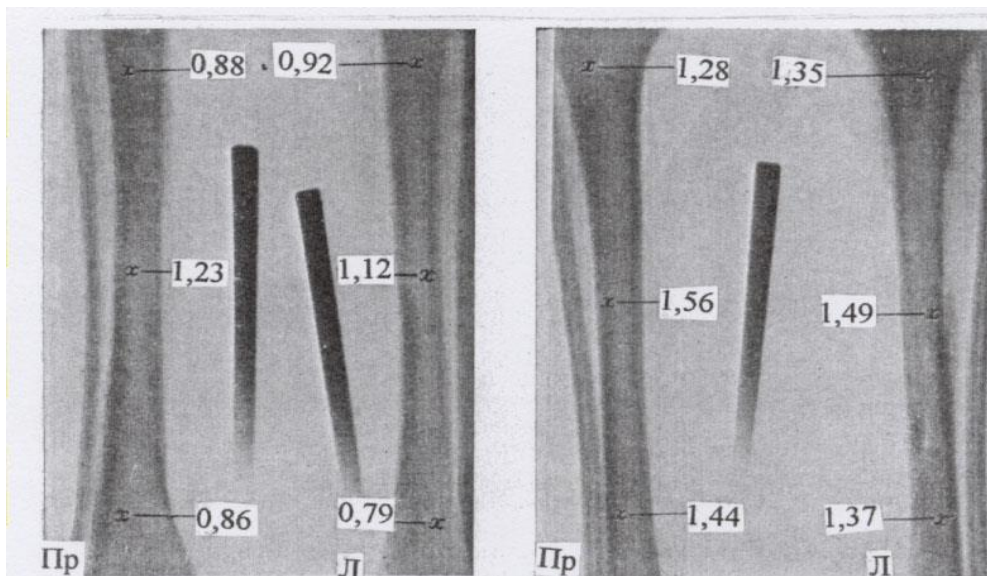


Рис. 2.7. Рентгенограма кісток гомілки з клином-еталоном

Відношення встановленої щільності до товщини (ширини) кістки дає уявлення про щільність кістки в 1 мм^3 :

$$P_1 = \frac{P}{B}$$

де P_1 – щільність кістки в 1 мм^3 ; P – одиниця щільності кістки в 1 мм^2 рентгенівської плівки; B – товщина (ширина) кістки в мм.

З метою виключення впливу м'яких тканин за визначення щільності кістки використовували коефіцієнт, уведений Г.І.Алексєєвою і О.М.Павловським [11] – $(0,77 \times 0,73 = 0,56)$. Таким чином, реальна щільність кістки (P_2) встановлюється за формулою:

$$P_2 = \frac{P}{0,56 B}$$

Рентгеноденситометричні дослідження виконували на базі лабораторії зносостійкості та фізичних приладів Центральної заводської лабораторії ДП “Завод імені В.О. Малишева” (м. Харків).

У наступній серії дослідів вивчали вплив перорального застосування наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) на гематологічні показники клінічно здорових собак, застосовуючи загальноприйняті методи дослідження (кількість гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів, вмісту в сироватці крові загального білка і його фракцій, активність лужної фосфатази (ЛФ), супероксиддисмутази (СОД) та каталази (Кат)).

Одночасно з вивченням гематологічних показників у цих тварин досліджували вплив наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) на неспецифічну резистентність за показниками гуморальних (лізоцим, бета-лізин, бактерицидна активність сироватки крові (БАСК)) і клітинних (фагоцитарне число і фагоцитарний індекс нейтрофілів) факторів неспецифічної резистентності [61–63].

В дослід відібрали дві групи клінічно здорових собак 11–12-місячного віку породи східноєвропейська вівчарка масою 20–20,5 кг. В дослідній і контрольній групах було по 5 тварин. Собакам дослідної групи протягом 31

добі щоденно перорально задавали по 10 мл суміші рівних частин наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag (концентрація 100мг/л, розмір наночасток 1–50нм, 0,1мл/кг кожного наноаквахелату металу). Контрольні тварини отримували таку ж кількість води.

Протягом всього періоду дослідження у тварин визначали загальний клінічний стан, температуру тіла, частоту дихання і пульсу. Показники крові у собак вивчали перед проведенням і під час досліджень на 14-ту і 32-ту добу. Кількість загального білка визначали рефрактометричним методом (рефрактометр ИРФ-4546), уміст у сироватці крові білкових фракцій – нефелометрично, активність супероксиддисмутази в еритроцитах та активність каталази в крові – спектрофотометрично (спектрофотометр СФ-101), активність ЛФ в сироватці крові – за показником гідролізу β-гліцерофосфату [175]. Фагоцитарну активність нейтрофілів вивчали за методом Е.Ф.Чернушенко та Л.С.Когосової (1978) із використанням як тест-культури *Staphylococcus aureus* (штам 209-3) [369], БАСК – фотоелектроколориметричним методом за О.В.Смирновою (1978) із тест-культурою *E. coli* (штам 0-139), активність бета-лізину – за методом О.В.Бухаріна (1970), лізоцимну активність сироватки крові – фотоелектроколориметричним методом у модифікації відділу зоогієни УНДІЕВ із тест-культурою *Micrococcus lysodecticus* (штам 2655) [370].

Дослідження впливу наноаквахелатів металів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) на імунну функцію клінічно здорових собак вивчали одночасно з вивченням показників характеризуючих стан печінки і нирок.

В крові визначали основні характеристики імунологічної функції – фракції імуноглобулінів (G, A, M) – метод радіальної імунодифузії за G. Mancini (1970) [88, 91, 198, 255, 394]. Оцінку кількісних показників Т- і В-систем імунітету проводили з використанням методів розеткоутворення з еритроцитами барана [143, 437, 479]. Для оцінки Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій визначали загальну кількість Т-лімфоцитів (Т-РУК), теофілінчутливі та теофілінрезистентні Е-РУК. Визначення кількості Е-РУК

проводили в реакції змішаного розеткоутворення з еритроцитами барана за методом M. Jondal et al. (1972), а РУК, чутливі до теофіліну – за методом S. Limatibul et al. (1978) [500, 516].

Вивчення функціонального стану печінки і нирок проводили за показниками активності індикаторних для печінки ферментів: аспаратамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), ЛФ, холінестерази (ХЕ) та α -амілази; білкового та пігментного обміну, сечовиноутворення, фільтраційної функцію нирок – за рівнем креатиніну. При цьому стан клітин печінки оцінювали за активністю індикаторних ферментів у сироватці крові: АсАТ і АлАТ – методом Райтмана і Френкеля; ГГТ – колірною реакцією з L- γ -глутаміл-n-нітроаніліном, ЛФ – набором реактивів фірми “SIMKO Ltd”, ЛДГ – методом Савела і Товарека, ХЕ – фотометрично із використанням субстрату ацетилхолін хлориду та α -амілази – методом Каравея. Білоксинтезувальну функцію печінки досліджували за вмістом у сироватці крові загального білка (рефрактометрично) і білкових фракцій (нефелометрично), пігментну – за вмістом білірубіну (метод Ієндрашика, Клеггорна і Грофа в модифікації В.І. Левченка та В.В. Влізла), сечовиноутворювальну – за рівнем сечовини (реакцією з діацетилмонооксимом), а креатинін – ензиматичною реакцією Яффе [149, 175].

Наступним етапом досліджень була оцінка ступеня системних пошкоджень за скелетної травми і корекції виявлених порушень наноаквахелатами металів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag), яку проводили на 56 щурах-самцях масою 180–210 г. Першу групу склали інтактні тварини. Іншим гризунам під легким наркозом діетиловим ефіром, у відповідності з вимогами щодо анестезії лабораторних тварин [445, 578], моделювали закритий перелом середньої частини діафізу стегнової кістки без наступної іммобілізації. Щурам дослідної групи через 1 год. після травми перорально задавали по 1 мл/добу суміші наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag;

(концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм. Тваринам контрольної групи лікування не проводили. Щурів контрольної та дослідної груп забивали декапітацією через 10, 25 та 42 дні, серіями по 8 гол. (з дотриманням норм біоетики). При цьому використовували загальноприйняті методичні прийоми по визначенню системних факторів травматичної хвороби і її локальних проявів [72, 90]. Зокрема у сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) у модифікації за В.В. Николайчик [207], малонового діальдегіду (МДА) – модифікація Л.И. Андреева у тесті з тіобарбітуровою кислотою [13], концентрацію лимонної, молочної і янтарної кислот. Також досліджували відношення маси наднирників до 100 г маси тіла тварини за стандартними методиками. У кістковій мозолі, через 42 днів після перелому, визначали (загально-прийнятими біохімічними методами) вміст загального кальцію і фосфору, колагену і неколагенових білків, лимонної кислоти, тобто факторів, які визначають зрілість кісткового регенерату [73, 74].

Наступним етапом представленої роботи було вивчення впливу наноаквахелатів металів на перебіг репаративного остеогенезу за переломів кісток у собак. В першій серії цього етапу вивчали вплив наноаквахелатів металів на зрощення спонтанних поперечних переломів кісток передпліччя і гомілки без зміщення уламків. Собак породи східноєвропейська вівчарка 9–11 місячного віку, самки, живою масою 20–20,5 кг. розділили на дві групи (контрольну і дослідну) по 5 гол. у кожній.

Протягом всього дослідження у тварин визначали загальний клінічний стан, температуру тіла, частоту дихання і пульсу. Контроль процесу консолідації переломів проводився за допомогою рентгенівського дослідження. Гематологічне дослідження виконували на 7-му, 14-ту та 28-му добу після виникнення перелому.

Тваринам обох груп накладали іммобілізуючі затвердіваючі пов'язки, які знімали після утворення щільної кісткової мозолі. Тваринам дослідної групи щоденно перорально задавали 10 мл суміші рівних частин

наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу), а контрольним – таку ж кількість води. Гематологічні дослідження включали визначення гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, загального білку, глюкози, кальцію і фосфору [20, 149].

В подальшому проводили вивчення впливу перорального застосування наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; на зрощення закритих переломів променевої і великогомілкової кісток у собак за різних методів остеосинтезу. Для цього сформували чотири групи (по 5 гол. у досліді та 10 гол. у контролі) собак із закритими переломами променевої і великогомілкової кісток. Після проведення оперативного доступу до ураженої кінцівки, з урахуванням анатомічних особливостей [432, 476, 477, 507], тваринам першої дослідної групи застосовували накладний екстракортикальний остеосинтез, другої – остеосинтез ребристим штифтом, третьої – остеосинтез штифтом круглого перерізу і тваринам четвертої дослідної групи накладали отвердіваючу декстринову пов'язку. Собакам всіх дослідних груп впродовж 35 діб щоденно перорально задавали суміш рівних частин наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу). Контрольні тварини отримували таку ж кількість води.

Протягом цього досліді проводили рентгенологічне дослідження, а також визначали загальний клінічний стан, температуру тіла, частоту дихання і пульсу. Поряд з цим, з числа вище перелічених собак, були проведені біохімічні дослідження крові у 3-х дослідних (n=5) і контрольних (n=5) групах собак за різних методів остеосинтезу на 21 добу після остеосинтезу. В сироватці крові визначали загальний кальцій, неорганічний фосфор, лужну фосфатазу спектрофотометричним методом на приладі “Мікролаб-200” (реагентами та стандартами фірм “SIGMA”, “HUMAN”», “RANDOX”).

Подальші дослідження були пов'язані з вивченням впливу наночасток металів на зрощення закритих діафізарних переломів у собак залежно від способу застосування наноаквахелатної терапії. Із собак породи німецька вівчарка з переломами кісток передпліччя і гомілки без зміщення уламків масою 18–20,5 кг сформували 3 дослідні та контрольну групи по 5 гол. у кожній. При цьому визначали клінічні особливості перебігу фрактурної хвороби за закритих діафізарних переломів без зміщення уламків за перорального, аплікаційного та перорально-аплікаційного застосування наноаквахелатів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1-50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу). Тваринам першої дослідної групи накладали парафінову затвердіваючу пов'язку та протягом 31-ї доби щоденно перорально задавали по 10 мл суміші рівних частин наноаквахелатів, собакам другої дослідної групи під парафіною пов'язкою залишали шар марлі, до неї підводили тонку канюлю, через яку щоденно (31-ту добу) вливали по 10 мл вищезазначеної наноаквахелатної суміші металів, а у третій дослідній групі щоденно (31-а доба) застосовували обидва методи наноаквахелатної терапії одночасно. В контрольній групі тваринам накладали затвердіваючі парафінові пов'язки та задавали по 10 мл води. В динаміці зрощення переломів у травмованих тварин проводили загальне клінічне дослідження. У собак третьої дослідної (n=5) і контрольної (n=5) групи додатково були проведені біохімічні дослідження (загальний кальцій, неорганічний фосфор, магній, лужна і кисла фосфатази) на 7-му, 14-ту, 24-ту добу та рентгенологічний контроль перебігу репаративного остеогенезу. Результати біохімічного аналізу порівнювали з показниками клінічно здорових тварин (n=5). Їх визначення проводили на автоматичному аналізаторі Stat Fax 1904 Plus (США), використовуючи набори реагентів фірми Vial Diagnostic (Росія, Санкт-Петербург). Рентгенографію здійснювали в 2-х стандартних проекціях на 14-ту і 21-шу добу лікування, з подальшим (у разі необхідності) рентгенографічним моніторингом зрощення кісткових уламків до 35 доби.

Наступним етапом роботи було вивчення впливу наноаквахелатів металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; на мінеральну насиченість *os radia et os tibia* у клінічно здорових собак і у собак з переломами кісток. Для встановлення ступеня об'єктивності рентгеноденситометрії попередньо проводили її порівняння шляхом визначення рентгеноденситометричної щільності діафізів променевих (n=6) і великогомілкових (n=6) кісток та встановлення рівня мінералізації кісткової тканини у клінічно здорових собак (1–2 роки, маса 10–10,5 кг). Після загальної анестезії у собак відбирали трепанобіоптати променевої (n=4) і великогомілкової (n=4) кісток у ділянці діафізів. Спалювання кісткових трепанобіоптатів виконували в муфельній печі при 500°C, за якої повністю зберігаються макро- і мікроелементи [34, 456].

Для визначення змін мінеральної насиченості кісток кінцівок у зв'язку із застосуванням наноаквахелатів металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; було сформовано окрему групу (n=5) клінічно здорових собак (1–2 роки, маса 10–10,5 кг, інтактні тварини). Наноаквахелати металів застосовували перорально у дозі 6 мл 2 рази на добу протягом 30 днів (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу).

В окремому досліді вивчали вплив наноаквахелатів металів на мінеральну насиченість кісток кінцівок у динаміці перебігу фрактурної хвороби у собак, яким застосовувалась зовнішня фіксація кісткових уламків гіпсовою пов'язкою. При цьому наноаквахелати металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; застосовували перорально у дозі 6 мл 2 рази на добу протягом 30 днів (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу). Дослід проведено на собаках віком 1–2 роки, масою тіла 10–10,5 кг (n=5). Тварини контрольної групи (n=5) отримували таку ж кількість води.

Для з'ясування впливу наноаквахелатів металів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; на гістоморфологічні зміни ділянки перелому було вивчено формування фрактурної мозолі у собак з переломами трубчастих кісток за відносно широкою щілини перелому. Вивчення було неможливо без урахування змін

основних матриксних біополімерів у зв'язку із заміною незрілої, відносно пухкої, сполучної тканини (м'якої кісткової мозолі) значно більш зрілою (тверда кісткова мозоля) ущільненою. Згідно сучасних уявлень про механізм репаративної регенерації кісток, важливу роль у зрощенні уламків відіграють компоненти органічного матриксу, представлені в першу чергу протеогліканами, глікопротеїдами, катіонними білками, колагеном [575, 590]. У зв'язку з цим вивчали гістоморфологічні зміни ділянки зрощення у собак з поперечними закритими діафізарними фрактурами променевої і великогомілкової кісток після накладання іммобілізуючої “вікончатої” пов'язки. У дослідній групі (n=5) перорально щоденно протягом 3-х тижнів собакам задавали суміш наноаквахелатів металів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу); а у контрольній (n=5) – таку ж кількість води. Методом економної трепанобіопсії за ксилазин-кетамінового наркозу отримували невеликі фрагменти з різних ділянок щілини перелому променевої і великогомілкової кісток з 10-ї по 25-ту добу, з інтервалом 5 діб. Фрагменти фіксували у 10 % нейтральному формаліні, декальцинацію проводили у 7 % азотній кислоті. Отримували заморожені та парафінові зрізи [99, 195, 294], які фарбували гематоксилін і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, бромфеноловим синім, альціновим синім і проводили ПАС-реакцію[8].

Глікозаміноглікани (протеоглікани або кислі мукополісахариди) виявляли у реакції з альціновим синім. Кислі мукополісахариди включають нессульфатовані та сульфатовані протеогліканові сполуки. Перші представлені переважно гіалуроновою кислотою, другі – хондроїтин-4-сульфатом, хондроїтин-6-сульфатом, дермантансульфатом. При рН 0,5–1,0 альціановий синій забарвлює в синій колір лише сульфатовані мукополісахариди (хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дермантансульфат), а за рН 2,2–2,8 – карбоксильні мукополісахариди (гіалуронова кислота). Зрізи фарбували протягом 15–20 хв у розчині барвника на оцтовокислому буфері з відповідним рН, після чого зрізи

промивали, зневоджували в спиртах, просвітлювали у ксилолі і заключали у бальзам під покривне скло [99]. За даними [250], кислі мукополісахариди при фарбуванні альціановим синім можуть мати синьо-зелене забарвлення. При цьому ядра клітин – темно-сині або темно-червоні.

Глікопротеїни (глікопротеїди або нейтральні мукополісахариди) виявляли ШИК-реакцією [151, 539]. При цьому зрізи окиснювали у розчині KIO_4 20–30 хв при кімнатній температурі або в розчині HIO_4 5–10 хв, відмивали у декількох порціях дистильованої води, фарбували реактивом Шиффа при кімнатній температурі 20–40 хв, промивали у трьох порціях сульфатної води (2 % розчин натрію метабісульфіту на 1 % водному розчині HCl) 2–3 хв, промивали водою, проводили через спирти зростаючої концентрації, просвітлювали і заключали у канадський бальзам під покривне скло. При цьому глікоген фарбується в темно-червоний колір, а нейтральні мукополісахариди – в світло-рожевий колір, що зумовлено наявністю глікопротеїдів [99].

Катіонні білки (амінокислоти: аргинін, гістидин, лізин) виявляли у реакції з бромфеноловим синім за рН 8,2 [550]. При цьому застосовували реакцію з бромфеноловим синім у кислотному розчині, насиченому сулемою [510], який використовується за кількісного визначення білка в клітинах [438]. З метою демаскування основних груп білка, зв'язаних з нуклеїновими кислотами, попередньо проводили гідроліз з трихлороцтовою кислотою [425]. За цим методом після кислотного гідролізу зрізи протягом 30–60 хв фарбували 0,1 % розчином бромфенолового синього на трис-буфері з рН 8,2. Далі зрізи швидко промивали у двох порціях буфера, просушували фільтрувальним папером, зневоджували ацетоном, обробляли ацетон-ксилолом та заключали в нейтральний канадський бальзам. Катіонні білки забарвлюються у темно-синій колір.

Гістологічні і гістохімічні дослідження виконували на кафедрі патологічної анатомії НУБіП (завідувач кафедри, професор, доктор вет. наук Борисевич Б.В.).

Оскільки система сполучної тканини більш виражено реагує при відкритому переломі кістки, то з'ясування її реакції і репаративних можливостей під впливом наночасток металів має важливе теоретичне і практичне значення. Вивчення змін системи сполучної тканини в зв'язку з відкритим переломом, характеру її участі в репаративних процесах та можливості стимулювання останніх наноаквахелатами металів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag; було проведено на двох групах собак з відкритими переломами променевої і великогомілкової кісток, по 5 тварин у кожній, масою тіла 20-20,5кг. Після надання лікувальної допомоги тварини знаходились в ідентичних умовах годівлі і утримання. Проводили хірургічну обробку рани, здійснювали остеосинтез кісткових уламків [375] та місцеву антисептику. Накладали вікончату затвердіваючу пов'язку. Через канюлю в рану вводили: у контрольних тварин розчин кламоксилу (продовжений антибіотик широкого спектру дії) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла 1 раз на добу; у дослідних – 10 мл комплексу наноаквахелатів металів в концентрації 100 мг/л (розмір наночасток 1–50 нм). Дослід тривав 40 діб. Під час досліду регулярно проводили вимірювання температури тіла, частоти пульсу і дихання. У сироватці крові тварин визначали вміст: глікопротеїнів за методом О.П. Штейнберга та Я.І. Доценко (1984), глікозаміногліканів – за методом М.Р. Штерна, Ф.С. Леонтєвої, О.П. Тимошенко (1990) [299]; кількість сіалових кислот – уніфікованим методом Гесса (1982) [147].

Згідно попередніх досліджень [57], лікування відкритих переломів часто ускладнюються остеомієлітом, що пов'язано з інфікуванням кісток різноманітною мікрофлорою, більшість представників якої проявляють виражену антибіотикорезистентність. Виходячи з цього досліджувався ексудат ран за відкритих переломів кісток передпліччя і гомілки. Бактеріологічне дослідження ексудату проводили за Т.І. Таммом [322]. Посів ранового ексудату здійснювався на напіврідке середовище, що містить тіогліколят натрію – перша доба. На 2-гу добу пересівали на кров'яний агар і жовточно-сольовий агар – перша група (n = 40) та агар Ендо – друга група (n

= 35), призначений для виділення ентерококів. За росту на твердих поживних середовищах вивчали мікроскопічні препарати, пофарбовані за Грамом, реєстрували наявність гемолізу на кров'яному агарі, виявляли лецитинветілазу (фактор патогенності) на жовточно-сольовому агарі. Грампозитивні диплострептококки відсівали на кров'яно-телурітовий агар для підтвердження належності до стрептококів. При визначенні виду стафілококів використовували середовища з гліцерином, для диференціації від мікрококів – середовище з манітом. Мікроорганізми, які вирости на агарі Ендо, диференціювали за видом за допомогою трицукрового агару Кліглера, цитратного агару Сімонса, середовища з сечовиною по Преусу. За відсутності росту на третю добу висів повторювали до 3-х разів. Проводили ідентифікацію збудників, встановлюючи видовий склад мікрофлори [365] та кількість мікроорганізмів у 1 мл ранового ексудату [148]. Чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків визначали методом дифузії в агарі із використанням паперових дисків [163]. Мікробіологічні дослідження та визначення чутливості виділених культур до антибактеріальних препаратів виконували у бактеріологічній лабораторії військово-медичного клінічного центру південного регіону (м. Одеса).

Наступним етапом представленої роботи було вивчення перебігу постфрактурного гнійного остеомієліту трубчастих кісток у собак, ускладненого утворенням секвестральної порожнини та секвестру, за допомогою пломбування желатином з включеннями до його складу: а) антибіотиків, б) аквахелатів наночасток металів; на фоні парентеральної антибіотикотерапії. В дослід були залучені 2 дослідні групи собак (по 5 гол. у кожній), хворих на хронічний гнійний остеомієліт кісток передпліччя і стегна з чітко вираженою секвестральною порожниною, всередині якої рентгенологічно виявляли секвестр. Для кожної дослідної групи підбирали контрольну групу (n=5). Після знеболювання та хірургічної обробки проводили секвестротомію, секвестральну порожнину в контрольних групах щоденно промивали розчином калію перманганату 1:500; а у дослідних

заповнювали розігрітим (40 ° C) желатином з 5 %-ним умістом суміші (1:1) тетрацикліну з ципрофлоксацином – перша дослідна група, та 5 %-ної суміші аквахелатів наночасток металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм) – друга дослідна група. З метою ущільнення введеної в секвестральну порожнину желатинової маси, останню обробляли 5 %-им розчином формаліну. Для іммобілізації ділянки ураження накладали затвердіваючу парафінову пов'язку, нижній шар якої не просочували парафіном з метою збирання і утримання вологи. Усім дослідним і контрольним тваринам після секвестротомії проводили антибіотикотерапію (цефтріаксон у дозі 0,5 гр. на добу внутрішньом'язово протягом 10 діб).

У хворих тварин впродовж всього терміну лікування вимірювали температуру тіла, частоту дихання і пульсу та проводили гематологічні дослідження крові за стандартними методиками [149, 175] – загальний білок, глюкоза, кальцій, фосфор.

У заключній серії вивчали особливості перебігу посттравматичного гнійного остеомієліту у собак за місцевого застосування антибіотикотерапії та суміші аквахелатів наночасток металів. Було сформовано 2 групи собак по 7 голів у кожній, хворих на посттравматичний гнійний остеомієліт в ділянці діяфізу великогомілкової кістки з чітко вираженою секвестральною порожниною, всередині якої рентгенологічно виявляли секвестр, а бактеріологічно – збудники неспецифічної гнійної інфекції (стафілококи, стрептококи, кишкову паличку та інші мікроби у різних співвідношеннях). Після знеболювання та хірургічної обробки проводили секвестротомію, накладали затвердіваючу вікончату парафінову пов'язку, а секвестральну порожнину двічі на день промивали у собак першої контрольної групи кламоксилем, до якого була чутлива виділена мікрофлора, а другої дослідної – сумішшю аквахелатів наночасток металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; (концентрація 100 мг/л, розмір наночасток 1–50 нм). Після проведення оперативного втручання усім тваринам проводили курс реабілітаційної

терапії. З цією метою для зняття больових відчуттів застосовували димедрол (1,5 мг/кг) з анальгіном (0,025 г/кг) – двічі на день (внутрішньом'язово), протягом 4 діб. З метою детоксикаційної терапії застосовували аскорбінову кислоту в дозі 2,5 мг/кг 1 раз на день (внутрішньом'язово) протягом 7 діб. Для усунення дефіциту деяких складових кісткової тканини ін'єктували кальцію глюконат в дозі 20 мг/кг 1 раз на день (підшкірно) і тетравіт в дозі 0,05 мл/кг (внутрішньом'язово) 1 раз кожні 7 діб до завершення досліду. Впродовж всього періоду лікування проводили клінічні (температура тіла, частота дихання і пульсу, початок спірання на уражену кінцівку, тривалість лікування, кількість вилікуваних тварин, ускладнення) і біохімічні дослідження крові (лужна фосфатаза, загальний білок, білкові фракції, глюкоза, загальний кальцій і неорганічний фосфор) за загальноприйнятими методами [20, 149, 163, 176, 297, 298].

Результати досліджень подано у вигляді таблиць, графіків, фотографій та рисунків. Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК ПЕРИФЕРИЧНОГО СКЕЛЕТА У СОБАК

В умовах великих міст відносно частою причиною переломів кісток кінцівок у собак (від 75 до 80%) є випадкові травми, в тому числі внаслідок дорожньо-транспортних пригод [433]. У частини собак травмуються грудні, у частини тазові кінцівки, а також виникають травми, які несумісні із життям [263, 285, 324]. Розробка теоретичних і практичних характеристик переломів кісток дозволяє своєчасно вирішувати проблеми діагностики та лікування цієї патології у собак.

У представленій частині дослідження було проведено порівняльний аналіз поширеності та характеру травматичних переломів кісток скелета у собак.

Протягом 2007–2012 рр. із прийнятих у ветеринарних клініках 8325 пацієнтів із хірургічною патологією зареєстровано 747 випадків переломів кісток, що складає 8,97 %. Така частота переломів кісток у собак співпадає з даними інших вітчизняних дослідників [120, 265, 302]. З них, у 230 випадках виявлені переломи кісток грудної кінцівки – 30,8 %, а у 387 – кісток тазової кінцівки (51,8 %). У решти 130 собак (17,4 %) відмічали переломи кісток інших частин тіла (щелеп, хребців, тазу тощо).

Повні переломи характеризувалися роз'єднанням кісткових уламків. Діагностували переломи із вираженим зміщенням чи без такого, в тому числі діафізарні, метафізарні та епіфізарні.

За клініко-рентгенологічними ознаками реєстрували такі діафізарні переломи: поперечні (*fr. transversae*), косі (*fr. oblique*), гвинтоподібні (*fr. spirales*), поздовжні (*fr. longitudinales*) та уламкові (*fr. comminutivae*). У деяких випадках спостерігали комбіновані переломи (Т- і У-подібні), відривні переломи (виникали у разі напруги м'язів і сухожилків). Надломи спостерігались у випадках травм ребер і кісток таза.

За способом прикладання сили зустрічалися переломи прямі і непрямі. Прямі переломи виникали у ділянці прикладання сили (удар бампером автомобіля, вогнепальне поранення тощо), непрямі переломи – на відстані від ділянки травми (наприклад, перелом великогомілкової і малогомілкової кісток під час стрибка, падіння з висоти тощо) [230].

Зустрічалися переломи як зі збереженням цілісності зовнішніх покривів (закриті), так і з їхньою перфорацією – відкриті, значна частина яких ускладнювалася гнійним остеомієлітом.

У процесі надання хірургічної допомоги визначали, що навколо повного перелому в момент травми внаслідок забиття ушкоджуються м'які тканини. Ушкодження також були зумовлені уламками кісток, що змістилися, як правило, їх гострими краями. Розриви судин центральних (гаверсових) каналів, кісткового мозку, а також судинних магістралей, що прилягали до кістки, призводили до утворення гематоми, нерідко значних розмірів. Екссудація, інфільтрація і кров, що вилилась, затруднювали крово- і лімфообіг у ділянці перелому, що супроводжувалося набряком кінцівок нижче рівня перелому.

Загальна характеристика переломів кісток у собак представлена в таблиці 3.1. Як видно з таблиці 3.1, більша частина переломів припадала на кістки кінцівок.

За результатами досліджень встановлено, що як за переломів кісток периферичного скелета, так і за фрактур осьового скелета, найбільша, навіть точніше – основна, їх частка припадає на категорію закритих переломів. Проте найбільша частка таких фрактур мала місце за травм осьового скелета – 81,5 %, дещо менша кісток тазової – 73,6 %, і ще менша кісток грудної кінцівки – 65,7 %. При цьому в усіх анатомо-топографічних ділянках частка закритих переломів без зміщення уламків була в 2,4–2,9 рази більшою, ніж із їх зміщенням.

Водночас частка відкритих переломів виявилася найбільшою у ділянці грудної кінцівки – 29,1 %, дещо меншою – 22,5 %, тазової кінцівки, та майже

Таблиця 3.1

**Структура і характеристика переломів кісток у собак за
клініко-морфологічними ознаками**

Види переломів	Грудна кінцівка		Тазова кінцівка		Інші ділянки скелета	
	n	%	n	%	n	%
Закриті переломи:	151	65,7	285	73,6	106	81,5
без зміщення уламків	107	46,9	201	51,9	79	60,8
зі зміщенням уламків	44	19,1	84	21,7	27	20,8
Відкриті переломи:	67	29,1	87	22,5	19	14,6
без ускладнень гнійною інфекцією	20	8,7	29	7,5	6	4,5
з вираженими симптомами гнійного остеомієліту	47	20,1	58	15	13	10
Надломи	8	3,5	9	2,3	3	2,4
Тріщини	4	1,7	6	1,6	2	1,5
Всього	230	100	387	100	130	100

вдвічі (14,6 %) меншою у ділянках осьового скелета. Така закономірність, у першу чергу, зумовлена невеликим масивом м'яких тканин на грудній кінцівці. Незалежно від анатомо-топографічної ділянки в усіх випадках локалізації переломів суттєво більша їх частка припадала на клінічні форми, ускладнені гнійною інфекцією. Найбільшою вона виявилася у разі кісткових травм грудної кінцівки – 20,1 %, меншою – тазової кінцівки (15 %), та переломів кісток на інших ділянках скелета – 10 %. Решта клініко-морфологічних форм переломів, таких як надломи і тріщини кісток, у їх загальній структурі займали невеликі частки у межах 1,5–3,5 %, які суттєво не відрізнялися залежно від анатомо-топографічної локалізації. Хоча частка тріщин кісток була найменшою – 1,5–1,7 %.

За клініко-морфологічними ознаками повні переломи основних ланок кінцівок супроводжувалися випаданням функції опори, ненормальною рухливістю в місцях і напрямках невластивих у нормі, наявністю кісткової крепітації під час тертя уламків у процесі пасивних і активних рухів. За повного зміщення уламків, їхньому розходженні або у разі виникнення забитого перелому крепітація була відсутня.

У деяких випадках спостерігали прояв асептичної резорбтивної лихоманки з підвищенням температури тіла на 0,8–1°C (тривалістю 3–5 днів). Більш пізнім наслідком, тривало існуючих переломів, була атрофія м'язів.

Лікування закритих переломів складалось із репозиції (за необхідності) та іммобілізації уламків. Це досягалось застосуванням різних способів остеосинтезу: накісткового (пластини та гвинти) чи інтрамедулярного (металеві штифти різного діаметру) з наступним накладанням шинної або затвердіваючої пов'язки.

За відкритих переломів проводили хірургічну обробку рани та накладали фіксуючу вікончасту гіпсову пов'язку, після оперативного втручання. В деяких випадках іммобілізацію уламків проводили за допомогою металевої шини – для фіксування кісток передпліччя.

Тимчасова локальна іммобілізація переломів розрахована на виключення рухів у травмованому сегменті. Важливі умови лікування перелому – належна репозиція уламків і надійна їх фіксація, що дозволяє проводити певне функціональне навантаження на кінцівку до завершення процесу остаточної консолідації уламків. Функціонально-стабільна репозиція зафіксованих уламків забезпечує профілактику найближчих і віддалених посттравматичних змін у м'яких тканинах, відновлення кровообігу і трофіки ушкодженого сегмента і всієї кінцівки.

Забезпечення тривалої нерухомості уламків досягається недопущенням раннього осьового навантаження на ушкоджену кінцівку в іммобілізуючій пов'язці, оскільки в умовах спирання досягти повної нерухомості кінцівки в травмованій ділянці неможливо. Раннє опирання на кінцівку може

спричинити вторинне зміщення і наступне вкорочення кінцівки. З іншого боку, рання функціональна активність сприяє репарації кістки, підтримує нормальний кровообіг, тонус м'язів, рухливість суглобів. Отже, у кожному конкретному випадку хірургу доводиться приймати остаточне рішення на підставі контрольних рентгенографічних досліджень та покращення клінічних ознак фрактурної хвороби.

Проте така лікувальна тактика не може повністю виключити виникнення різноманітних вторинних ускладнень фрактурної хвороби на фоні гнійного остеомієліту (див. табл. 3.1), що неминуче призводить до уповільнення консолидації, незрощення, псевдоартрозу, стійкої контрактури суглобів та зрощення навколишніх м'яких тканин з кістковим мозолем. Також можливий остеопороз, значні і тривалі набряки із переходом у хронічну лімфо-венозну недостатність. Усе це, нерідко, буває наслідком тривалої іммобілізації важкими і грубими гіпсовими пов'язками і відсутності функціонального навантаження. Ці ускладнення призводять до функціональної неповноцінності кінцівки і у деяких випадках зумовлюють більше занепокоєння, ніж сама фрактура, що вимагає тривалої реабілітації.

Водночас ефективність хірургічної допомоги за переломів кісток в істотній мірі залежить від ступеня готовності щодо організаційно-технічного забезпечення, оскільки здебільшого кожна фрактура потребує індивідуальної лікувальної тактики і стратегії. В цьому контексті суттєвого значення набуває моніторинг частоти переломів з урахуванням їх анатомо-топографічної локалізації в межах конкретної ділянки кістки, клінічно-морфологічних критеріїв та біомеханіки. В зв'язку з цим проведена розширена характеристика повних переломів трубчастих кісток у собак (табл. 3.2) у межах окремих ланцюгів скелета вільної кінцівки, який представлений трубчастими кістками.

Зокрема, встановлено, що найбільша частка переломів припадає на ділянку зейгоподія: ліктьова і променева кістки – 25,6 %, кістки гомілки – 27,6 %, тобто приблизно порівну в загалі переломів трубчастих кісток.

Таблиця 3.2

Характеристика повних переломів трубчастих кісток у собак

Кістки	n	%	Локалізація та особливості перелому											
			Діафіз				Метафіз				Епіфіз			
			В		З		В		З		В		З	
			простий	оскольчастий	простий	оскольчастий	простий	оскольчастий	простий	оскольчастий	простий	оскольчастий	простий	оскольчастий
Плечова	48	8,1	6	2	20	8	-	-	6	3	-	-	3	-
Передпліччя	151	25,6	34	9	47	16	3	-	14	5	3	3	12	5
Стегнова	204	34,6	2	3	79	25	-	-	43	16	-	-	30	6
Гомілки	163	27,6	32	16	39	13	23	7	13	-	3	-	12	5
Фаланги пальців грудної кінцівки	19	3,2	4	3	9	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Фаланги пальців тазової кінцівки	5	00,9	1	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	590	100	79	33	194	69	26	7	76	24	6	3	57	16

Примітка. В – відкритий, З – закритий перелом.

Водночас у ділянці стилоподію найбільш уразливою щодо переломів виявилася стегнова кістка – 34,6 %, тоді як плечова – лише 8,1 %. При цьому серед переломів плечової кістки (n=48) найбільшу частку займали закриті прості діафізарні фрактури – 41,7 %. Переломи стегнової кістки (n=204) локалізувалися також більше у ділянці діафіза – 38,7 % прості закриті та 12,3 % закриті оскольчасті. Проте частка переломів метафіза і епіфіза також була досить великою – 21,1 та 7,8 % і 14,7 та 2,9 %, відповідно. Разом з тим відкриті фрактури стегна (n=5) реєструвалися лише в ділянці діафіза і становили лише 2,5 %.

Переломи ліктьової і променевої кісток (рис. 3.1) та кісток гомілки (рис. 3.2) у переважній більшості локалізувалися у ділянці діафіза. При цьому



Рис. 3.1. Діафізарний перелом кісток передпліччя у собаки



Рис. 3.2. Діафізарний перелом кісток гомілки у собаки

суттєву частину мали як відкриті, так і закриті переломи. У випадку відкритих частка простих фрактур (від загальної кількості переломів кісток передпліччя) складала 22,5 %, а оскольчастих – 6 %, тоді як закритих – 31,1 та 10,6 %, відповідно. Для ділянок метафізів та епіфізів передпліччя більш характерними виявилися закриті прості фрактури – 9,3 та 7,9 %, відповідно.

Подібною була закономірність для структури переломів і у ділянці гомілки (n=163). Зокрема, частка діафізарних відкритих простих переломів становила 19,6 %, оскольчастих – 9,8 %, а діафізарних закритих – 23,9 та 8 %, відповідно. Метафізарні та епіфізарні прості закриті переломи у структурі фрактур гомілки займали 8 та 7,4 %, відповідно. Проте, на відміну від кісток передпліччя, виявилася досить суттєвою частка метафізарних відкритих простих – 14,1 %, та оскольчастих – 4,3 %, переломів.

Частка переломів фаланг пальців виявилася невеликою – 3,2 % на грудній та 0,9 % на тазовій кінцівці. При чому всі вони локалізувалися у ділянці діафіза.

Попередніми дослідниками [120, 265, 302] також проводився моніторинг хірургічної патології в собак в умовах великих міст, які встановили, що частка переломів кісток коливається в межах 5–13 %. Результати представлених досліджень цілком узгоджуються з їх даними, але значно розширюють інформаційну базу щодо травм кісток за анатомо-топографічними і біомеханічними характеристиками. Зокрема, встановлено частоту переломів залежно від відділу скелета, ланцюга вільної кінцівки, анатомо-топографічної ділянки окремих трубчастих кісток, типу переломів та характеру їх ускладнень.

Результати досліджень, представлені в розділі 3, висвітлені у наступній фаховій статті [346].

РОЗДІЛ 4

МОРФОФІЗИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОМЕНЕВОЇ І ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТОК У СОБАК

Як було встановлено у попередньому розділі 3, кістки зейгоподію є найбільш уразливими щодо переломів, при чому більшість із них локалізуються в ділянці діафіза. Головним чином серед кісток передпліччя і гомілки суттєве клінічне значення мають фрактури променевої та великогомілкової кісток, оскільки саме на них припадає основне функціональне навантаження. Поряд з цим досить великою є частка відкритих і осколкових переломів цих кісток, які досить часто ускладнюються гнійною інфекцією. Ймовірно, що макроморфологічні, гістологічні та фізичні особливості променевої та великогомілкової кісток можуть бути факторами високого рівня їх уразливості щодо фрактур.

4.1. Анатомо–топографічні та комп’ютерно-томографічні показники променевої та великогомілкової кісток

Вивчення особливостей анатомо-топографічної будови променевої та великогомілкової кісток у собак проводили шляхом препарування м’язів, сухожилків і зв’язок ділянок передпліччя і гомілки, відмічаючи точки прикріплення м’язів та визначаючи морфо-метричні параметри цих кісток. Всього було досліджено 10 трупів тварин, які загинули після автотравм (рис. 4.1–4.3).

Форма поперечного перетину кістково-мозкових каналів відрізнялась вираженою різноманітністю, оскільки стінки кісток мали різні виступи і заглиблення, були неупорядковано розташованими без будь-яких виражених закономірностей.

При поперечному і повздовжньому розпилі кісток встановили, що діаметри кістково-мозкових каналів не однакові – у проксимальних епіфізах вони були менші, ніж у дистальних, а в діафізах – мінімальними.



Рис. 4.1. Морфологічні дослідження променевої кістки у собаки
(розпилювання кістки в ділянці проксимального епіфізу)



Рис. 4.2. Морфологічні дослідження великогомількової кістки у собаки
(розпил кістки в ділянці проксимального епіфізу)

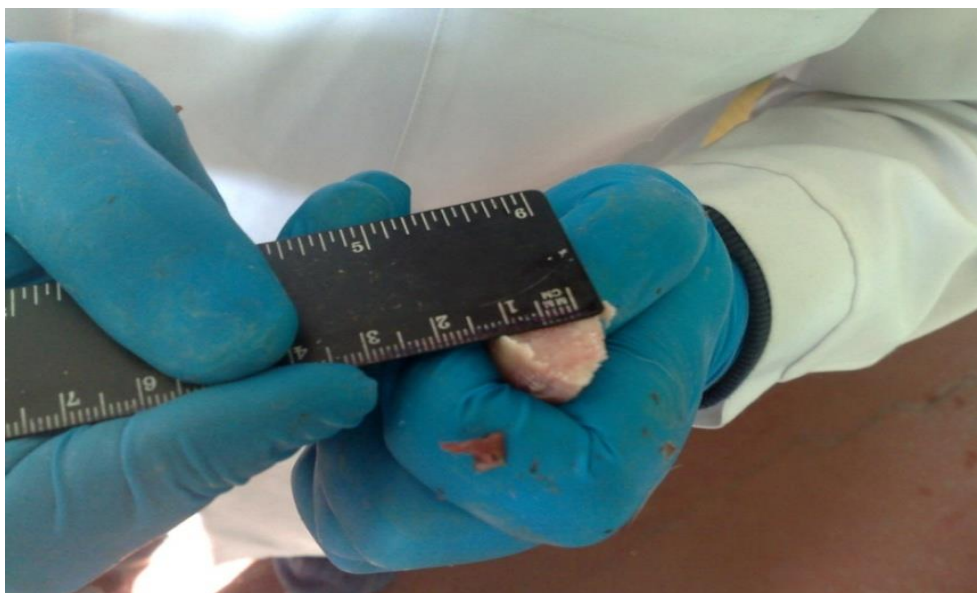


Рис. 4.3. Морфометричне дослідження великогомілкової кістки у собаки в ділянці дистального епіфізу

Результати морфометричних вимірювань вищезгаданих кісток представлені в таблиці 4.1.

Як видно з даної таблиці 4.1, різниця у величині діаметрів кістково-мозкових каналів променевих і великогомілкових кісток в епіфізах та в діяфізах у найвищій мірі достовірна. За результатами морфометричних вимірювань діаметри кістково-мозкового каналу великогомілкової кістки в ділянках епіфізів і діяфіза виявилися в 1,3–1,6 раза ($P < 0,001$) більшими, ніж у променевої кістки, а товщина їхніх стінок – в 1,5–1,7 раза ($P < 0,001$), відповідно. Однак значно менші морфометричні показники променевої кістки в ділянці діяфіза, порівняно з великогомілковою кісткою, не мають чіткого взаємозв'язку з частотою діяфізарних переломів, що узгоджується із показниками структури переломів.

З метою з'ясування щільності цих кісток у нормі, а також причин однакової міцності цих кісток за різної товщини їх стінок в ділянці діяфіза, було проведено вивчення комп'ютерно-томографічної щільності (у од. Н/Хаунсфілд) вище зазначених кісток (рис. 4.4).

Анатомо-топографічні показники променевої та великогомілкової кісток у собак (n = 10)

Кістки собак	Проксимальний епіфіз		Діафіз		Дистальний епіфіз	
	діаметр кістково-мозкових каналів (мм)	товщина стінки (мм)	діаметр кістково-мозкових каналів (мм)	товщина стінки (мм)	діаметр кістково-мозкових каналів (мм)	товщина стінки (мм)
Променева	4,8±0,13	1,8±0,09	4,0±0,10	2,4±0,06	5,8±0,18	1,8±0,03
Велико-гомілкова	7,6±0,15	2,7±0,14	5,7±0,19	3,6±0,15	7,8±0,34	3±0,10
Значення Р	<0,001		<0,001		<0,001	

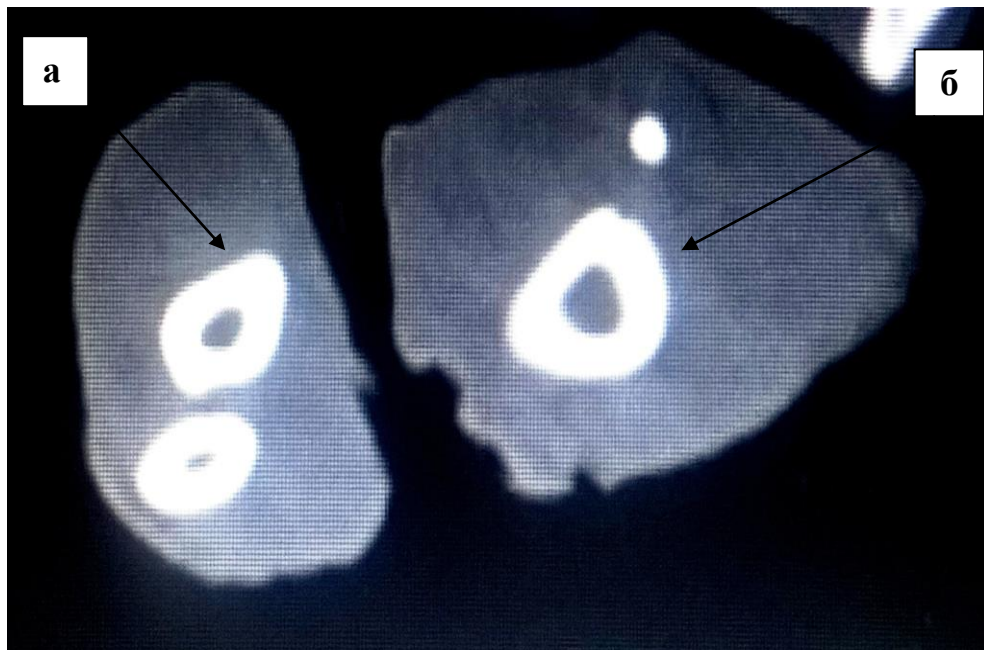


Рис. 4.4. Комп'ютерно-томографічна картина: а) променевої кістки в ділянці діафіза; б) великогомілкової кістки в ділянці діафіза у собаки

За комп'ютерно-томографічними даними (табл. 4.2) щільність великогомількової кістки виявилася, порівняно з показниками променевої кістки, вірогідно більшою, особливо у ділянці проксимального епіфіза – в 1,4 раза ($P < 0,001$). Проте у ділянці діафіза щільність променевої кістки була більшою на 2,4 % за високого рівня вірогідності ($P < 0,001$).

Таблиця 4.2

Комп'ютерно-томографічні показники щільності променевої і великогомількової кісток у собак в нормі, од. Н/Хаunsfіeld (n=10)

Кістки собак	Проксимальний епіфіз	Діафіз	Дистальний епіфіз
Променева	1130,0±0,56	1269,0±0,96	1246,0±0,82
Великогомількова	1562,0±0,55	1239,0±1,47	1284,0±1,59
Значення Р	<0,001	<0,001	<0,001

Тобто приблизно однакова кількість діафізарних переломів променевої і великогомількової кісток собак, незважаючи на меншу товщину стінок першої, швидше за все, пояснюється більш щільною структурою кісткової тканини променевої кістки в ділянці діафіза, порівняно з діафізом великогомількової кістки (на 2,4%).

Отримані дані цілком дозволяють припустити пряму залежність міцності кісткової тканини ділянки діафіза променевої кістки від ступеня її щільності. Згідно проведених комп'ютерно-томографічних досліджень кісток передпліччя і гомілки у собак, простежується прямий зв'язок між ступенем щільності цих кісток та їхньою здатністю протистояти механічним травматичним чинникам.

Отже, завдяки комп'ютерно-томографічним дослідженням встановлені показники щільності епіфізарних і діафізарних ділянок променевої і великогомількової кісток собак у нормі. Приблизно однакові статистичні показники переломів цих кісток у ділянці діафізів за значно меншого

діаметра кістково-мозкового каналу і товщини стінки променевої кістки в ділянці діафіза, у порівнянні з великогомілковою кісткою, пояснюється компенсаторним збільшенням її щільності на 2,4 %. На підставі цього, визначення щільності кісткового матрикса у собак в нормі та за різних патологічних станів доцільно проводити у “контрольних точках” – діафізи променевої і великогомілкової кісток.

4.2. Гістологічні особливості діафіза променевої і великогомілкової кісток у собак

За результатами гістологічних досліджень було встановлено, що іззовні променева й великогомілкова кістки в собак у ділянці діафіза вкриті добре вираженим окістям, побудованим з двох шарів (рис. 4.5). Зовнішній шар окістя утворений щільною волокнистою сполучною тканиною з відносно невеликою кількістю остеобластів типової будови. Ці клітини представляють собою сильно витягнуті веретеноподібні клітини з досить великою оксифільною цитоплазмою та великими, овальними виразно базофільними ядрами. Кожне ядро містить 1–2 ядерця. Довга вісь усіх фібробластів орієнтована паралельно чи під досить гострими кутами відносно зовнішньої поверхні кістки.

Пучки колагенових волокон досить товсті, щільно упаковані та, як і довга вісь фібробластів, орієнтовані паралельно чи під досить гострими кутами відносно зовнішньої поверхні кістки. Внутрішній шар окістя (рис. 4.5) теж побудований з фібробластів і пучків колагенових волокон. Довга вісь більшості клітин і більшості пучків колагенових волокон, як і в зовнішньому шарі окістя, орієнтовані паралельно чи під досить гострими кутами відносно зовнішньої поверхні кістки. Проте місцями групи пучків колагенових волокон внутрішнього шару окістя входять у кісткову тканину в вигляді проникаючих волокон, що забезпечує тісний зв'язок окістя з нижче розташованою кістковою тканиною. Проникаючі волокна та кровоносні судини від окістя входять у кісткову тканину компактної кістки через

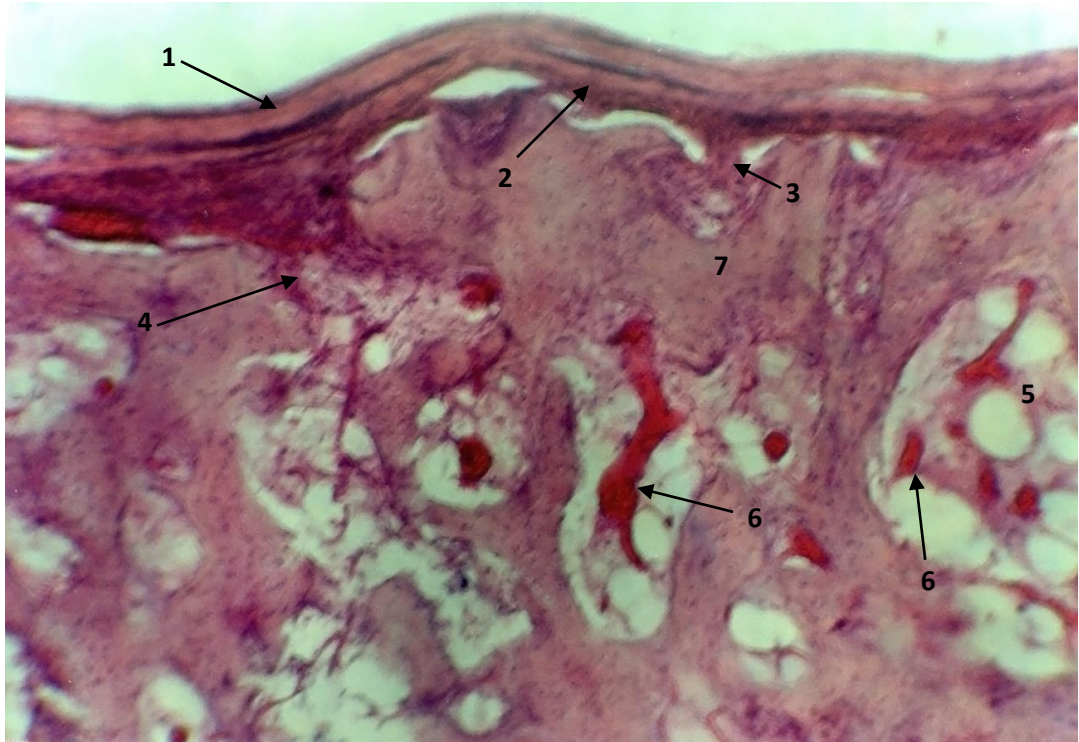


Рис. 4.5. Діафіз променевої кістки собаки: 1 – зовнішній шар окістя; 2 – внутрішній шар окістя; 3 – проникаюче волокно; 4 – проникаючий каналець; 5 – канал Гаверса; 6 – кровоносні судини; 7 – кісткова тканина. Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. x 80

проникаючі каналці (рис. 4.5).

У внутрішньому шарі окістя проходять кровоносні судини, які з цього шару проникають у компакту кісткову речовину. Ці кровоносні судини проходять у глибину кісткової речовини у поперечних проникаючих каналах (каналах Фолькмана). Останні разом з повздовжніми каналами остенів (каналами Гаверса) утворюють живильну внутрішньоорганну магістральну систему кістки, навколо якої формується кісткова речовина. Канали Фолькмана та Гаверса формують досить добре розвинену мережу, в якій проходять кровоносні судини. Останні, завдяки інтенсивному кровопостачанню, забезпечують високий рівень обміну речовин у кістковій тканині.

На межі внутрішнього шару окістя та кісткової тканини виявляються розташовані поодинокі та невеликими групами остеобласти й остецити.

Проведеними гістологічними дослідженнями також було встановлено, що кісткова тканина променевої і великогомілкової кісток у клінічно здорових собак (рис. 4.6) у ділянці діафіза має типову будову, характерну для трубчастої кістки.

У компактній речовині трубчастої кістки в ділянці діафіза променевої й великогомілкової кісток у собак контрольної групи кісткові пластинки утворюють три шари: зовнішню загальну систему пластинок, остеонний шар (побудований з остеонів і системи вставних пластинок) і внутрішню загальну систему пластинок.

Кісткова речовина навколо каналів Гаверса формує концентричні пластинки, так звані остеони, як типову ознаку тканинної структури кістки даного типу. Остеони, зазнаючи постійної перебудови, утворюють зовнішню і внутрішню загальні остеонні системи, а також формують вставну остеонну систему із залишків останніх. Така будова кісткової тканини кістки в ділянці діафіза променевої й великогомілкової кісток у собак цілком відповідає описаній у літературі [208].

Проте нашими дослідженнями було встановлено, що характерним для променевої й великогомілкової кісток у ділянці діафіза в собак є наявність відносно вузьких і відносно широких каналів Гаверса та відсутність чітко вираженої остеонної будови кістки навколо них. У цілому кісткова тканина виглядає дифузно гомогенною. Остеобласти і остецити в товщі останньої розташовані неупорядковано (рис. 4.6).

Виростки остеоцитів множинно анастомозують один з одним, що, як відомо, поряд з інтенсивним кровопостачанням, забезпечує швидке відкладання і мобілізацію мінеральних ресурсів а також постійну преформацію кісткової речовини. Цьому сприяють відносно широкі канали Гаверса зі збільшеною площею контактування судин з кістковою речовиною.

Гаверсові канали, переважно повздовжні, в зовнішній частині компактної кістки відносно вузькі (90–110 мкм у діаметрі). Доцентрово вони розширюються внаслідок периканалікулярної резорбції і формують

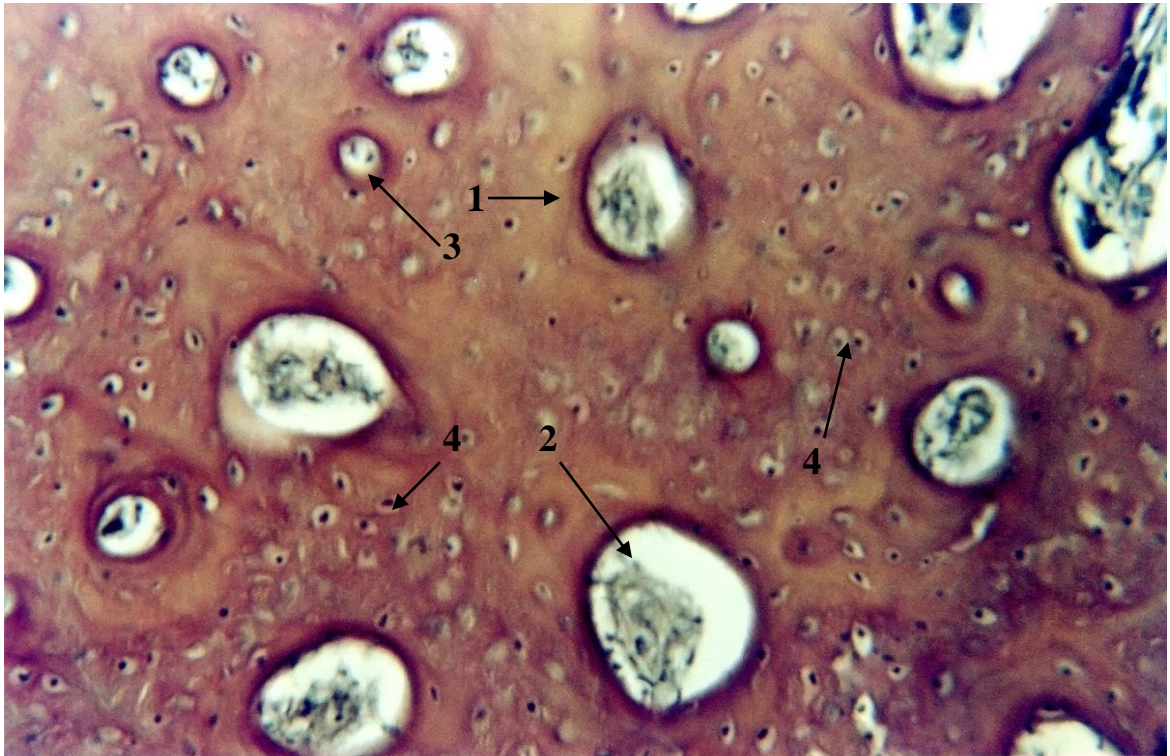


Рис. 4.6. Мікроскопічна будова діяфізу великогомілкової кістки собаки: 1 – відсутність чітко вираженої остеонної будови кістки навколо каналу Гаверса; 2 – широкий канал Гаверса; 3 – вузький канал Гаверса; 4 – остеоцити.

Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 100

систему широких каналів (530–1100 мкм у діаметрі). На межі цих двох каналних систем розташовується проміжна канална зона, де поруч з вузькими каналами виявляються широкі канали (рис. 4.7).

Щільнотрабекулярний шар забезпечений досить вузькими судинними каналами (діаметр 15–20 мкм), що, ймовірно, обмежує їх участь у метаболічних і перебудовних процесах. Це найбільш щільна і стабільна частина трубчастої кістки.

Призначення щільнотрабекулярного шару – відокремлювати кісткову речовину від кісткового мозку, перешкоджаючи, з одного боку, відкриванню

судинних каналів у кістково-мозкову порожнину, а з іншого, оберігаючи компактну кісткову речовину від інфільтрації кістково-мозковими клітинними елементами.

В нормі чітко диференціюються губчаста і компактна кісткові

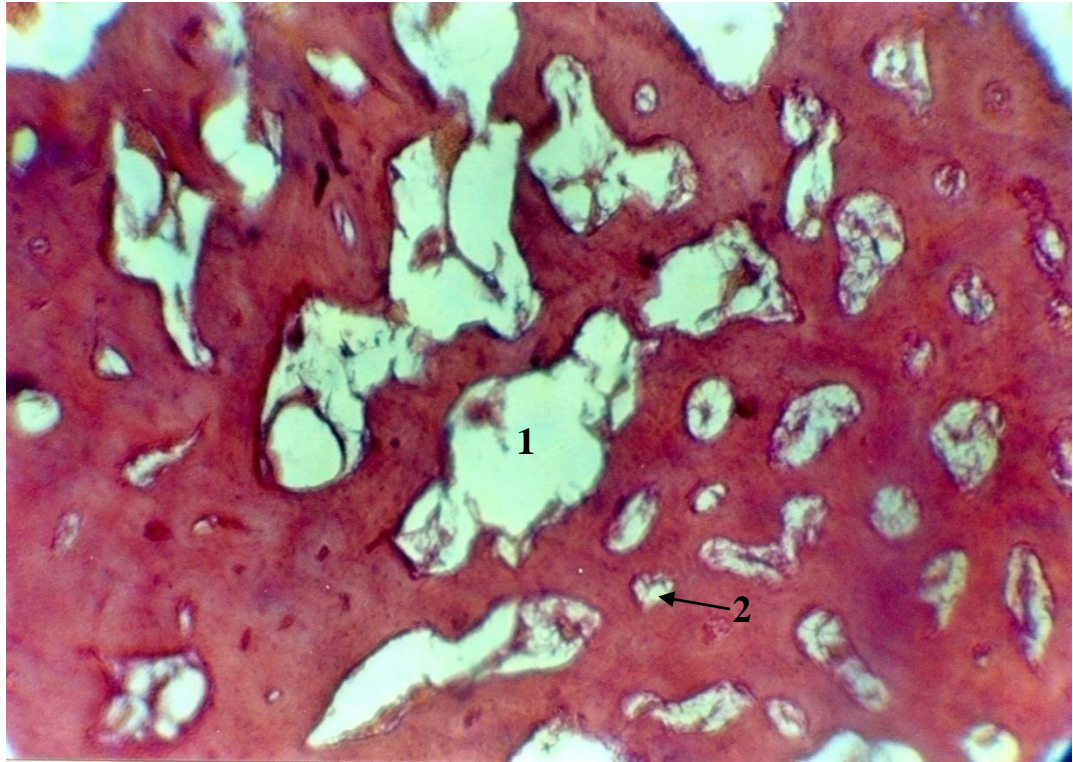


Рис. 4.7. Проміжна канална зона компактного шару діяфіза променевої кістки собаки: 1 – широкий канал Гаверса; 2 – вузький канал Гаверса.

Забарвлення гематоксилін Караці та еозином, зб. х 60

субстанції, які чітко різняться між собою.

Губчаста кістка заповнює собою серцевину трубчастої кістки; вона оточена компактною кістковою речовиною, яка в основному і протидіє всім опорно-силовим навантаженням, що діють на кістку.

Вважається, що компактна кістка не містить, або майже не містить, кістково-мозкової тканини. Проте у собак виявляються окремі надзвичайно широкі Гаверсові канали, які заповнені кістково-мозковою тканиною (рис. 4.8). Не виключено, що останні є своєрідним резервом кістково-мозкового кровотворення.

Як відомо [183], органічна складова кістки включає осеомукоїд і колагенові волокна. За характером розташування останніх гістологічно диференціюють грубоволокнисту і пластинчасту кістку, а також розрізняють компактну і губчасту кістки. У собак компактна речовина не має пластинчастої будови у вигляді концентричних, вставлених один в одного



Рис. 4.8. Мікроскопічна будова діяфіза великогомілкової кістки собаки (контроль): 1 – кісткова тканина; 2 – розширений канал Гаверса; 3 – кістково-мозкова тканина. Забарвлення гематоксилін Караці та еозином, зб. х 200

периканальних кісткових футлярів. У них вона виглядає дифузно-гомогенною.

Кістковий колаген представляє собою колаген I типу [354]. При фарбуванні гістологічних зрізів методом Ван Гізона нами було встановлено, що цей тип колагену представляє основну частину органічної складової кістки, а на осеомукоїд у собак припадає дуже незначна частина органічної кісткової маси. У зв'язку з цим колаген кістки відіграє особливо важливу

роль у фіксації гідроксиапатиту. У собак при фарбуванні зрізів кістки методом Ван Гізон на загальному червоному фоні дифузно-гомогенної кісткової тканини виявляються окремі острівці жовтого кольору (рис. 4.9).

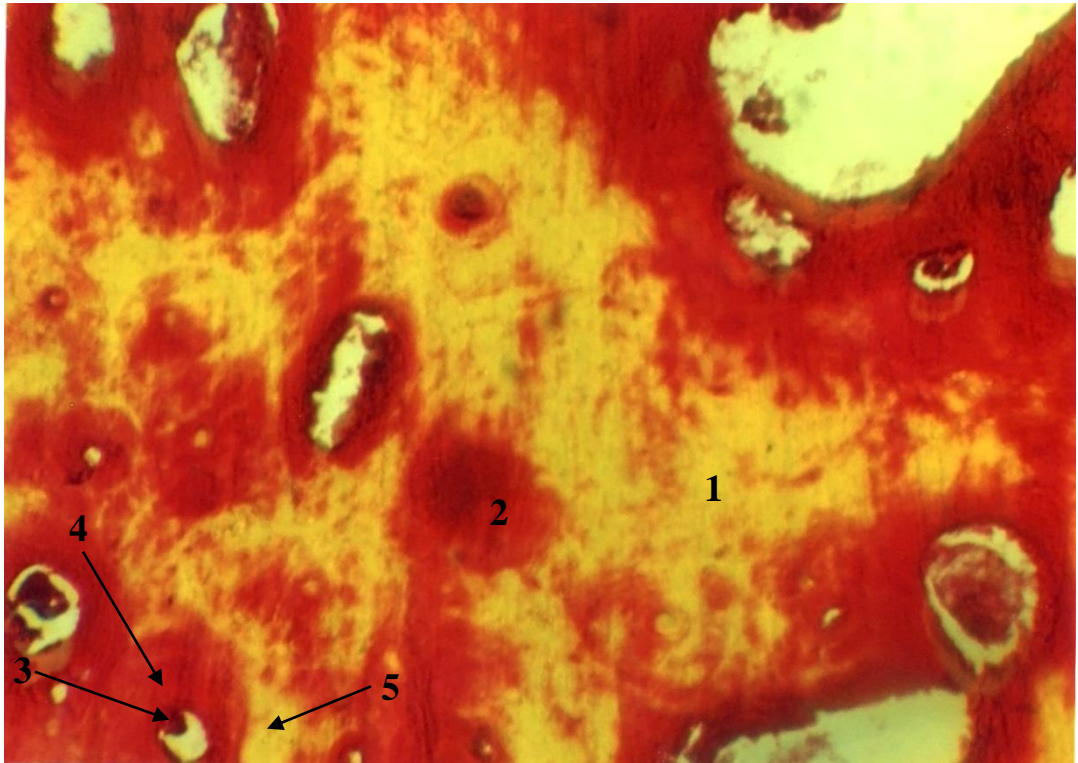


Рис. 4.9. Мікроскопічна будова діафіза великогомілкової кістки собаки (контроль): 1 – кісткова тканина, зафарбована пікриновою кислотою; 2 – кісткова тканина, зафарбована кислим фуксином; 3 – кровоносна судина в каналі Гаверса; 4 – кісткова тканина, зафарбована кислим фуксином, біля каналу Гаверса; 5 – кісткова тканина, зафарбована пікриновою кислотою, віддалено від каналу Гаверса. Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 100

Це пов'язано з гістохімічними особливостями: глибока мікрофаза колагену сформована катіонними білками у складі аргініну, гістидину та лізину (приєднують пікринову кислоту); поверхнева мікрофаза представлена кислими білками (приєднують основний фуксин) [178]. Серед останніх слід виділяти пролін, 3-L-оксипролін і 4-L-оксипролін, гліцин, які відносно легко відщеплюються, потрапляючи в кров, де за вмістом проліну та деяких інших

метаболітів судять про наявність чи відсутність, а також про ступінь дезорганізації сполучної тканини [228, 486, 598].

З урахуванням біохімічних даних [304], забарвлення в червоний колір пікрофуксином можна вважати маркером дефінітивного зрілого колагену, а забарвлення в жовтий колір як свідчення наявності за нормального стану кісткової тканини недостатньо гідроксильованої форми колагену, що утворюється в умовах дефіциту кофакторів (O_2 , Fe_2 , вітамін С тощо). Таким відносно дефіцитним кофактором може бути недостатнє надходження макро- і мікроелементів (переважно Ca, P, Cu, Mg, Fe) а також кисню, про що свідчить червоне забарвлення навколо каналів Гаверса і жовте на певній віддалі від останніх (див. рис. 4.9).

Отже, в нормі забарвлення пікрофуксином дає змогу диференціювати стан колагенової основи і виділяти в ній дефінітивний (зрілий) колаген, який забарвлюється в червоний колір (реагує з основним фуксином) і незрілий (недостатньо гідроксильований) колаген, який приєднує пікринову кислоту і забарвлюється в жовтий колір. Обидві форми кісткового колагену здатні приєднувати мінерали: глибока мікрофаза в основному за рахунок оксилізіну, поверхнева – за рахунок оксипроліну.

В характеристиці органічної основи кістки реакція з пікрофуксином за Ван Гізона є відносно простим і дуже інформативним методом встановлення не тільки гістохімічних, але й біохімічних показників кісткової тканини. Її трактовка значно відрізняється від тлумачень пікрофуксинових забарвлень за патологічних станів кістки. Враховуючи це, передусім необхідно попередньо достовірно встановити відсутність будь-яких патологічних зрушень, що досягається ретельним дослідженням макро- і гістопрепаратів, і тільки впевнившись у нормальних макроскопічних і мікроскопічних характеристиках кістки, можна приступати до оцінки показників пікрофуксинової реакції.

Проведеними гістологічними дослідженнями також було встановлено, що в ділянці діафіза променевої й великогомілкової кісток у собак кісткова

тканина на межі з ендостом зазнає вираженої преформації – вона набуває вигляду, досить тісно прилягаючих одна до одної, видовжених кісткових пластинок. Останні формують дві взаємно перпендикулярні системи – повздожню (вздож довгої кісткової вісі) і циркулярну, розташовану в фронтальній площині (рис. 4.10).

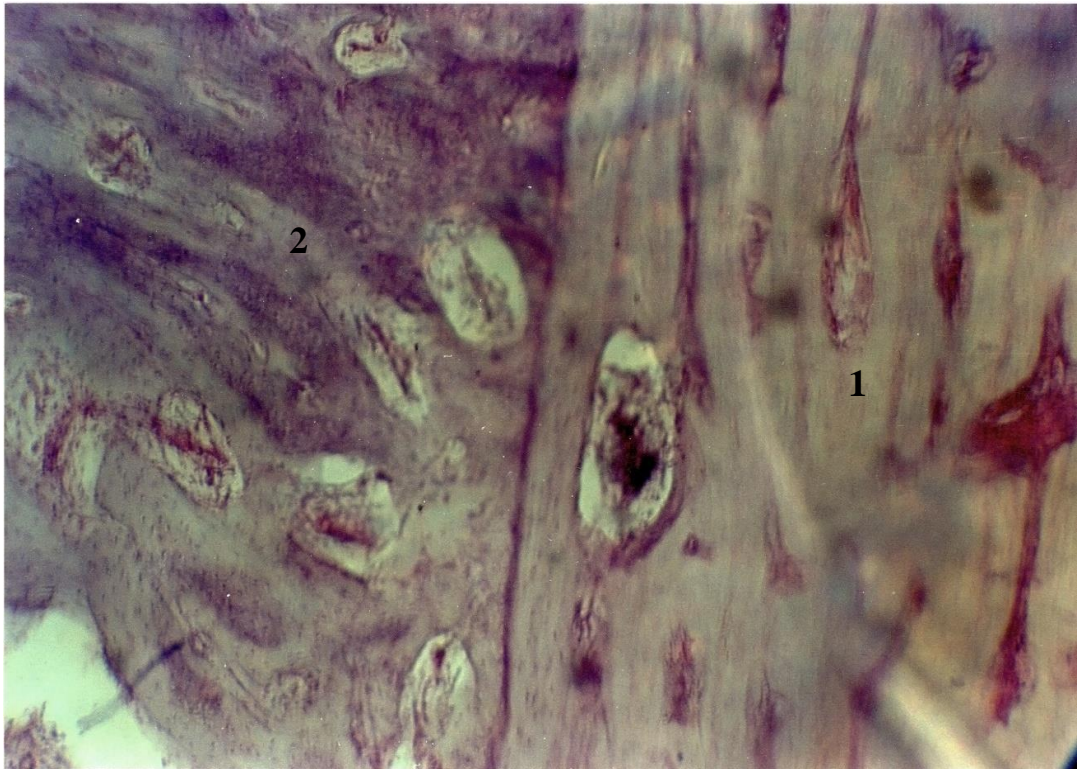


Рис. 4.10. Мікроскопічна будова діяфізу великогомілкової кістки собаки (контроль): 1 – повздожжня система розташування кісткових пластинок; 2 – циркулярна система розташування кісткових платівок. Забарвлення гематоксилін Караці та еозином, зб. х 80

З боку кістково-мозкової порожнини діяфіз променевої й великогомілкової кісток у собак, як і інші трубчасті кістки тварин різних видів, вистелені тонким шаром ендосту. Останній утворений фібробластами та тонкими пучками колагенових волокон.

Відносно невелика кількість остеобластів, як і в окісті, має типову мікроскопічну будову. Ці клітини представляють собою сильно витягнуті

веретеноподібні клітини з досить великою оксифільною цитоплазмою та великими, овальними виразно базофільними ядрами. Кожне ядро містить 1–2 ядерця. Довга вісь усіх фібробластів орієнтована паралельно чи під досить гострими кутами відносно зовнішньої поверхні кістки.

Пучки колагенових волокон щільно упаковані та, як і довга вісь фібробластів, орієнтовані паралельно чи під досить гострими кутами відносно зовнішньої поверхні кістки. Місцями групи пучків колагенових волокон ендосту входять у кісткову тканину в вигляді проникаючих волокон, що забезпечує тісний зв'язок ендосту з вище розташованою кістковою тканиною.

Особливості гістологічної будови компактної речовини діяфіза довгої трубчастої кістки (на прикладі *os radia et os tibia*) у собак засвідчують не тільки значну її міцність, але і говорять про сприятливі умови участі в обміні речовин, в тому числі мінерального.

Отже, компактна речовина променевої і великогомілкової кістки в ділянці діяфіза характеризується дифузною-гомогенною структурою з відносно невпорядкованим розташуванням остеоцитів, густо пронизану судинними каналами. На підставі особливостей гістологічної будови пропонуємо виділяти в ділянці діяфіза променевої і великогомілкової кістки собак зону вузьких, широких і змішану зону каналів Гаверса. На межі з ендостом дифузною-гомогенна кісткова тканина набуває щільно-пластинчастої структури з кістковими ламелами, розташованими в двох взаємно перпендикулярних площинах. У реакції з пікрофуксином виявляється дефінітивний (зрілий) колаген, який фарбується в червоний колір, і незрілий (недостатньо гідроксильований колаген), який сприймає пікринову кислоту і забарвлюється в жовтий колір.

Результати досліджень, представлені в розділі 4, висвітлені у наступних фахових статтях [339, 349].

РОЗДІЛ 5

ГІСТОМОРФОЛОГІЯ ТРАВМ ПРОМЕНЕВОЇ ТА ВЕЛИКОГОМІЛКОВОЇ КІСТОК У СОБАК

Визначення патогістоморфологічних змін у кістковій тканині за різних патологічних станів надзвичайно важливе в розумінні патогенезу та для обґрунтування розробки методів і засобів їх лікування та профілактики. Нажаль, здебільшого дослідники звертають увагу лише на гістоморфологію процесу репаративного остеогенезу на стадіях регенерації, але фактично мало відомими залишаються зміни у ранню його фазу – запалення, яка в значній мірі є визначальною для подальшого його перебігу.

5.1. Гістоморфологічні зміни за діафізарних переломів

За переломів променевої та великогомілкової кісток на 7-ю добу в ділянці перелому виявляли волокнисту сполучну тканину та новоутворену кісткову тканину (рис. 5.1), яка ще не має мікроскопічної будови, характерної для трубчастої кістки. Кісткова тканина, що починає формуватися в місці перелому, за своєю мікроскопічною будовою подібна до губчастої кістки. При цьому на 7-му добу після перелому в ділянці пошкодження характерним є не тільки відсутність типового для трубчастої кістки розташування кісткових пластинок з формуванням остеонної будови кісткової тканини, але й нерівномірне розташування остеоцитів. Поряд з цим у новоутвореній кістковій тканині все ще реєструються крововиливи.

У подальшому, на 14-ту добу, ділянка перелому вже повністю заповнена новоутвореною кістковою тканиною, яка ще не набула характерної для трубчастої кістки мікроскопічної будови. Натомість новоутворена кісткова тканина мала мікроскопічну будову, характерну для губчастої кісткової тканини. В той же час в новоутвореній кістковій тканині в ділянці перелому реєструвалися виразні ознаки ремоделювання, які включали

остеоліз губчастої кісткової тканини та формування остеонів, характерних для трубчастої кістки (рис. 5.2).



Рис. 5.1. Ділянка перелому діафіза великогомілкової кістки собаки на 7 добу: 1 – волокниста сполучна тканина; 2 – новоутворена кісткова тканина; 3 – остеоцити; 4 – крововилив. Забарвлення гематоксилином Караці та еозином, зб. x 80

В новоутвореній компактній кістковій речовині в ділянці перелому відмічені значні зміни тинкторіальних властивостей осеїну. При фарбуванні пікрофуксином методом Ван Гізона виявляються значні ділянки втрати характерного для кістки червоного забарвлення, яке відображає наявність глікопротеїнових сполук у складі кислих білків (сіалопротеїнів) внаслідок реакційного приєднання основного фуксину до нейрамінових кислотних залишків. Спостерігаються значні ділянки жовтого забарвлення, зумовленого приєднанням пікринової кислоти до основних білків (аргініну, гістидину, лізину).

Дані, одержані при зафарбовуванні гістологічних зрізів методом Ван Гізон, підтвердилися й при зафарбовуванні одержаних нами гістопрепаратів ШЙК-реакцією, відповідно до результатів якої вміст вуглеводневих сполук у

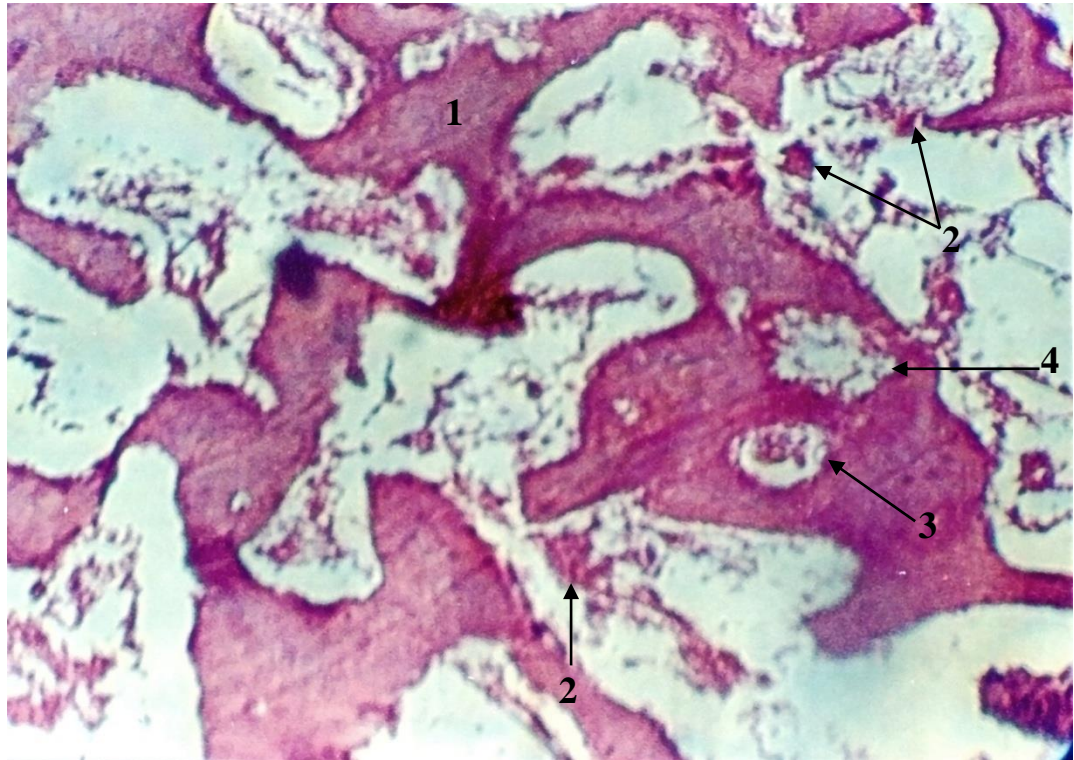


Рис. 5.2. Ділянка закритого перелому діафіза великогомілкової кістки собаки на 14 добу: 1 – губчаста кісткова тканина; 2 – остеоліз губчастої кісткової тканини в ділянці перелому; 3 – сформований остеон, характерний для трубчастої кістки; 4 – формування остеону.

Забарвлення гематоксилином Караці та еозином, зб. х 60

осеїні був помітно меншим. Останнє підтверджувалось надзвичайно незначною інтенсивністю зафарбовування новоутвореного осеїну порівняно з більш зрілим осеїном у поряд розташованих ділянках кістки (рис. 5.3).

Дещо різні пояснення характеру гістохімічних змін осеїну, які відрізняються від його гістохімічного складу за нормального стану кісткової тканини, зумовлені тим, що кістковий патобіоз за своєю сутністю значно відрізняється від структурно-функціональних параметрів норми.

В патобіохімічній трактовці такі зміни зумовлені недостатньою зрілістю новоутвореного осеїну який являє собою пучки колагенових волокон і зв'язані з ними глікопротеїни та протеоглікани. Глікозаміноглікани, які входять до складу протеогліканів і мають виразні кислотні властивості, утворюють зв'язки між кислими і основними

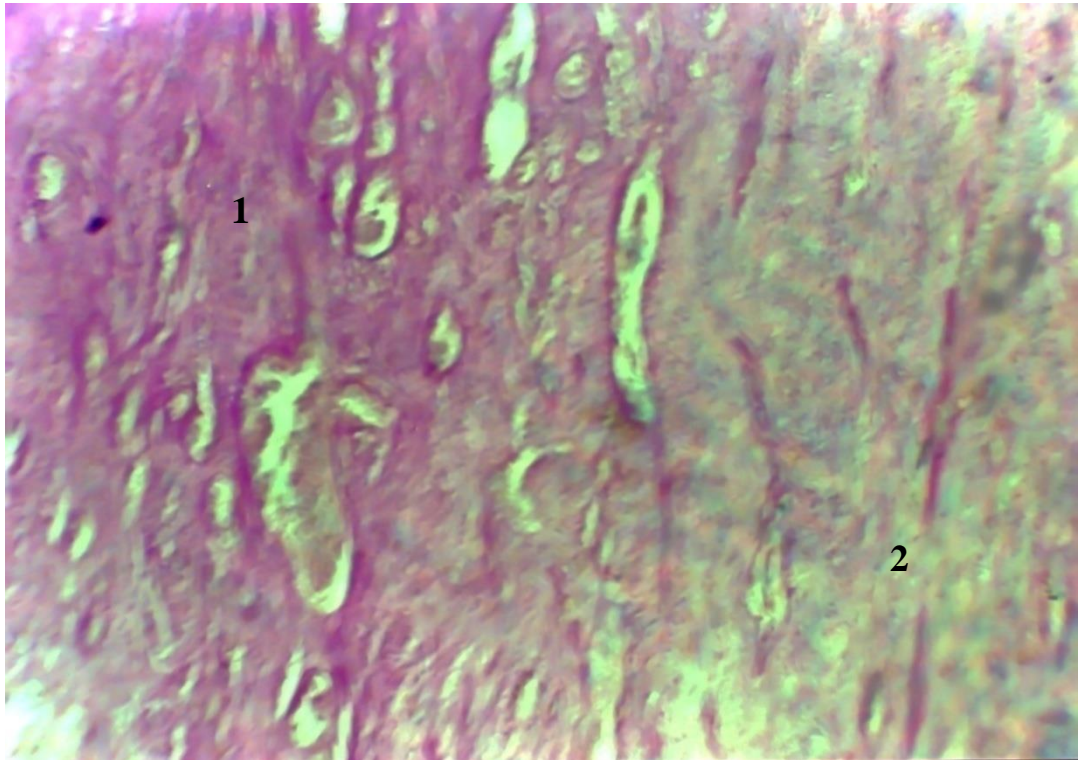


Рис. 5.3. Ділянка закритого перелому діяфіза променевої кістки собаки на 14 добу: 1 – інтенсивно зафарбована кісткова тканина; 2 – слабо зафарбована кісткова тканина. ШЙК-реакція, зб. x 60

білковими складовими осеїну [304, 354].

У місці перелому поряд з кістковою тканиною на окремих ділянках також виявлялися невеликі за розмірами вогнища утворення хрящової тканини, що відображає неповну репаративну регенерацію (рис. 5.4).

На нашу думку наявність у ділянці перелому хрящової тканини зумовлена особливостями напрямку диференціації новоутвореної тканини. Відповідно до одержаних нами результатів у ділянці перелому дефект заповнюється двома типами тканин: з боку поряд розташованої кістки –

кістковою тканиною, а ділянки порожнини, які знаходяться віддалено від кісткової тканини, в першу чергу заповнюються волокнистою сполучною тканиною, яка надалі диференціюється в кісткову тканину. Проте місцями формування новоутвореної кісткової тканини відбувається за схемою: волокниста сполучна тканина → хрящова тканина → кісткова тканина. Чим зумовлена наявність проміжної ланки (хрящової тканини) в репаративному



Рис. 5.4. Ділянка закритого перелому діафіза великогомілкової кістки собаки на 14 добу: 1 – новоутворена кісткова тканина; 2 – новоутворена хрящова тканина. Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. х 100

процесі в цілому нами встановлено не було.

Проведеними гістологічними дослідженнями було встановлено, що на 14-ту добу після травми ділянка перелому повністю заповнена кістковою тканиною, типовою для трубчастої кістки. Від сусідніх ділянок ця новоутворена кісткова тканина відрізнялася відносно великою кількістю

остеоцитів, які розташовувались у досить широких камерах, і вузькими каналами Гаверса (рис. 5.5).

Отже, ділянка діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток в собак зростається за рахунок формування в ній кісткової та сполучної тканини. Місцями формування новоутвореної кісткової тканини відбувається за схемою: волокниста сполучна тканина → хрящова тканина → кісткова тканина. При репаративному остеогенезі в ділянці перелому спочатку утворюється незрілий осейн, який містить недостатню кількість

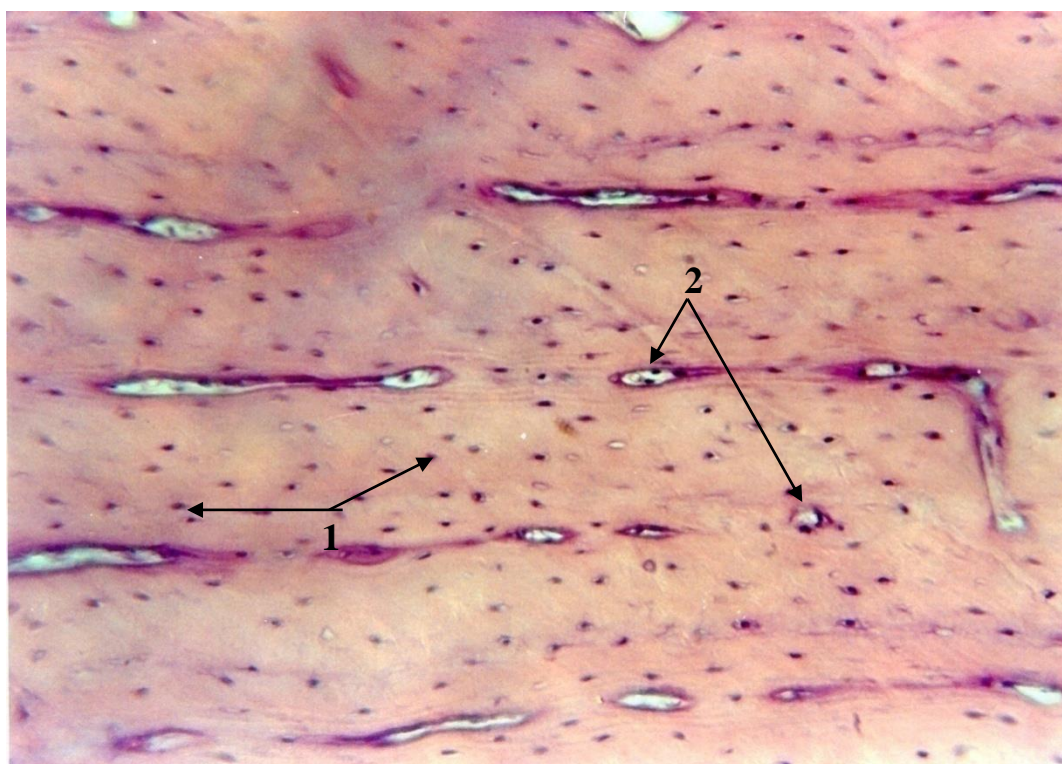


Рис. 5.5. Ділянка закритого перелому діафіза великогомілкової кістки собаки на 14 добу: 1 – остеоцити; 2 – канали Гаверса. Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. х 100

вуглеводневих сполук. У ділянці діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток в собак кісткова тканина типової для трубчастої кістки гістоморфологічної картини утворюється на 14-ту добу.

5.2. Гістоморфологічні зміни при забоях у ділянці діяфіза

Якщо гістоморфологічні зміни фрактурного ураження висвітлюються відносно часто, то відповідних характеристик забою кістки в доступній літературі не знайшли.

У випадку забоїв кістки не порушується її анатомічна цілісність, у зв'язку з чим такий патологічний стан не привертає до себе належної уваги клініцистів, хоча нерідко він може ускладнюватися такими загрозливими процесами як остеомієліт та остеосаркома. Як правило, діагноз ставлять на періостит, який так чи інакше виникає при забоях кістки [230], проте він не представляє собою патологічної сутності ураження.

При забоях у діяфізарній ділянці променевої та великогомілкової кісток собак у перші 3–5 діб реєстрували порушення кровотоку та набряк у судинних каналах кістки, а також периостеоцитарні набряки. В кровоносних судинах спостерігали стаз і порушення реологічних властивостей крові, які були більш виражені в речовині губчастої кістки (рис. 5.6).

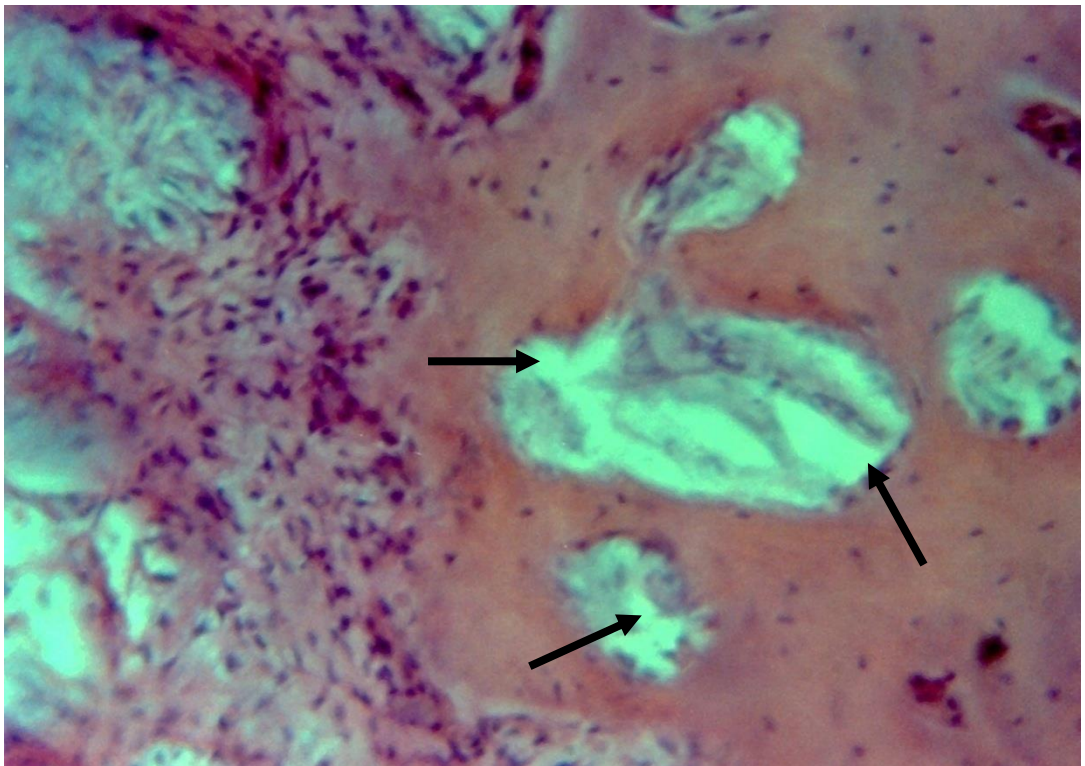


Рис. 5.6. Ділянка забою діяфіза великогомілкової кістки собаки: набряк в каналах Гаверса (показано стрілками). Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. х 100

Порушення кровопостачання кісткової тканини внаслідок забою, супроводжувалось вираженими дистрофічними змінами органічної основи кістки – виникала дисоціація катіонних білків і сіалопротеїнів осеїну.

Органічна основа кістки при фарбуванні гістологічних зрізів за Ван Гізон в окремих ділянках набувала жовтого кольору, що є чіткою ознакою дистрофічних змін у кістці, зумовлених видаленням сіалових кислот з кінцевих молекул поліпептидних ланцюгів осеїну (рис. 5.7).

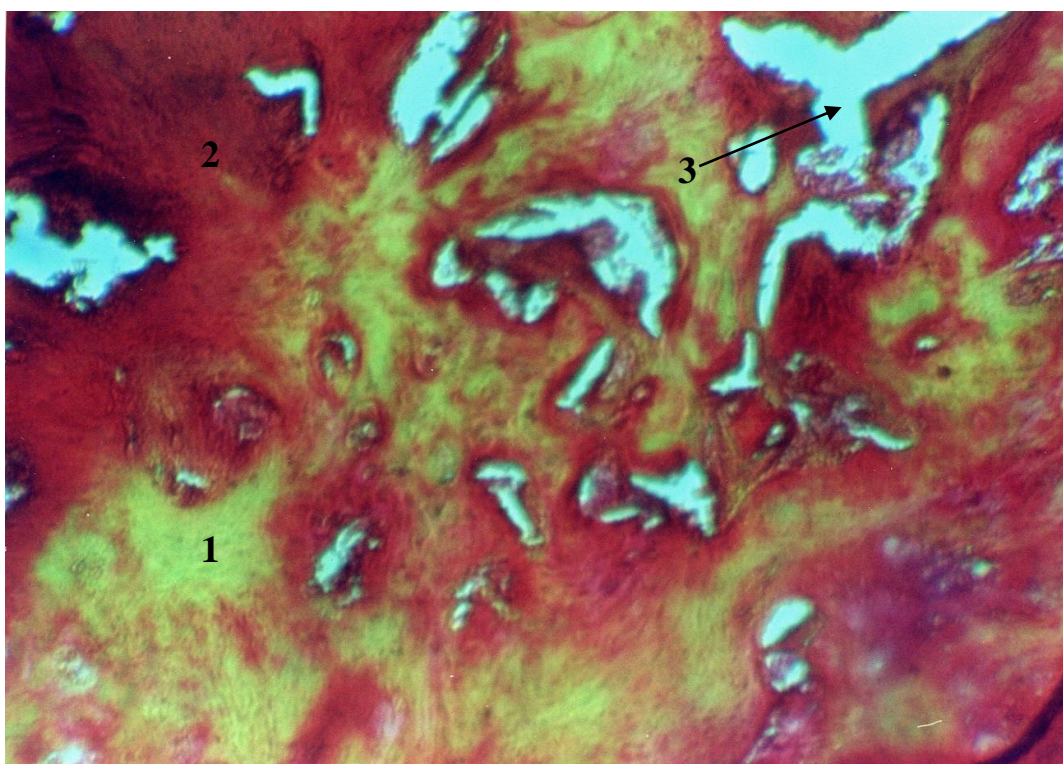


Рис. 5.7. Ділянка забою діяфіза великогомілкової кістки собаки: 1 – кісткова тканина, зафарбована пікриною кислотою; 2 – кісткова тканина, зафарбована кислим фуксином; 3 – мікророзрив кісткової тканини. Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 60

Місцями виявлялися мікророзриви кісткової тканини (див. рис. 5.7). Тривалий перебіг гістопатологічних змін призводить до дислокаційних порушень мікроанатомічних характеристик остеонної будови кістки, викривлення окремих груп остеонів без помітних макроанатомічних змін самої кістки.

В складних випадках у губчастій речовині всередині кістки на тлі тривалого набряку з явищами крововиливів всередині окремих вічок розвивалася дистрофія, некробіоз і некроз островців кісткової тканини. Спостерігалися невеликі осередки заміщення кісткової тканини пухкою волокнистою сполучною тканиною, що можна кваліфікувати як остеосклероз (рис. 5.8).

Таким чином, при забоях кісток виявляється порушення кровотоку в них, набряк та гемостазологічна реакція. За відсутності макроскопічно помітних змін забій кісток супроводжується порушенням їх мікроархітек-

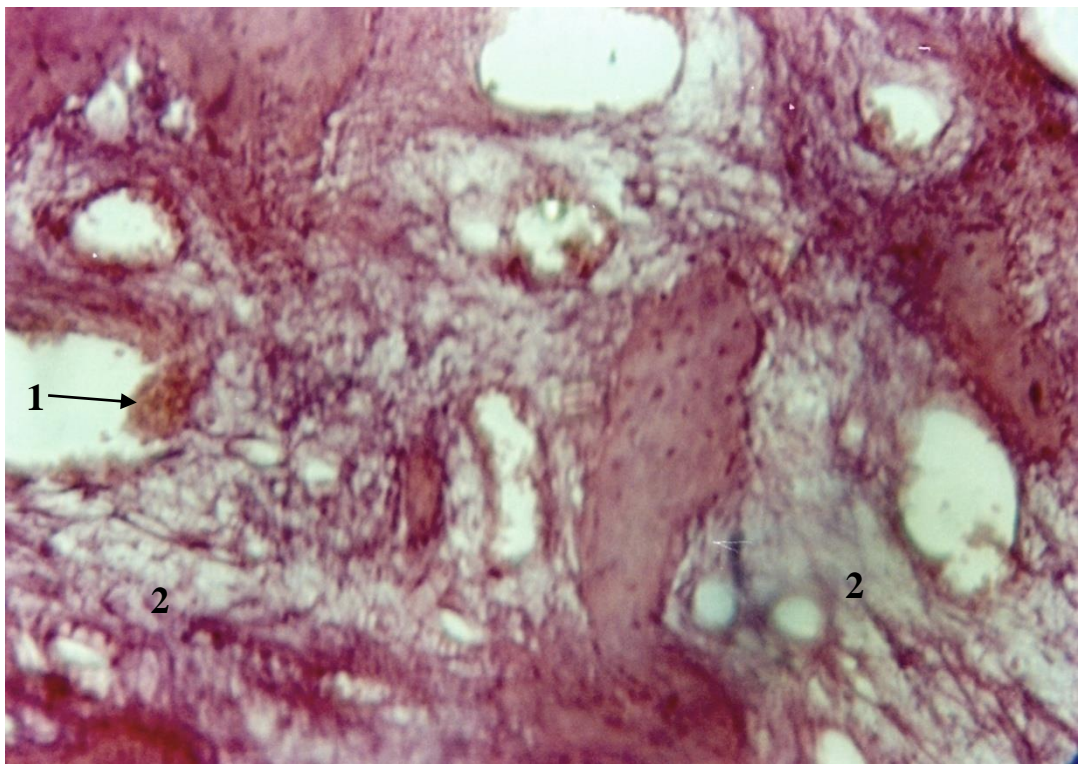


Рис. 5.8. Ділянка забою діафіза променевої кістки собаки: 1 – крововилив; 2 – розростання пухкої волокнистої сполучної тканини.

Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. х 100 тоніки та мікророзривами кісткової тканини. В складних випадках спостерігаються невеликі осередки заміщення кісткової тканини пухкою волокнистою сполучною тканиною, що можна кваліфікувати як остеосклероз.

Результати досліджень, представлені в розділі 5, висвітлені у наступній фаховій статті [341].

РОЗДІЛ 6

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВО-ПОДРАЗНЮЮЧОГО, ШКІРНО-РЕЗОРБТИВНОГО І АЛЕРГІЗУЮЧОГО ВПЛИВУ СУМІШІ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ НА ОРГАНІЗМ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

Можливість використання комбінованого хіміотерапевтичного впливу лікарських засобів ґрунтується на двох найважливіших завданнях хіміотерапії – мінімізація доз препаратів та затрат на лікування і попередження виникнення побічних ефектів.

Доклінічні дослідження місцево-подразнюючої, шкірно-резорбтивної та алергізуючої дії наноаквахелатів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) проводили на лабораторних тваринах (кролі, білі миші, білі щурі), результати яких представлені у фахових статтях [332, 333].

Вивчення подразнюючої дії наноаквахелатів металів на шкіру проведено на кролях шляхом нашкірної аплікації з урахуванням функціональних і структурних змін шкіри: еритема, набряк, тріщини, виразки, температура (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Місцево-подразнююча дія наноаквахелатів металів за одноразового нанесення на шкіру кролів (n=6)

Концентрація наноаквахелатів	Виявлений ефект		Середній бал вираженості			
			Еритеми		Набряку	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
100 мг/л	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
200 мг/л	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
300 мг/л	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
1000 мг/л	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

Згідно одержаними даними, за одноразової аплікації на шкірні покриви кролям при щільності нанесення від 0,02 до 0,1 мл/см² суміш наноаквахелатів металів не викликала пошкодження шкіри у вигляді еритеми або набряку.

За внутрішньошкірного введення суміші встановлено, що через 30 хв після ін'єкції відмічалася слабка подразнююча дія, через 1 год вона була помірною, через 3 год зменшувалась до слабкої і у наступні періоди часу подразнююча дія не проявлялась (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Подразнююча дія наноаквахелатів металів за внутрішньошкірного введення кролям

Час досліджень	Контроль (n=6)		Дослід (n=6)	
	Оцінка в балах	Подразнюючий ефект	Оцінка в балах	Подразнюючий ефект
Початкове	0	Відсутній	0	Відсутній
Через 30 хв	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 1 год	4	Помірний	4	Помірний
Через 3 год	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 4 год	0	Відсутній	0	Відсутній
Через 5 год	0	Відсутній	0	Відсутній

За вивчення подразнюючої дії суміші наноаквахелатів металів на кон'юнктиву кролів встановлено, що їх клінічний стан суттєво не відрізнявся від контрольних тварин (табл. 6.3). Проте в період 2-ї, 3-ї та 5-ї год у дослідних тварин вірогідно збільшувалась частота дихання, що узгоджується з наявністю легкої подразнюючої дії за внутрішньошкірного введення суміші.

За візуальної оцінки стану кон'юнктиви, рогівки і повік очей кролів встановлено, що суміш наноаквахелатів металів викликає слабе подразнення кон'юнктиви через 1 год. після закапування, яке мимовільно зникає до 5-ї години (табл. 6.4).

Таблиця 6.3

Показники клінічного стану організму кролів

Час дослідження	Контроль (n=6)			Дослід (n=6)		
	температура	пульс	дихання	температура	пульс	Дихання
Початкове	38,7±0,32	129±0,93	55±1,27	38,8±0,17	130±0,85	57±1,93
Через 30 хв	38,6±0,15	127±0,83	54±2,05	38,7±0,15	129±0,97	54±1,81
Через 1 год	38,8±0,10	128±1,31	56±2,07	38,9±0,10	128±1,27	59±1,17
Через 2 год	38,7±0,27	130±0,57	53±1,15	38,6±0,20	129±0,88	58±1,15*
Через 3 год	38,7±0,25	130±0,59	52±1,46	38,8±0,19	128±1,17	57±1,57*
Через 4 год	38,8±0,15	129±0,95	55±1,36	38,7±0,23	130±0,68	57±1,68
Через 5 год	38,8±0,11	128±1,12	54±1,75	38,8±0,17	128±1,19	59±1,39*
Через 6 год	38,6±0,20	129±2,74	56±2,36	38,7±0,21	128±1,21	58±1,27

Примітка. * – P<0,05; решта – P>0,05.

Таблиця 6.4

Вплив суміші наноаквахелатів металів на око кролів

Час дослідження	Контроль (n=6)		Дослід (n=6)	
	Оцінка в балах	Подразнюючий ефект	Оцінка в балах	Подразнюючий ефект
Початково	0	Відсутній	0	Відсутній
Через 30 хв	0	Відсутній	0	Відсутній
Через 1 год	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 2 год	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 3 год	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 4 год	2	Слабкий	2	Слабкий
Через 5 год	0	Відсутній	0	Відсутній
Через 6 год	0	Відсутній	0	Відсутній

Дослідження по вивченню шкірно-резорбтивної дії наноаквахелатів виконували на білих мишах і щурах. Результати досліду по вивченню шкірно-резорбтивної дії наноаквахелатів на білих мишах та щурах наведені у таблицях 6.5, 6.6.

Отримані данні свідчать про те, що суміш наноаквахелатів не володіє подразнюючим шкірно-резорбтивним ефектом. Органічних пошкоджень хвоста у тварин дослідної групи не виявлено.

14-кратна аплікація препарату на шкірні покриви щурів не викликала загибелі тварин, не порушувала цілість шкіри на місці нанесення, не впливала на клінічний стан тварин.

Результати досліді по вивченню алергізуючих властивостей суміші наноаквахелатів металів представлені в таблиці 6.7.

В експерименті встановлено, що 18-кратна аплікація суміші наноаквахелатів не спричиняє явищ сенсibiliзації.

Отже, суміш наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) в концентрації 100–200 мг/л володіє дуже слабо вираженою подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки, якою в практичних умовах можна нехтувати. Також вище згадана суміш наночасток металів не володіє подразнюючим шкірно-резорбтивним ефектом, токсичними та алергізуючими властивостями.

Таблиця 6.5

**Шкірно-резорбтивна дія суміші наноаквахелатів металів
на білих мишах (n=20)**

Досліджувані показники	Час спостереження (діб)							
	Початкове		5		10		14	
	Групи тварин							
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
загибель тварин, %	0	0	0	0	0	0	0	0
маса тіла, г	16,5 ± 0,42	16,9 ± 0,48	16,9 ± 0,53	17,0 ± 0,55	17,3 ± 0,43	17,4 ± 0,57	17,8 ± 0,37	17,8 ± 0,46
температура тіла, °С	38,1 ± 0,55	38,3 ± 0,61	38,2 ± 0,46	38,3 ± 0,39	38,4 ± 0,51	38,3 ± 0,49	38,4 ± 0,37	38,3 ± 0,41
лейкоцити, Г/л	7,9 ± 0,67	7,8 ± 0,55	8,1 ± 0,79	8,0 ± 0,61	7,9 ± 0,61	7,8 ± 0,76	8,0 ± 0,59	7,9 ± 0,47
еритроцити, Т/л	6,9 ± 0,43	6,8 ± 0,69	6,7 ± 0,513	6,9 ± 0,57	7,1 ± 0,48	7,0 ± 0,54	6,9 ± 0,76	6,8 ± 0,67

Примітка. Значення $P > 0,05$.

Таблиця 6.6

**Шкірно-резорбтивна дія суміші наноаквахелатів металів
на білих щурах (n=20)**

Досліджувані показники	Час спостереження (діб)							
	Початкове		5		10		14	
	Групи тварин							
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
загибель тварин, %	0	0	0	0	0	0	0	0
маса тіла, г	202,5± 5,22	204,9± 5,31	204,1± 4,54	206,1± 4,52	206,3± 5,47	207,2 ± 6,15	201,2± 5,37	200,8 ± 5,46
температура тіла, °С	38,3 ±0,25	38,0 ±0,61	38,4 ±0,25	38,2 ±0,31	38,3 ±0,31	38,1 ±0,24	38,2 ±0,23	38,3 ±0,31
лейкоцити, Г/л	7,3 ±0,47	7,2 ±0,25	7,4 ±0,29	7,5 ±0,36	7,4 ±0,36	7,5 ±0,46	7,6 ±0,32	7,5 ±0,47
еритроцити, Т/л	6,9 ±0,33	6,9 ±0,39	7,1 ±0,45	7,0 ±0,47	7,2 ±0,41	7,1 ±,43	7,1 ±0,46	7,0 ±0,47

Примітка. Значення $P > 0,05$.

Таблиця 6.7

**Показники алергізуючої дії суміші наноаквахелатів металів
на білих щурах (n=8)**

Група тварин	Час спостереження, доба	Симптоми		
		гіперемія	набряк шкіри	десквамация
Контроль	10-а	0/8	0/8	0/8
	14-а	0/8	0/8	0/8
	21-а	0/8	0/8	0/8
Дослід	10-а	0/8	0/8	0/8
	14-а	0/8	0/8	0/8
	21-а	0/8	0/8	0/8

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ НА ГОМЕОСТАЗОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У КЛІНІЧНО ЗДОРОВИХ СОБАК

Важливим етапом в обґрунтуванні використання для лікування тварин нових ветеринарних препаратів є проведення їх доклінічних досліджень, у тому числі на цільових видах тварин, що вважається [120, 164, 265] ключовою і обов'язковою передумовою створення і апробації лікарських засобів. При цьому першочерговим є встановлення їх нешкідливості шляхом визначення впливу на основні параметри гомеостазу організму тварин. Хоча останнім часом у ветеринарній медицині проведено низку патогенетичних обґрунтувань щодо застосування наноматеріалів для лікування тварин [55], проте вплив суміші наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn та Ag на організм собак не вивчався.

7.1. Фізичні показники трубчастих кісток

Оскільки травми кісток у собак зустрічаються досить часто, у зв'язку з цим актуальним є підтримання їх міцності, яка в першу чергу залежить від діаметру та щільності трубчастих кісток.

Протягом всього дослідження показники загального стану тварин, температури тіла, частоти дихання і пульсу за використання суміші наноаквахелатів металів знаходились в межах фізіологічної норми. Показники фізичного стану трубчастих кісток представлені в таблиці 7.1.

Як видно з таблиці 7.1, у досліді діаметр діяфіза променевої кістки збільшився на 12,4 %, а щільність діяфіза – на 2,2 %. Відповідно діаметр діяфіза великогомілкової кістки збільшився на 6,5 %, а його щільність – на 2,5%. Тобто суміш наночасток металів суттєво активізує метаболізм кісткової тканини, зокрема його анаболічну фазу. Це, ймовірно, зумовлено тим, що застосовані метали, з одного боку, діють як мікроелементи, а з іншого – як специфічно активні наночастинки. При цьому слід враховувати біологічні

властивості металів, які відіграють винятково важливу роль у процесах обміну речовин [9, 21, 126, 128, 259]. Так, у тваринному організмі

Таблиця 7.1

Показники діаметра (мм) та щільності (мг/мм³) променевої і великогомілкової кісток

Показники	Контроль, n=5	Дослід, n=5	P
Променева кістка:			
діаметр діафіза	19,4±0,72	21,8±0,58	<0,05
щільність діафіза	0,90±0,001	0,92±0,001	<0,001
Великогомілкова кістка:			
діаметр діафіза	15,4±0,27	16,4±0,27	<0,05
щільність діафіза	0,89±0,001	0,91±0,001	<0,001

магній займає друге місце після калію серед внутрішньоклітинних катіонів. Він відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, оскільки є кофактором багатьох ферментів, більша частина яких утилізує АТФ [170, 444, 565], тобто забезпечує його енергетичний баланс.

Кобальт також життєво необхідний мікроелемент, який бере активну участь в еритроцитопоезі. Його дія тісно пов'язана з обміном вітаміну В₁₂ і залежить від фактора Касла, який виділяється додатковими клітинами шлунка, одна молекула якого зв'язує одну молекулу вітаміну В₁₂, захищаючи від руйнування шлунковим соком. Кобальт, як кофермент, активує функцію різноманітних ензимів (рибонуклеозидфосфоредуктаза, гліцеролдегідраза, лізиламіномутаза та ін.), а також, як і йод, стимулює функцію щитоподібної залози, сприяє продукуванню тиреоїдних гормонів [192, 220].

Купрум – елемент, який входить до складу багатьох вітамінів, гормонів, ферментів і дихальних пігментів та бере участь у процесах тканинного дихання. Він відіграє суттєву роль у підтриманні нормальної структури кісток, хрящів, сухожилків (колагену), формуванні стінок судин, шкіри (еластин), входить до складу мієлінових оболонок нервів, прискорює

окиснення глюкози, гальмує розпад глікогену і входить до складу багатьох найважливіших ферментів, таких як цитохромоксидаза, тирозиназа тощо. Цей мікроелемент присутній у системі антиоксидантного захисту організму як кофактор ферменту супероксиддисмутази, яка бере участь у нейтралізації вільних радикалів кисню. Він підвищує стійкість організму до ряду інфекцій, зв'язує мікробні токсини і посилює дію антибіотиків. Поряд з цим купрум володіє вираженою протизапальною властивістю, сприяє засвоєнню феруму і синтезу гемоглобіну [92, 154, 218].

Цинк є кофактором ряду ферментів, які беруть участь у білковому і в інших видах обміну, тому необхідний для перебігу багатьох біохімічних процесів, для синтезу білків, у тому числі колагена та формування кісток. Він впливає на процеси ділення і диференціації клітин, формування Т-клітинного імунітету, функціонування ферментів, зокрема інсуліну, супероксиддисмутази, дигідрокортикостерону і відіграє важливу роль у процесах регенерації шкіри, росту пір'я, кігтів тощо, а також сприяє всмоктуванню вітаміну Е і підтримці його нормальної концентрації в крові [173, 177, 262].

Аргентум володіє потужною антисептичною активністю щодо бактерій, вірусів і грибів. Найбільш ефективно він діє при застосуванні у вигляді кластерів і наночасток, оскільки вони менш токсичні і більш ефективні, ніж його солі чи колоїдні форми [60, 127].

Таким чином, пероральне застосування собакам суміші наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag позитивно впливає на кістковий метаболізм, оскільки її щоденне використання у собак протягом 31-ї доби покращує фізичні параметри трубчастих кісток, які відображають процеси як збільшення кісткової маси, так і покращення їх структури.

7.2. Стан морфологічних і біохімічних показників крові

Гомеостаз організму ссавців досить об'єктивно відображають стан морфологічних показників крові, білкового обміну та енергозабезпечення і

антиоксидантної активності. Саме ці показники були використані у представленій частині досліджень (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Вплив суміші наночасток металів на гематологічні показники
клінічно здорових собак**

Показники	Перед проведенням досліджу	14-а доба досліджу	32-а доба досліджу
гемоглобін, г/л:			
- дослід (n=5)	110,7±2,53	130,3±3,58*	137,5±4,25**
- контроль(n=5)	112,5±2,23	115,8±2,35	117,7±3,16
еритроцити, Т/л:			
- дослід(n=5)	5,7±0,53	7,2±0,45*	8,1±0,64*
- контроль(n=5)	5,8±0,23	5,9±0,33	6,1±0,47
лейкоцити, Г/л:			
- дослід(n=5)	8,8±1,23	9,3±1,53	9,7±0,14*
- контроль(n=5)	8,9±1,13	9,1±1,23	9,2±0,12
загальний білок, г/л:			
- дослід (n=5)	71,5±1,57	73,7±1,52	74,5±0,65*
- контроль(n=5)	71,8±1,55	71,9±1,63	71,9±0,9
альбуміни, г/л			
- дослід (n=5)	36,1±0,41	36,5±0,39	38,4±0,54*
- контроль(n=5)	36,2±0,48	36,3±0,22	36,0±0,46
альфа-глобуліни, г/л:			
- дослід (n=5)	10,1±0,55	10,3±0,62	12,1±0,16***
- контроль(n=5)	10,2±0,45	10,2±0,11	10,3±0,15
бета-глобуліни, г/л:			
- дослід (n=5)	16,7±1,03	16,2±0,13	18,7±0,12***
- контроль(n=5)	16,8±1,05	16,2±0,12	16,3±0,11
гамма-глобуліни, г/л			
- дослід (n=5)	8,6±1,23	8,8±0,52	10,9±0,57*
- контроль(n=5)	8,6±1,33	8,7±0,34	8,6±0,74
СОД, од/мг.Нв			
- дослід (n=5)	7,0±0,11	7,5±0,12*	7,6±0,16*
- контроль(n=5)	7,0±0,12	7,1±0,09	7,1±0,11

продовження таблиці 7.2

каталаза, мкмоль.Н ₂ О ₂ /л.хв.10 ³			
- дослід (n=5)	22,3±0,77	22,9±0,08***	24,0±0,34**
- контроль(n=5)	22,3±0,75	22,4±0,06	22,6±0,07
ЛФ, нмоль/с.л			
- дослід (n=5)	19,3±1,42	25,3±1,53*	32,1±3,32*
- контроль(n=5)	19,4±1,51	19,7±1,71	20,2±1,73

Примітка. * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001, решта P>0,05.

Як видно із даних таблиці 7.2, за перорального застосування наноаквахелатів металів всі досліджувані морфологічні та біохімічні показники крові не виходили за межі фізіологічної норми [149], що засвідчує про достатню безпеку наноаквахелатів для собак. Більше того, в межах діапазону норми через 14 діб від початку застосування суміші наноаквахелатів металів, у порівнянні з контролем, вміст гемоглобіну збільшився на 12,5 %, еритроцитів – на 22 %, загального білка – на 4,5 %, активність супероксиддисмутази – на 5,8 %, каталази – на 2,6 % та лужної фосфатази – на 28,5 %. Через 31-ну добу в дослідній групі низка показників також виявилася більшою, ніж у контрольній: вміст гемоглобіну – на 16,8 %, кількість еритроцитів – на 32,8 %, лейкоцитів – на 5,4 %, загального білка – на 3,6 %, альбумінів – на 5,8 %, альфа-глобулінів – на 17,9 %, бета-глобулінів – на 14,8 %, гамма-глобулінів – на 26,8 %, активність супероксиддисмутази – на 7,5 %, каталази – на 6,4 %, лужної фосфатази – на 58,98 %.

Тобто щоденне пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів проявляє в межах фізіологічної норми стимулювальний вплив на гемопоез, білковий обмін, енергетичний баланс і антиоксидантний стан організму клінічно здорових собак. Це, ймовірно, зумовлено посиленням синтетичних процесів у кістковому мозку, печінці, імунній системі, пов'язане з корпускулярно-хвильовим дуалізмом і квантовими властивостями наночасток металів, завдяки чому процеси обміну речовин зазнають біофізичної інтенсифікації.

Отже, встановлена фізіологічна, біохімічна і клінічна безпечність застосування суміші наночасток металів, яке поряд із використанням їх у дуже низьких дозах справляє на тваринний організм виражений стимулювальний ефект у межах фізіологічної норми. Такий вплив суміші наночасток Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла реалізується через посилення еритроцитопоезу, лейкопоезу, синтезу білка, активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази і каталази та енергетичної лужної фосфатази.

7.3. Стан показників неспецифічної резистентності

Імунологічна реактивність організму не тільки забезпечує антиінфекційний і античужерідний гомеостаз [63, 88], а й бере активну участь у процесах реакції організму на травму та репаративного остеогенезу [315, 422].

В зв'язку з цим визначали характер впливу перорального введення суміші наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag на неспецифічну імунну резистентність клінічно здорових собак (табл. 7.3 і 7.4).

Як видно з таблиці 7.3, експеримент було розпочато за фактично ідентичних показників усіх досліджуваних факторів гуморального неспецифічного імунітету в контрольній і дослідній групах. Проте внаслідок перорального застосування наноаквахелатів металів у крові собак через 14 днів збільшилися, у порівнянні з контролем, показники лізоциму на 18,2 %, бета-лізину – на 15,0 %, а бактерицидної активності сироватки крові – на 7,3%. Через 32 доби вони виявилися відповідно більшими: лізоциму – на 36,8 %, бета-лізину – на 25,4 % та бактерицидної активності сироватки крові – на 12,2 %.

Таблиця 7.3

Показники гуморальних факторів неспецифічного імунітету в клінічно здорових собак за перорального введення наноаквахелатів металів

Показники	Перед проведенням досліджень	14-та доба досліджу	32-га доба досліджу
Лізоцим, мкг/мл:			
- дослід (n=5)	11,2±0,71	13,3±0,67*	15,4±1,55*
- контроль (n=5)	11,3±0,73	11,3±0,48	11,3±0,85
Бета-лізини, %:			
- дослід (n=5)	20,7±1,11	23,8±0,94*	25,9±1,16**
- контроль (n=5)	20,7±1,10	20,7±0,89	20,7±0,86
БАСК, %:			
- дослід (n=5)	41,2±1,06	44,3±0,96*	46,3±1,18*
- контроль (n=5)	41,3±1,10	41,2±0,89	41,3±1,25

Примітка. * – P<0,05; ** – P<0,01, решта P>0,05.

Метали в наномасштабному розмірі, згідно із законами квантової механіки володіють корпускулярною, хвильовою і квантовою активністю [223]. Ймовірно, що вони здатні передавати свою енергетику кофакторам ферментів у всіх без виключення біохімічних процесах, що значно інтенсифікує перебіг останніх і знаходить своє вираження в достовірному зростанні показників факторів неспецифічного гуморального імунітету. При цьому, здійснюючи підбір наноаквахелатів металів, враховували їх специфічну участь у процесах обміну речовин [52, 53].

Так, до аргентуму, на відміну від антибіотиків, не розвивається бактеріальна стійкість, нанорозмірне срібло нетоксичне і не викликає побічних ефектів. Доведено, що срібло стимулює імунну систему, стабілізує обмін речовин у тваринному організмі і знешкоджує понад 1000 видів шкідливих бактерій, вірусів та грибів, залишаючись відносно толерантним до симбіотичної мікрофлори. Для порівняння антибактеріальний спектр будь-якого антибіотику поширюється лише на 5–10 видів мікроорганізмів, неодмінно порушуючи бактеріальний баланс у тваринному організмі [127].

Купрум, цинк, магній і кобальт виступають в якості кофакторів великої кількості біохімічних і структурних процесів [9], що в решті-решт і приводить до посилення неспецифічної імунної резистентності. Тобто відбувається поєднання неспецифічної біофізичної активації зі специфічним стимулюванням перебігу молекулярно-біохімічних реакцій.

З іншого боку, активація гуморальних факторів неспецифічної резистентності може бути зумовлена відповіддю організму на стимулювання кишкової мікрофлори собак. Цілком ймовірно, що пероральне введення наночасток металів може сприяти метаболічній активності грампозитивної анаеробної кишкової мікрофлори, стимулюючи її ріст, у зв'язку з чим виникає фізіологічна транзиторна бактеріємія, яка, очевидно, сприяє підвищенню імунологічної напруженості тваринного організму [256]. Про це можна судити по підвищенню індексу бактерицидності сироватки крові, який є інтегральним показником загальної неспецифічної резистентності організму [63].

Як видно з таблиці 7.4, рівень фагоцитарного індексу нейтрофілів у відповідь на пероральне застосування наноаквахелатів металів зростає більш повільними темпами, ніж фагоцитарне число.

Так, фагоцитарний індекс нейтрофілів крові у собак дослідної групи виявився достовірно більшим на 9,3 % тільки в кінці досліджень, на 32-гу добу, в той час, як фагоцитарне число збільшилося на 58,2 % вже на 14-ту добу, а на 32-гу добу – на 69,3 %. Ймовірно, така закономірність зумовлена посиленням під впливом наноаквахелатів металів насамперед активності рецепторного апарату фагоцитів, а не оновленням всієї популяції циркулюючих нейтрофілів.

Таблиця 7.4

Показники клітинних факторів неспецифічної резистентності клінічно здорових собак за перорального введення наноаквахелатів металів

Показники	Перед проведенням досліджень	14-а доба дослідю	32-а доба дослідю
Фагоцитарний індекс, %:			
- дослід (n=5)	41,4±1,77	42,3±1,74	45,4±1,2*
- контроль (n=5)	41,6±1,79	41,7±1,84	41,6±1,15
Фагоцитарне число:			
- дослід (n=5)	3,6±0,21	5,8±0,46**	6,2±0,22***
- контроль (n=5)	3,7±0,31	3,7±0,33	3,7±0,25

Примітка. * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001, решта P > 0,05.

Отже, пероральне застосування наноаквахелатів металів зумовлює виражене стимулювання гуморальних і клітинних факторів неспецифічної резистентності клінічно здорових собак. При цьому пероральне застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла сприяє достовірному зростанню в крові собак рівня лізоциму і бета-лізину, сумарної бактерицидної активності крові, фагоцитарного числа та індексу фагоцитозу.

7.4. Стан показників специфічного імунітету

Як видно з таблиці 7.5, характеристики специфічного імунітету в досліді і в контролі практично були однаковими, що свідчить про абсолютну безпечність перорального застосування наноаквахелатів металів для імунної функції тваринного організму.

Таблиця 7.5

**Показники специфічного імунітету в собак за перорального введення
наноаквахелатів металів**

Показники	Перед проведенням досліджень	14-а доба досліджу	32-а доба досліджу
Лімфоцити, Г/л:			
- дослід (n=5)	2,7±0,11	2,8±0,16	2,9±0,22
- контроль (n=5)	2,7±0,11	2,7±0,13	2,7±0,26
T-лімфоцити, Г/л:			
- дослід (n=5)	1,2±0,06	1,3±0,07	1,3±0,08
- контроль (n=5)	1,2±0,05	1,2±0,07	1,3±0,05
B-лімфоцити, Г/л:			
- дослід (n=5)	0,3±0,04	0,4±0,05	0,40±0,07
- контроль (n=5)	0,3±0,03	0,3±0,02	0,3±0,04
0-лімфоцити, Г/л:			
- дослід (n=5)	1,2±0,07	1,2±0,08	1,2±0,08
- контроль (n=5)	1,2±0,06	1,2±0,07	1,2±0,05
T-хелпери, Г/л:			
- дослід (n=5)	0,7±0,06	0,7±0,07	0,7±0,08
- контроль (n=5)	0,7±0,06	0,7±0,05	0,7±0,08
T-супресори, Г/л:			
- дослід (n=5)	0,6±0,04	0,6±0,05	0,7±0,03
- контроль (n=5)	0,6±0,03	0,6±0,06	0,6±0,04
Tx/Tc:			
- дослід (n=5)	1,2±0,04	1,2±0,03*	1,1±0,02
- контроль (n=5)	1,2±0,05	1,1±0,02	1,6±0,09
IgG, г/л:			
- дослід (n=5)	3,2±0,14	3,2±0,15	3,3±0,17
- контроль (n=5)	3,20±0,15	3,2±0,16	3,3±0,09
IgA, г/л:			
- дослід (n=5)	1,1±0,04	1,2±0,05	1,2±0,06
- контроль (n=5)	1,1±0,05	1,2±0,05	1,1±0,04
IgM, г/л:			
- дослід (n=5)	0,7±0,03	0,8±0,04	0,9±0,04
- контроль (n=5)	0,7±0,04	0,8±0,05	0,8±0,03

Примітка. * – P<0,05, решта P>0,05.

Водночас при цьому спостерігається тенденція до посилення в досліді всіх без виключення показників імунної функції, що засвідчує певне стимулювання імунологічної реактивності за перорального введення наноаквахелатів металів.

Отже, за перорального застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла показники імунітету в досліді і в контролі практично однакові, що свідчить про безпечність перорального застосування наноаквахелатів металів для імунної функції тваринного організму. При цьому в досліді прослідковується певна тенденція до збільшення показників імунної функції, що засвідчує можливу імунностимулювальну активність суміші наноаквахелатів металів.

7.5. Функціональний стан печінки і нирок

В даному дослідженні встановлювали можливі зміни функції печінки і нирок, як органів виділення, за перорального надходження в організм клінічно здорових собак суміші наноаквахелатів металів. Результати досліджень ферментативної активності сироватки крові представлені в таблиці 7.6.

Як видно з таблиці 7.6, за перорального введення наноаквахелатів металів зміна активності цілої низки ферментів сироватки крові не мала вірогідного характеру. Тобто пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів не впливало на процеси трансамінування і стан плазматичних мембран клітин печінки, функціональний стан печінки та підшлункової залози.

Важливим у характеристиці впливу наноаквахелатів металів на печінку є встановлення їх можливого впливу на білок- і сечовиносинтезувальну та пігментну функції печінки (таблиця 7.7).

Таблиця 7.6

**Ферментна активність сироватки крові у собак за перорального
введення наноаквахелатів металів**

Показники	До введення	14-а доба дослідю	32-а доба дослідю
АсАТ, нкат/л:			
- дослід(п=5)	302,7±21,45	297,4±20,33	294,2±21,35
- контроль(п=5)	303,0±22,52	301,8±21,68	302,6±22,28
АлАТ, нкат/л:			
- дослід(п=5)	333,5±27,73	329,8±23,53	326,6±22,85
- контроль(п=5)	332,7±28,77	333,6±28,53	334,8±25,25
ГГТ, нкат/л			
- дослід(п=5)	123,7±14,64	121,5±13,23	120,2±11,43
- контроль(п=5)	124,3±15,32	125,5±14,88	127,7±13,62
ЛДГ, Од/л:			
- дослід(п=5)	82,3±8,77	80,5±6,66	78,8±5,87
- контроль(п=5)	82,7±8,33	81,5±7,36	80,8±6,88
ЛФ, нкат/л:			
- дослід(п=5)	233,6±28,45	241,7±30,63	251,2±32,52
- контроль(п=5)	234,4±29,73	233,7±31,43	236,5±30,42
ХЕ, мкат/л:			
- дослід(п=5)	38,7±3,93	39,9±3,74	42,3±3,32
- контроль(п=5)	39,2±2,98	38,8±2,77	38,9±2,64
а-амілаза, мг/с.л:			
- дослід (п=5)	25,8±1,65	27,2±1,83	30,2±2,68
- контроль (п=5)	26,3±1,73	26,1±1,23	27,4±1,88

Примітка. P>0,05.

Як видно з таблиці 7.7, до введення суміші досліджувані показники були майже ідентичними. Проте внаслідок перорального застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag у крові собак збільшувався, у порівнянні з контролем, уміст через 14 діб загального білка на 5,4 %, альбуміну – на 9,9 %, сечовини – на 8.5 %, креатиніну – на 16,1 %, а через 32

добы загального білка – на 8,9 %, альбуміну – на 11,6 %, білірубіну – у 2,2 рази, сечовини – на 23,6 %, креатиніну – на 22,7 %.

Таблиця 7.7

Показники функціонального стану печінки та нирок у собак за перорального застосування наноаквахелатів металів

Показники	Початок дослідю	14-а доба дослідю	32-а доба дослідю
загальний білок, г/л:			
- дослід(п=5)	65,3±1,42	70,6±1,26*	74,3±1,85*
- контроль(п=5)	66,2±1,53	66,8±1,18	67,7±1,94
альбуміни, г/л:			
- дослід(п=5)	30,2±1,17	34,2±1,16*	36,3±1,62*
- контроль(п=5)	31,1±1,54	30,8±0,95	32,1±0,86
білірубін загальний, мкмоль/л:			
- дослід(п=5)	1,1±0,21	1,1±0,25	2,7±0,3**
- контроль(п=5)	1,1±0,22	1,1±0,19	1,3±0,26
сечовина, ммоль/л:			
- дослід(п=5)	5,2±0,28	5,9±0,17*	7,2±0,61*
- контроль(п=5)	5,3±0,31	5,4±0,13	5,5±0,33
креатинін, мкмоль/л:			
- дослід(п=5)	98,9±7,53	121,4±6,68*	133,7±8,35*
- контроль(п=5)	102,7±7,97	101,8±5,65	103,3±4,63

Примітка. * – P<0,05;** – P<0,01, решта- P>0,05.

Окремо слід вказати, що збільшення вмісту сечовини, креатиніну та білірубіну в сироватці крові в межах норми відображає посилення функції гепатобіліарної системи і нирок. Аналіз динаміки вмісту сечовини і креатиніну у відповідь на пероральне введення наноаквахелатів металів вказує на посилення комплексної гепаторенальної функції, спрямованої на видалення з організму токсичних продуктів азотистого обміну. Проте всі ці зміни відбуваються в межах фізіологічної норми.

Отже, пероральне застосування наноаквахелатів наночасток вищезгаданих металів у клінічно здорових собак зумовлює тенденцію до зміцнення плазмолемі і мітохондріальних мембран гепатоцитів, посилення евакуації жовчі, зниження анаеробного гліколізу, активізації обміну мінеральних речовин, інтенсифікації секреторної активності печінки і перебігу в ній обміну вуглеводів. Одночасно, в межах норми, має місце достовірне збільшення синтезу загального білка, альбуміну, білірубіну, сечовини, креатиніну. Все це засвідчує, з одного боку, відсутність будь-якого токсикогенного впливу наноаквахелатів металів на структуру і функцію гепатоцитів, а з іншого боку, вказує на функціональне стимулювання печінки. Збільшення вмісту сечовини і креатину у відповідь на пероральне введення аквахелатів наночасток металів свідчить про інтенсифікацію видільної функції нирок. Пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів сприяє покращенню морфометричних і фізичних характеристик кісткової тканини на фоні анаболічного ефекту, підвищення гемопоетичної та неспецифічної імунологічної активності.

Матеріали розділу висвітлені в фахових статтях [328 - 331, 338].

РОЗДІЛ 8

ВПЛИВ НАНОАКВАХЕЛАТІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ФАКТОРИ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ЗА МОДЕЛЬНИХ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК

Оцінюючи ступінь системних пошкоджень за важкої скелетної травми і корекцію виявлених порушень наноаквахелатами металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag було встановлено, що така травма призводить до вираженої ендогенної інтоксикації – травматичного токсикозу. Статистично значиме збільшення величин МСМ і МДА вважаються неспецифічними маркерами цього патологічного стану [70], який перебігає на тлі постстресорного порушення в системі мікроциркуляції з тенденцією до гіпоксії [300]. Стресорний вплив підтверджувався значним достовірним підвищенням маси наднирників. Гіпоксична спрямованість метаболізму супроводжувалась характерним співвідношенням концентрації органічних кислот у сироватці крові: підвищенням вмісту молочної і янтарної кислот у поєднанні зі зниженням рівня лимонної кислоти, що узгоджується з даними іншого дослідження [150].

У випадку перорального застосування суміші наноаквахелатів щурам ці явища були менш виражені (табл. 8.1). Так, на 10-ту добу її використання кількість МСМ була меншою, ніж у контролі, в 1,2 раза ($P < 0,05$), МДА – в 1,4 раза ($P < 0,001$), молочної кислоти в 1,4 раза ($P < 0,01$), маса наднирників – у 1,3 раза ($P < 0,001$), а лимонної кислоти, навпаки, в 1,6 раза більшою ($P < 0,001$). Остання відіграє істотну роль у мінералізації кісткової тканини. Подібна динаміка спостерігалася і в подальшому. Так, на 42-гу добу репаративного остеогенезу кількість у сироватці крові дослідних тварин МСМ була меншою, ніж у контрольних, у 1,2 раза ($P < 0,05$), МДА – в 1,5 раза ($P < 0,001$), молочної кислоти – в 1,3 ($P < 0,05$), а лимонної – в 1,3 раза ($P < 0,05$), навпаки, більшою. Маса наднирників у дослідних тварин була меншою в 1,4 раза ($P < 0,001$).

Таблиця 8.1

**Динаміка метаболічних показників за перелому
стегнової кістки в білих щурів**

Показники	Інтактні щурі (n=8)	Термін травматичної хвороби, доба		
		10-а	25-а	42-а
МСМ, Од. екстинції	0,231±0,011	<u>0,297±0,13*</u> 0,362±0,02	<u>0,268±0,03**</u> 0,343±0,01	<u>0,256±0,01**</u> 0,319±0,02
МДА, мкмоль/л	2,9±0,08	<u>4,1±0,13</u> 5,8±0,18	<u>3,7±0,08</u> 5,1±0,09	<u>3,2±0,09</u> 4,7±0,11
молочна кислота, мкмоль/л	1,27±0,08	<u>1,93±0,18***</u> 2,77±0,16	<u>1,73±0,09</u> 2,44±0,08	<u>1,56±0,11**</u> 2,03±0,13
янтарна кислота, мкмоль/л	54±4	<u>82±6,5***</u> 123±11	<u>67±5***</u> 108±9	<u>53±3</u> 85±7
лимонна кислота, мкмоль/л	154±11	<u>128±8</u> 82±6	<u>137±9***</u> 95±7	<u>146±11**</u> 111±8
маса наднирників, мг/100 г	6,8±0,14	<u>9,2±0,43</u> 12,2±0,53	<u>8,6±0,19</u> 11,0±0,11	<u>7,3±0,16</u> 10,4±0,28

Примітки: 1) чисельник – дослід (n=8), знаменник – контроль (n=8);

2) * – $P > 0,05$; ** – $P < 0,05$; *** – $P < 0,01$, решта $P < 0,001$.

Покращення показників стану найважливіших біохімічно-фізіологічних гомеостатичних механізмів супроводжувалось позитивним впливом наноаквахелатів металів і на локальному рівні, тобто на формування органічно-мінерального композиту фрактурного регенерату (табл. 8.2). У тварин, які отримували наноаквахелати металів реєстрували більш високий вміст неорганічних компонентів мозолі і більш низьку концентрацію органічних компонентів.

На 42-гу добу в дослідних тварин у фрактурному регенераті була більшою, ніж у контролі, концентрація кальцію – в 1,1 раза ($P < 0,01$),

фосфору – в 1,2 раза ($P<0,01$), лимонної кислоти – в 1,8 раза ($P<0,001$), а меншою – колагену та неколагенових білків у 1,2 раза ($P<0,05$).

Особливий інтерес в оцінці зрілості регенерату представляє лимонна кислота. Концентрація лимонної кислоти в регенераті дослідних щурів була достовірно більшою на 81,5 % ($p<0,001$), ніж у тварин, яким не застосовували наноаквахелати металів. Ці данні узгоджуються з твердженням про виключну

Таблиця 8.2

**Показники метаболізму фрактурного регенерату за перелому
стегнової кістки у білих щурів**

Показники	Інтактні тварини (n=8)	Контрольна група (n=8)	Дослідна група (наноаквахелати) (n=8)
кальцій, ммоль/кг	19,7±0,7	13,5±0,42	15,1±0,28**
фосфор, ммоль/кг	12,1±0,28	8,6±0,38	10,3±0,38**
колаген, ммоль/кг	11,2±0,4	22,3±0,61	17,9±0,67***
не колагенові білки, ммоль/кг	6,7±0,42	18,3±0,77	15,3±0,73*
лимона кислота, мкмоль/г	21,6±0,48	5,31±0,34	9,64±0,67***

Примітка. * – $P<0,05$; ** – $P<0,01$; *** – $P<0,001$.

роль лимонної кислоти як фактора інтеграції основних компонентів мінералізованих тканин, що регулюють метаболізм регенерату не тільки на рівні циклу Кребсу, але і є вірогідною енергетичною основою зв'язування фосфорно-кальцієвих солей з наступним формування кристалів гідроксиапатиту [69].

У щурів, яким застосовували наноаквахелати металів, спостерігали більш раннє користування травмованою кінцівкою, швидке зменшення набряку м'яких тканин, практично відсутність больової реакції через 5–7 діб

після проведення перелому, відсутність порушень динаміки приросту маси тіла.

Важливо відмітити, що застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag одночасно діє як на системному рівні (цілісний тваринний організм), так і місцево (стимулювання фрактурної репарації), що надає застосуванню нанотехнології в лікуванні травм кістяку суттєвого значення. Отримані результати щодо застосування наноаквахелатів металів повністю узгоджуються з даними біохімічного стимулювання консолідації фрактури за впливу триетаноламінового похідного фумарової кислоти (Б.Я. Власов, 1990) на зрощення перелому [71], що доводить високу біохімічну активність впливу нанотехнології на скелет і важливість її використання в лікуванні фрактур.

Отже, пероральне застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag за модельного перелому стегнової кістки у щурів дає змогу отримати системний (на рівні цілісного тваринного організму) і локальний (на рівні фрактури) виражений лікувальний ефект. У щурів, які отримували наноаквахелати металів протягом 42 днів, реєстрували більш високий вміст неорганічних компонентів фрактурної мозолі і більш низьку концентрацію органічних компонентів, що узгоджується з сучасними даними стосовно метаболічних параметрів формування кісткового регенерату [301]. Пероральне застосування наноаквахелатів за переломів трубчастих кісток зменшує прояв синдромів травматичної хвороби та сприяє формуванню повноцінного кісткового регенерату.

Результати досліджень, представлені в розділі 8, висвітлені у наступній фаховій статті [336].

РОЗДІЛ 9

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ ЗА ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК У СОБАК

За лікування переломів кісток кінцівок у собак важливим аспектом є фармакологічна корекція репаративного остеогенезу, в тому числі стимулювальна терапія, у якості якої представляється можливим застосовувати наноаквахелати металів, які володіють вираженою здатністю активізувати обмін речовин та репаративні процеси, особливо в кістковій тканині [55].

9.1. Клініко-гематологічна характеристика консолідації закритих переломів кісток за перорального застосування наноаквахелатів металів

Переломи кісток у собак зустрічаються відносно часто, а їх загоєння в істотній мірі залежить від реакції організму на травму, яку відображають зміни гематологічних показників перебігу репаративного процесу.

В перебігу фрактурної хвороби протягом перших 5–6 днів показники температури тіла, частоти дихання і пульсу тримались близько верхньої межі норми, після чого опускались до своїх середніх значень. За клініко-рентгенологічними показниками термін консолідації закритих діафізарних, без зміщення, переломів кісток передпліччя чи гомілки у собак дослідної групи із пероральним застосуванням наноаквахелатів металів становить $31,3 \pm 0,67$ доби, тоді як у тварин контрольної групи він був у 1,2 раза ($P < 0,01$) більшим – $36,5 \pm 1,08$ доби. Результати гематологічних досліджень представлені в таблиці 9.1.

Як видно із таблиці 9.1, пероральне задавання наноаквахелатів металів, у порівнянні з контролем, вже через 7 діб супроводжувалось підвищенням у крові кількості гемоглобіну на 5,5 %, еритроцитів – на 4,3 %, кальцію – на 21,7 %, за одночасного зменшення лейкоцитів на 7,2 %, фосфору – на 20,4 %.

Таблиця 9.1

**Вплив наноаквахелатів металів на гематологічні показники за
консолідації закритих переломів кісток у собак**

Показники	Термін репаративного остеогенезу, доба		
	7-а	14-а	28-а
гемоглобін, г/л:			
- дослід (n=5)	108,5±1,36*	140,4±3,49***	144,6±4,15***
- контроль (n=5)	102,5±2,20	104,8±2,32	114,5±3,12
еритроцити, Т/л:			
- дослід (n=5)	5,6±0,09*	6,1±0,15**	6,9±0,20*
- контроль (n=5)	5,3±0,04	5,4±0,06	6,4±0,09
лейкоцити, Г/л:			
- дослід (n=5)	7,7±0,72	7,2±0,52*	6,6±0,64*
- контроль (n=5)	8,3±1,09	10,6±1,19	10,3±0,91
лейкограма, %			
базофіли:			
- дослід (n=5)	0,1±0,07	0	0
- контроль (n=5)	0,3±0,11	0,4±0,11	0,5±0,15
еозинофіли:			
- дослід (n=5)	3,1±1,05	3,3±0,62*	3,2±0,12***
- контроль (n=5)	4,6±0,41	7,3±1,29	7,0±0,61
паличкоядерні:			
- дослід (n=5)	4,7±0,15*	4,2±0,2*	3,3±0,34*
- контроль (n=5)	5,4±0,25	5,2±0,4	4,7±0,52
сегментоядерні:			
- дослід (n=5)	43,8±0,66*	51,8±1,89	52,6±1,79*
- контроль (n=5)	46,1±0,74	51,9±1,15	47,2±1,35
лімфоцити:			
- дослід (n=5)	45,7±1,73**	36,9±1,19*	37,3±1,17
- контроль (n=5)	39,6±0,42	30,2±1,61	35,9±1,31
моноцити:			
- дослід (n=5)	2,7±0,66	3,9±0,29*	3,7±0,26*
- контроль (n=5)	4,0±0,33	4,9±0,37	4,7±0,32

продовження таблиці 9.1

загальний білок, г/л:			
- дослід (n=5)	60,8±1,63	63,4±2,46*	63,2±1,54*
- контроль (n=5)	59,6±2,32	56,9±1,33	58,7±1,21
глюкоза, ммоль/л:			
- дослід (n=5)	4,5±0,59	5,0±0,26*	5,1±0,21*
- контроль (n=5)	4,2±0,37	4,4±0,14	4,5±0,16
кальцій, ммоль/л:			
- дослід (n=5)	2,8±0,15*	2,7±0,11*	2,7±0,13*
- контроль (n=5)	2,2±0,14	2,4±0,06	2,46±0,09
фосфор, ммоль/л:			
- дослід (n=5)	1,2±0,10*	1,3±0,09*	1,4±0,02*
- контроль (n=5)	1,5±0,09	1,6±0,06	1,5±0,01

Примітка.* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001.

Через 14 діб кількість гемоглобіну в крові, у порівнянні з контролем, була більшою на 25,4 %, еритроцитів – на 10,2 %, загального білка – на 10,2 %, глюкози – на 13,5 %, кальцію – на 11,5 %, за одночасно меншої кількості лейкоцитів на 31,8 %, фосфору – на 16,6 %. Через 28 діб, у порівнянні з контролем, концентрація в крові гемоглобіну була більшою на 20,8 %, еритроцитів – на 7,3 %, загального білка – на 7,1 %, глюкози – на 12,4 %, кальцію – на 13,9 %, за одночасно меншої – лейкоцитів на 35,5 % та фосфору на 4,08 %.

Поряд з цим, починаючи з 7-ї доби, у тварин дослідної групи динамічно нормалізувалася структура лейкограми. У складі лейкограми через 7 діб у досліді, в порівнянні з контролем, виявився меншим відсоток паличкоядерних нейтрофілів на 13,6 %, сегментоядерних нейтрофілів – на 5,1 %, а більшим – лімфоцитів на 13,3 %. Через 14 діб у дослідній групі відповідно, меншим був відсоток еозинофілів на 55,6 %, паличкоядерних нейтрофілів – на 19,9 %, моноцитів – на 22,5 %, а більшим – лімфоцитів на 18,3 %. Через 28 діб у дослідних тварин, порівняно з контрольними, меншим

був відсоток еозинофілів на 55,1 %, паличкоядерних нейтрофілів – на 30,6 %, моноцитів – на 22,1 %, а більшим на 10,3 % – сегментоядерних нейтрофілів.

Таким чином, пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag сприяє скороченню терміну загоєння простих діафізарних переломів трубчастих кісток у собак у 1,2 раза, що супроводжується посиленням гемопоезу та анаболічних процесів, більш помірною лейкоцитарною реакцією, позитивним балансом мінерального обміну.

9.2. Клініко-біохімічна характеристика впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів металів за різних методів остеосинтезу

За екстракортикального накладного остеосинтезу металеву пластину щілина перелому майже відсутня, у зв'язку з чим загоєння відбувається за первинним натягом. Кістковий мозоль формується за рахунок десмального остеогенезу. Зрощення забезпечує медулярна і ендостальна проліферація за незначної участі періостальної реакції.

За інтрамедулярного остеосинтезу ребристим штифтом щілина перелому малопомітна (0,5–1,0 мм), у зв'язку з чим загоєння відбувається за первинно-відстроченим натягом, у перебігу якого осифікація сполучнотканинного мозоля включає хрящову стадію з явищами перихондрального остеогенезу.

За інтрамедулярного остеосинтезу штифтом круглого перерізу, який не попереджає ротаційних зрушень, загоєння відбувається за вторинним натягом. В утворенні м'якого мозоля основну роль відіграють протеоглікани, глікопротеїни, колагенові білки. Його окостеніння відбувається через кістково-хрящову стадію за наявності перихондрального і енхондрального остеогенезу. В перебігу кісткового зрощення за рахунок утворення вираженого періостального мозоля забезпечується надійна стабілізація фрактури. Якщо фіксація кісткових уламків недостатньо стабільна, формується несправжній суглоб.

Ефективність загоєння переломів у залежності від методу остеосинтезу та нанотехнологічної стимуляції представлено в таблиці 9.2.

Таблиця 9.2

Порівняльна ефективність загоєння переломів кісток у собак

Способи остеосинтезу	Формування м'якої мозолі, діб	Клінічне виліковування, діб	Кількість ускладнень
екстракортикальний накладний остеосинтез:			
дослід (n=5)	8,4±1,45	19,5±0,6*	–
контроль (n=10)	10,7±1,84	25,5±1,2	–
остеосинтез ребристим штифтом:			
дослід (n=5)	12,7±2,33	26,5±1,4*	–
контроль (n=10)	14,5±2,24	30,7±1,2	–
остеосинтез штифтом круглого перерізу:			
дослід (n=5)	16,5±1,35	30,4±1,4*	–
контроль (n=10)	18,7±2,35	37,7±2,8	2
затвердіваюча пов'язка:			
дослід (n=5)	17,4±1,25	36,7±1,6*	1
контроль (n=10)	20,7±2,83	42,5±2	3

Примітка. * – $P < 0,05$.

Як видно з таблиці 9.2, за всіх способів з'єднання кісткових уламків у дослідних групах, у порівнянні з контрольними, мала місце чітко виражена тенденція до інтенсифікації утворення м'якого мозоля. В наступному це виражалось в прискоренні репаративного остеогенезу і відповідно вірогідному скороченні термінів консолідації переломів: за екстракортикального накладного остеосинтезу – в 1,3 раза ($P < 0,05$); за остеосинтезу ребристим штифтом у 1,2 раза ($P < 0,05$); за остеосинтезу штифтом круглого перерізу в 1,2 раза ($P < 0,05$); за використання затвердіваючої пов'язки в 1,2 раза ($P < 0,05$).

Водночас надійність знерухомлення кісткових фрагментів в лікуванні фрактур виражено позначається на кількості ускладнень. Так, у контрольній групі за накладання затвердіваючої пов'язки, що не забезпечує належної і надійної репозиції, кількість ускладнень (несправжній суглоб, гіпертрофічна мозоль тощо) у 1,5 раза була більшою, ніж за остеосинтезу штифтом круглого перерізу (недосконалий спосіб інтрамедулярного остеосинтезу). Хоча і в останньому випадку вони мали місце. Натомість за надійного знерухомлення кісткових уламків у випадках екстракортикального накладного остеосинтезу та остеосинтезу ребристим штифтом загоєння переломів відбувалося без зазначених ускладнень.

Поряд з цим ефективність виліковування фрактурної хвороби залежить не тільки від способу іммобілізації кісткових уламків, але і у значній мірі від інтенсифікації процесів обміну речовин. Їх патобіохімічну фазу відображають, зокрема активність у сироватці крові лужної фосфатази і кількість загального кальцію та неорганічного фосфору (табл. 9.3).

Таблиця 9.3

Стан біохімічних показників у сироватці крові собак за різних методів лікування фрактур (21-а доба)

Показники	Затвердіваюча пов'язка	Інтрамедулярний остеосинтез (2 типи)	Екстракортикальний накладний остеосинтез
ЛФ, Од/л:			
дослід (n=5)	31,3±1,57*	30,4±1,40*	27,2±0,40**
контроль (n=5)	26,3±1,45	25,4±1,65	23,6±0,90
загальний кальцій, ммоль/л:			
дослід (n=5)	2,38±0,05***	2,52±0,06*	1,98±0,02***
контроль (n=5)	1,78±0,04	2,03±0,15	1,71±0,03
фосфор неорганічний, ммоль/л:			
дослід (n=5)	1,65±0,04*	1,91±0,01***	1,58±0,01***
контроль (n=5)	1,54±0,02	1,72±0,03	1,45±0,01

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Як видно з таблиці 9.3, за всіх методів лікування фрактур у собак всі біохімічні показники, які відображають процес зрощення переломів, у дослідних групах за умови перорального застосування наноаквахелатів металів виявилися достовірно більшими, ніж у контрольних: в першій групі (іммобілізація затвердіваючою пов'язкою) – активність лужної фосфатази на 19 %, кількість загального кальцію на 33,7 % та неорганічного фосфору на 7,1 %; у другій групі (іммобілізація інтрамедулярними штифтами двох типів) – активність лужної фосфатази на 19,7 %, кількість загального кальцію на 24,1 % та неорганічного фосфору на 11 %; у третій групі (іммобілізація екстракортикальною накладною пластиною) – активність лужної фосфатази на 15,2 %, кількість загального кальцію на 15,8 % та неорганічного фосфору на 9 %. При цьому найменші абсолютні показники збільшення в крові основних остеотропних метаболітів відмічені у випадку застосування накладного екстракортикального остеосинтезу, що зумовлено відносно меншим рівнем операційної травми, максимально можливим зближенням і знерухомленням кісткових уламків.

Таким чином належне знерухомлення кісткових уламків (накладний екстракортикальний остеосинтез, остеосинтез ребристим штифтом) дає змогу уникнути ускладнень репаративного остеогенезу, зумовлених ротаційними та іншими зміщеннями фрактурних фрагментів. Водночас незалежно від методу фіксації кісткових уламків (консервативний чи різні методи остеосинтезу) пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag сприяє інтенсифікації репаративного остеогенезу ще на стадії утворення м'якого сполучнотканинного фрактурного мозоля, що зумовлює скорочення термінів зрощення закритих переломів трубчастих кісток у 1,2–1,3 рази.

9.3. Способи застосування наноаквахелатів металів за лікування закритих переломів трубчастих кісток

Фармакодинаміка, а відповідно і ефективність лікарських засобів, у значній мірі залежить від способів їх застосування. В зв'язку з цим визначали

особливості клінічного перебігу фрактурної хвороби за закритих діафізарних переломів без зміщення уламків за перорального, аплікаційного та перорально-аплікаційного способів застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn.

У собак дослідних і контрольної груп температура тіла, частота дихання і пульсу знаходились в межах фізіологічної норми і мали тенденцію до зменшення цих показників протягом періоду спостережень (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

Клінічні показники травмованих собак за різних способів застосування наноаквахелатів металів

Групи тварин, термін досліджень, доба	Показники				
	температура тіла, °С	частота дихання, дих.рух/хв	частота пульсу, уд/хв	початок опирання, діб	зникнення кульгавості, діб
наноаквахелати перорально (n=5):					
6-а	38,2±0,14	17,2±0,81	91,6±2,65	17,8±0,58**	25,8±0,36***
18-а	37,9±0,09	16,2±0,81	80,6±1,57		
29-а	37,9±0,11	15,6±0,63	78,0±1,79		
наноаквахелати аплікаційно (n=5):					
6-а	38,5±0,24	18,3±0,74	98,3±2,04	19,2±0,36*	28,0±0,67*
18-а	38,1±0,11	17,6±0,12	97,3±1,79		
29-а	37,9±0,14	16,4±0,11	89,4±1,55		
наноаквахелати перорально- аплікаційно (n=5):					
6-а	38,0±0,12	15,3±0,12	88,2±1,44	15,0±0,45***	22,0±0,67***
18-а	37,8±0,07	15,2±0,09	87,3±1,29		
29-а	37,2±0,05	15,2±0,11	77,7±1,11		
контроль (n=5):					
6-а	38,6±0,18	22,3±0,93	103,2±2,54	21,0±0,45	30,0±0,22
18-а	38,3±0,15	20,9±0,89	97,8±2,29		
29-а	38,2±0,12	17,9±0,74	87,7±2,11		

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001, по відношенню до контролю.

У той же час показники найбільш важливих локомоторних характеристик місцевого ураження (початок спирання на травмовану кінцівку і зникнення ознак кульгавості), які засвідчують нормалізацію локомоторної функції, мали виражені достовірні зміни, що стали верифікованими доказами лікувальної ефективності суміші наноаквахелатів залежно від способу їх застосування для прискорення консолидації закритих переломів у собак.

За результатами представлених досліджень наноаквахелатна стимуляція зрощення кісткових уламків сумішшю металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn може бути проведена у трьох варіантах: пероральному, місцево-аплікаційному і перорально-аплікаційному. При цьому найбільш ефективним виявилось перорально-аплікаційне наноаквахелатне лікування фрактурної хвороби у випадках закритих переломів без зміщення уламків. У порівнянні з контролем, застосування цього способу наноаквахелатної стимуляції супроводжувалось прискоренням перебігу зрощення переломів трубчастих кісток у 1,4 раза ($P < 0,01$), хоча й інші способи сприяли його скороченню в 1,1–1,2 раза ($P < 0,05$).

Оптимізація зрощення уламків кісток зумовлена кофакторно-ферментативною здатністю всіх складових частин застосованої наноаквахелатної суміші металів. Так, ферум є обов'язковою умовою утворення м'якої фрактурної мозолі, основу якої формує колаген, продукування якого без сукупної дії Fe^{2+} , α -кетоглютарата, аскорбінової кислоти і кисню неможливе [223]. Магній, кобальт, купрум, цинк активізують переважну більшість метаболічних реакцій, які задіяні не тільки в утворенні сполучнотканинної основи фрактурної мозолі, але і в її мінералізації [96].

Підтвердженням результатів клінічних досліджень стали рентгенологічні та біохімічні зміни проведені на 14-ту добу після початку лікування перелому (табл. 9.5).

При цьому контури кінців уламків ставали дещо згладженими. Щілина перелому чітко проглядалась. На уламках поблизу фрактурної щілини з'являлись періостальні нашарування, які локалізувались в основному з краніальної і каудальної поверхні. Структура їх була глибокою, а щільність наближалась до щільності кістково-мозкової порожнини.

Протяжність періостальної реакції з медіальної поверхні дистального уламка у контрольній групі на 9,1 % була більшою, ніж у дослідній, за однакової товщини періостальної реакції як у контрольних, так і дослідних тварин. Протяжність періостальної реакції на проксимальному уламку у контролі була більшою на 4,3 %, ніж у досліді, а її товщина – на 6,3 %, відповідно.

Таблиця 9.5

**Рентгенологічний контроль фрактурного зрощення на 14-у добу
застосування наноаквахелатів металів**

Групи тварин, ділянка дослідження	Протяжність періосталь- ної реакції, мм	Товщина періосталь- ної реакції, мм	Протяжність періосталь- ної реакції, мм	Товщина періосталь- ної реакції, мм	Ділянки підвищення оптичної щільності, мм
	медіальна поверхня		каудальна поверхня		кістково- мозкова порожнина
дистальний уламок: контроль (n=5)	15,4±0,5*	3,3±1,1	7,7±3,5	1,7±0,8	11±0,3*
дослід (n=5)	14±0,3	3,3±0,9	7,6±3,0	1,6±0,6	10±0,2
проксимальний уламок: контроль (n=5)	23±0,3*	4,0±1,2	19±0,3*	4±0,2*	20±0,6*
дослід (n=5)	22±0,2	3,75±1,0	18±0,2	3±0,3	18±0,5

Примітка. * – P<0,05; решта – P>0,05.

З каудальної сторони дистального уламка протяжність періостальної реакції в контрольній групі була більшою на 1,3 %, ніж у дослідній, а її товщина – на 5,7 %, відповідно. На проксимальному уламку з каудальної поверхні протяжність періостальної реакції у контролі була на 5,3 % більшою, ніж у досліді, а її товщина – на 25 %, відповідно.

Поряд з цим у кістково-мозкових порожнинах поблизу фрактурної щілини спостерігалися ділянки підвищеної оптичної щільності. Протяжність їх у проксимальному уламку у контрольних тварин була більшою на 10 %, ніж у дослідних, а в дистальному – на 9,1 %, відповідно.

Тобто прискорення зрощення переломів трубчастих кісток у собак за перорально-аплікаційного застосування наноаквахелатів металів відбувається вже на ранніх стадіях репаративного остеогенезу за рахунок урівноваження запальної реакції та оптимізації формування сполучнотканинного мозоля.

На 21-шу добу рентгенологічна тінь щілини перелому у тварин дослідної групи майже не проглядалась, у той час як у собак контрольної групи вона була чітко вираженою.

У собак дослідної групи фрактурні уламки між собою були з'єднані щільними тінями яскраво виражених періостальних нашарувань. Контури їх були більш гладкими, а оптична щільність посилилася. У собак контрольної групи в кістково-мозкових порожнинах уламків з'явилися вогнища остеопорозу.

На 27-му добу у собак дослідної групи ділянка зламу була заповнена щільними гомогенними тінями. Спостерігалось формування єдиної кістково-мозкової порожнини. Між корковими пластинками уламків утворювався інтермедіарний регенерат. Тіні періостальних нашарувань компактизувались і з'єднували уламки гомогенним регенератом, щільність якого відповідала щільності губчастої кістки (термін консолидації $22,0 \pm 0,67$ діб). За результатами рентгенологічного дослідження реєстрували зрощення кісткових уламків. Лише на 27–35-ту добу ($30,0 \pm 0,22$ діб, $P < 0,001$) в собак контрольної групи спостерігали аналогічні ознаки загоєння фрактури.

За даними біохімічного дослідження сироватки крові (табл. 9.6) на 14-ту добу (розпал перебудовчих процесів у кістковій тканині у зв'язку з фрактурою) у дослідних собак, у порівнянні з інтактними тваринами, встановлено статистично значиме підвищення активності ЛФ на 15,8 % ($p < 0,05$) і КФ на 18,1 % ($p < 0,05$), відповідно.

Таблиця 9.6

Динаміка активності фосфатаз та концентрації мікроелементів у сироватці крові собак за різних способів лікування переломів

Доба дослідження	ЛФ, Од/л	КФ, Од/л	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Mg, ммоль/л
клінічно здорові тварини (n=5)	33,6±1,27	23,6±1,53	2,48±0,09	1,75±0,08	0,93±0,05
7-а: дослід (n=5)	39,2±3,77	25,5±2,87	2,78±0,32	1,96±0,21	1,03±0,11
контроль (n=5)	38,8±3,58	24,4±2,93	2,59±0,26	1,83±0,15	0,99±0,09
14-а: дослід (n=5)	39,9±1,67*	28,8±1,66*	2,92±0,10*	2,11±0,12*	1,11±0,06*
контроль (n=5)	39,5±2,58	27,2±2,74	2,85±0,42	2,08±0,33	1,08±0,21
24-а: дослід (n=5)	33,8±2,86	23,7±2,84	2,52±0,43	1,79±0,11	0,89±0,09
контроль (n=5)	37,5±2,78	25,9±2,57	2,69±0,33	1,91±0,34	1,01±0,12

Примітка. * – $p < 0,05$, порівняно з клінічно здоровими собаками.

Таким чином, максимально виражена активація проліферативної і функціональної активації остеобластів та остеокластів у собак із закритими діафізарними переломами настає на 14-ту добу після травми. У подальшому наростання активності остеобластичних і остеокластичних клітин поступово знижується. У собак, яким задавали суміш наноаквахелатів металів Mg, Fe,

Co, Cu, Zn на 24-ту добу відмічена певна нормалізація перебігу біохімічних постфрактурних зрушень.

Слід відмітити, що за біохімічними даними обидві кістково-клітинні системи – синтезу і резорбції, працюють цілком узгоджено в тісній зворотній залежності, що складає сутність перебудови і регенерації кісткової тканини. Наноаквахелати металів позитивно впливають на цю взаємодію, інтенсифікуючи її функціонування. При цьому за даними рентгенівських досліджень вони достовірно прискорюють і інтенсифікують перебіг фрактурного зрощення.

Отже, оптимальним способом застосування наноаквахелатів металів у випадку закритих переломів трубчастих кісток є перорально-аплікаційний, за якого найбільш виражено активується кістковий метаболізм.

Матеріали розділу висвітлені в наступних фахових статтях [56, 334, 335, 340, 348].

РОЗДІЛ 10

ВПЛИВ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ НА ЩІЛЬНІСТЬ І МІНЕРАЛЬНУ НАСИЧЕНІСТЬ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК ЗА ПЕРЕЛОМІВ У СОБАК

Дослідження вмісту мінералів у кістках клінічно здорових собак і за їх переломів на фоні впливу суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag неможливе без використання оптимального неінвазивного методу встановлення мінеральної щільності кісток.

Співставлення результатів визначення мінеральної насиченості досліджених кісток методами рентгеноденситометрії і спалювання трепанобіоптатів в муфельній печі представлені в таблиці 10.1.

Таблиця 10.1

Щільність і мінеральна насиченість (мг/мм³) променевої і великогомілкової кісток у клінічно здорових собак

Кістки	Рентгеноденситометрія (n=6)	Спалювання у муфельній печі (n=4)	P
променева	0,93±0,04	0,93±0,02	>0,05
великогомілкова	0,9±0,04	0,9±0,06	>0,05

Як видно з таблиці 10.1, обидва методи дали аналогічні результати, тобто використання метода рентгеноденситометрії кісток у собак дає змогу об'єктивно оцінити стан мінеральної насиченості довгих трубчастих кісток, у зв'язку з чим цей метод заслуговує на впровадження в клінічну практику.

Виявлені зміни мінеральної насиченості трубчастих кісток у зв'язку із пероральним застосуванням наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag представлені у таблиці 10.2. В інтактних тварин застосування наноаквахелатів металів вірогідно посилює (P<0,05–0,001) мінеральну насиченість променевої і великогомілкової кісток. Так, мінеральна насиченість променевої кістки збільшилась на 10-ту добу досліду на 8,8 %, на

20-ту – ще на 6,5 %, а на 30-ту добу вона становила 128,3% відносно початку дослідження. Мінеральна насиченість великогомілкової кістки збільшилась на 10-ту добу дослідження на 4,8 %, на 20-ту – ще на 3,0 %, а на 30-ту добу вона становила 116,0 % від початку дослідження. Те, що збільшення мінеральної насиченості променевої кістки у клінічно здорових собак більш виражене, ніж великогомілкової кістки, очевидно, зумовлено дещо більшим статичним навантаженням на грудну кінцівку.

Таблиця 10.2

Мінеральна насиченість (мг/мм³) трубчастих кісток у клінічно здорових собак та за їх переломів під впливом наноаквахелатів металів

Групи тварин, кістки	Термін проведення наноаквахелатотерапії, доба			
	до застосування	10-а	20-а	30-а
інтактні тварини (n=5):				
1) променева	1,1±0,01	1,2±0,01***	1,3±0,02***	1,5±0,03***
2) великогомілкова	1,3±0,02	1,3±0,01*	1,4±0,02**	1,5±0,02***
контроль (n=5):				
1) променева	0,97±0,02	0,7±0,02***	0,9±0,03*	0,9±0,02**
2) великогомілкова	1,1±0,03	0,8±0,03***	0,9±0,03***	0,97±0,03*
дослід (n=5):				
1) променева	1,0±0,02	0,8±0,04**	0,9±0,03*	1,1±0,02*
2) великогомілкова	1,1±0,01	0,9±0,04**	1,1±0,01**	1,2±0,02*

Примітка. * – P <0,05; ** – P <0,01; *** – P <0,001, порівняно з початковим рівнем.

Під час вивчення впливу наноаквахелатів металів на мінеральну насиченість трубчастих кісток у перебігу фрактурної хвороби собак було встановлено (табл. 10.2), що у контрольних тварин фрактурна демінералізація в кінці дослідження призвела до зниження мінеральної насиченості променевої кістки на 10,3 %, а великогомілкової на 9,3 %. Водночас у дослідних тварин, навпаки, мінеральна насиченість променевої

кістки досягла 107,0 % від початкового рівня, а великогомілкової кістки – 105,4 % ($P < 0,05$), у порівнянні з початком експерименту.

Проведені дослідження свідчать наскільки потужним фактором збільшення мінеральної насиченості трубчастих кісток у собак є застосування суміші наноаквахелатів металів.

Отже, у собак у зв'язку із переломами трубчастих кісток спостерігається помітна фрактурна гіпомінералізація, що необхідно враховувати в лікуванні переломів. Для попередження або зниження вираженості посттравматичної гіпомінералізації трубчастих кісток при лікуванні переломів у собак доцільно використовувати суміш наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag.

Тобто застосування суміші наноаквахелатів металів оптимізує мінералізацію кісткового регенерата і кісткової тканини в цілому, що може мати практичне значення для профілактики патології кісток у тварин.

Результати досліджень, представлені в розділі 10, висвітлені у наступній фаховій статті [337].

РОЗДІЛ 11

ГІСТОБІОХІМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ ЗА ПЕРЕЛОМІВ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК У СОБАК

Здебільшого нові хірургічні способи лікування переломів кісток [193, 282] чи фармакологічна корекція репаративного остеогенезу [113, 279, 281] ґрунтуються на результатах клініко-рентгенологічних чи біохімічних досліджень, зокрема вмісту в крові чи кістковому регенераті мікроелементів і активності лужної фосфатази. Лише в поодиноких роботах звертається увага на роль у репаративному остеогенезі медіаторів запалення та гемостазу [15, 264] і маркерів сполучної тканини [280]. Водночас гістохімічне обґрунтування нових методів стимуляції репаративного остеогенезу, як правило, не береться до уваги. Виходячи з цього, для обґрунтування патогенетичного впливу на репаративний остеогенез у собак наноаквахелатів металів провели його гістоморфологічну, гістохімічну та біохімічну оцінку компонентів сполучної тканини кістки залежно від типу її перелому.

11.1. Динаміка гістоморфологічних змін у випадку закритих переломів

Процес мінералізації в умовах загоєння кісток за первинним натягом, як правило, не потребує додаткового післяопераційного хірургічного лікування на відміну від ситуацій, коли зрощення кісткових уламків здійснюється за вторинним натягом. У зв'язку з цим було проведено дослідження впливу наноаквахелатів металів (Mg, Co, Cu, Zn і Ag) на формування кісткового мозоля у собак із закритими переломами трубчастих кісток за відносно широкої (2,0–4,0 мм) щілини перелому.

Найбільш характерними зміни органічної основи кісткового мозоля виявилися на 14–15-ту добу репаративного остеогенезу.

У контрольних тварин відносно широка щілина перелому заповнювалася порівняно великою кількістю органічного матриксу, в складі якого у відповідності до інтенсивності та специфічності гістохімічної реакції були глікозаміноглікани – переважно гіалуронат і хондроїтин, а у меншій мірі хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат і кератан-сульфат (рис. 11.1).

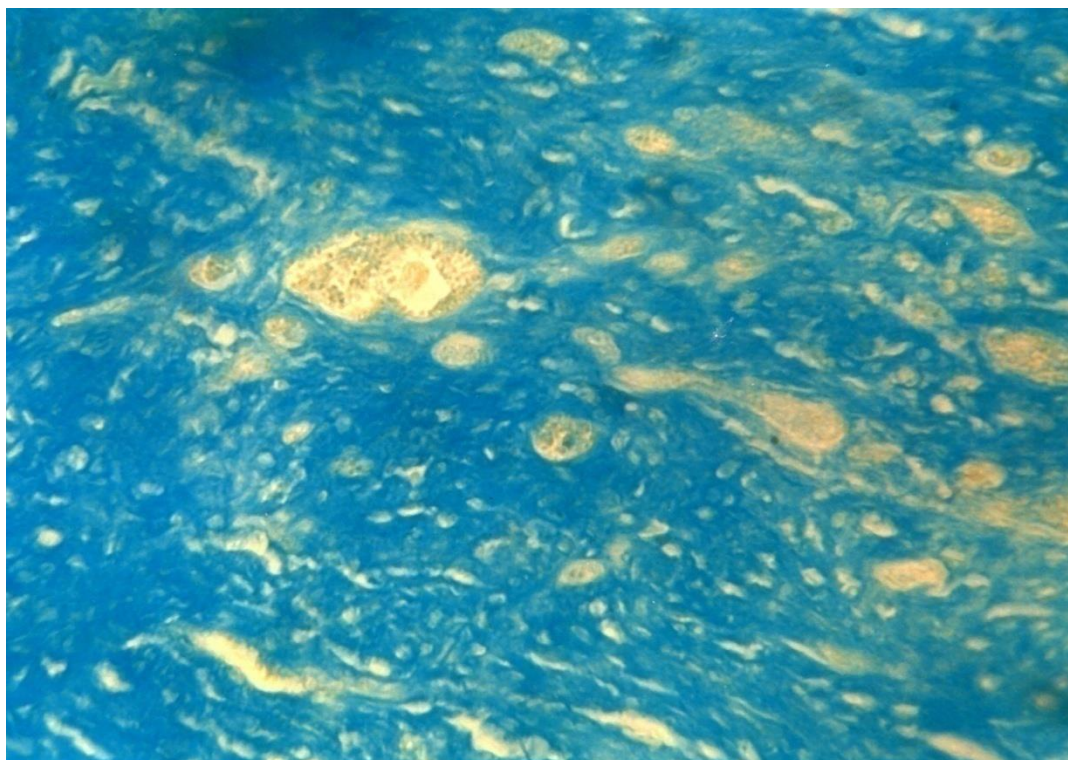


Рис. 11.1. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки контрольної собаки: значне накопичення гіалуронату і хондроїтину. Забарвлення альціановим синім, рН 2,2, зб. х 80

Кількість глікопротеїнів за візуальною оцінкою інтенсивності ШИК-реакції була відносно невеликою, оскільки переважна частина тканин як у кістковій речовині, так і в новоутвореній тканині кісткового мозоля за цієї реакції зафарбовувалася слабо або ж узагалі не забарвлювалася (рис. 11.2).

Накопичення у фрактурній щілині глікозаміногліканів у собак контрольної групи призводить до утворення тут значної кількості хрящової тканини, що є відображенням неповної регенерації (рис. 11.3).

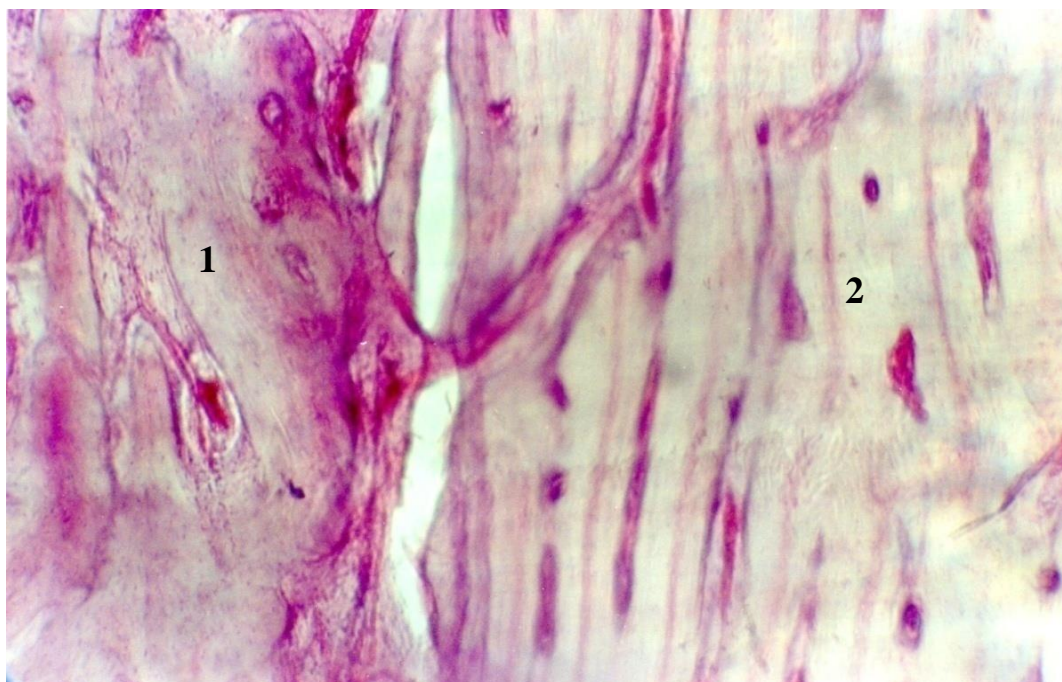


Рис. 11.2. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки собаки: 1 – кісткова тканина; 2 – незначне та нерівномірне накопичення глікопротеїдів (ПАС-реакція, зб. х 100)

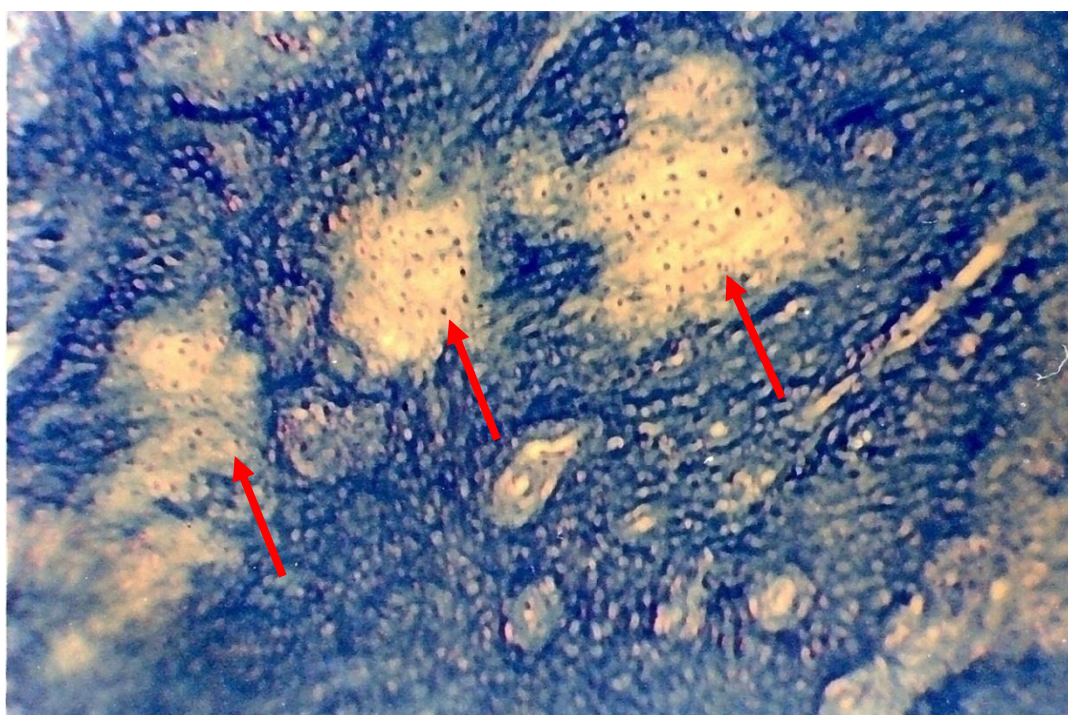


Рис. 11.3. Надмірне утворення хрящової тканини у фрактурній щіліні в собаки контрольної групи: хрящова тканина показана стрілками.
Забарвлення бромфеноловим синім, рН 8,2, зб. х 100

При цьому надмірна кількість брادیтрофної хрящової тканини пролонгує перетворення м'якого мозоля в кістковий і тим самим певним чином гальмує остаточне зрощення кісткових уламків. В основі такого гальмування лежить затримка васкуляризації мозольної тканини гіпертрофованим хрящем, оскільки тільки на підставі оксидативного обміну речовин закономірно утворюється кісткова тканина.

Водночас у собак з переломами, які отримували наноаквахелати металів, у фрактурній щілині накопичувалася значно менша кількість глікозаміногліканових сполук (рис. 11.4), порівняно з контролем (рис. 11.1), а також значно більша кількість глікопротеїнів, катіонних білків і, що особливо важливо, кісткового колагену, здатного приєднувати до себе кришталіки фосфату кальцію (гістоморфологічна ознака мінералізації).

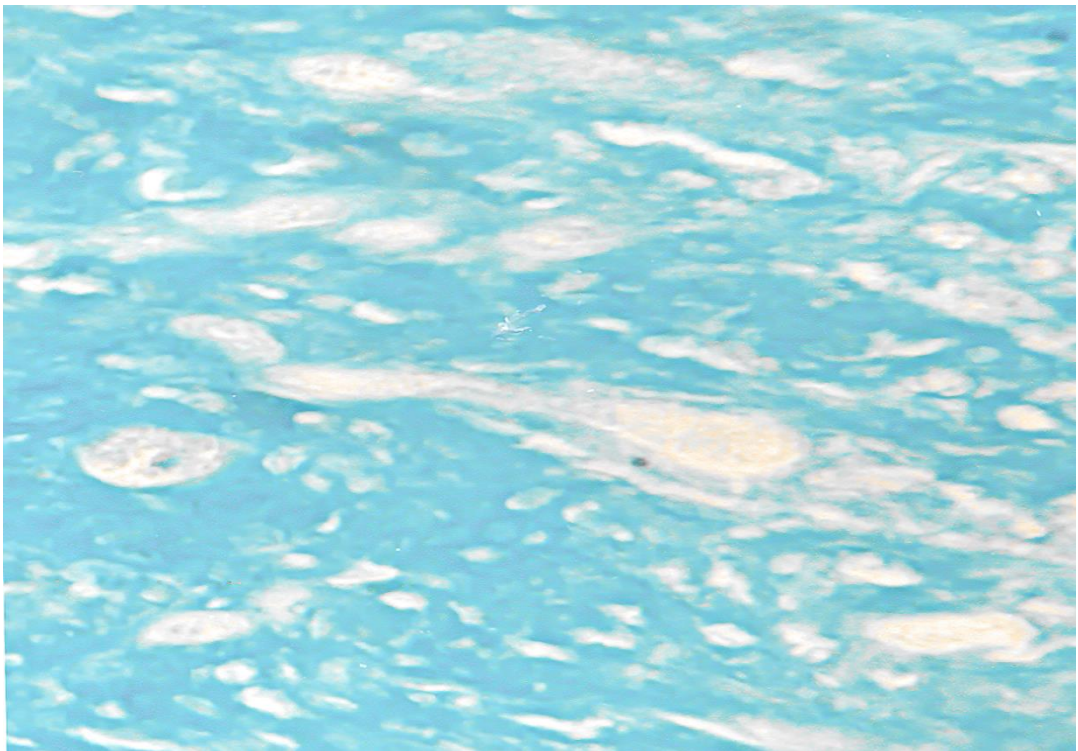


Рис. 11.4. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: незначне накопичення гіалуронату і хондроїтину. Забарвлення альціановим синім, рН 2,2, зб. х 80

Гістоморфологічно спостерігалось утворення волокнистої сполучної тканини, в складі якої пучки колагенових волокон були упаковані досить щільно (рис. 11.5). Необхідно підкреслити, що утворення волокнистої сполучної тканини відбувається досить інтенсивно, про що свідчила інтенсивна проліферація фібробластів.

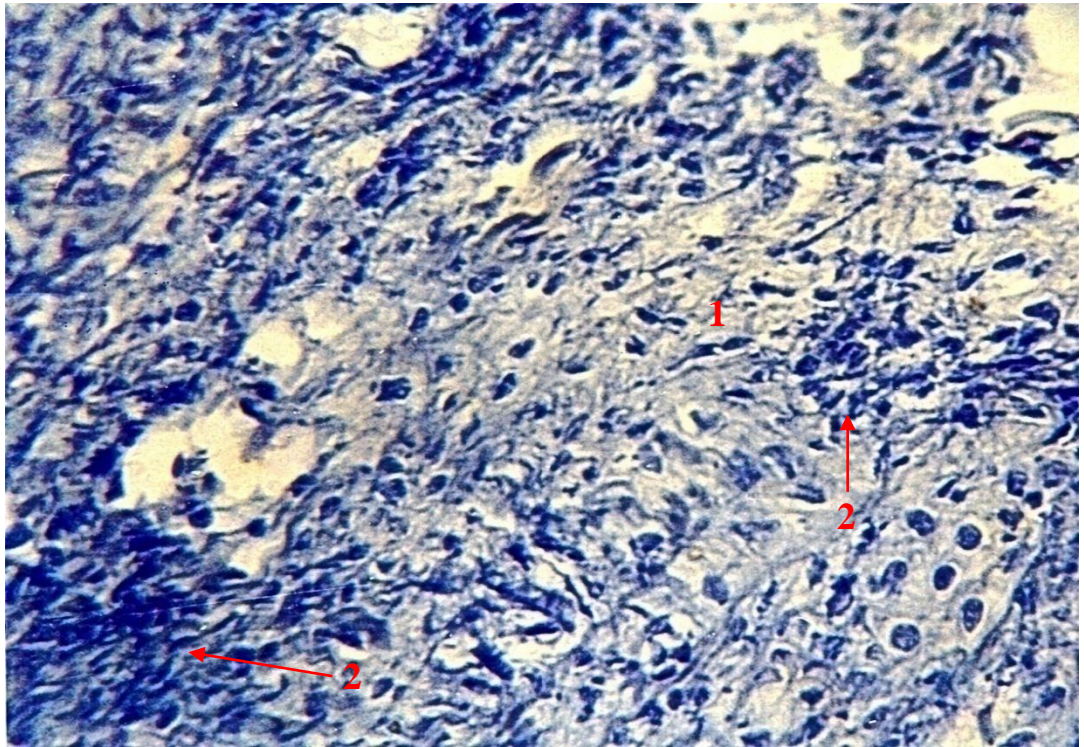


Рис. 11.5. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: 1 – волокниста сполучна тканина; 2 – проліферація фібробластів.

Забарвлення бромфеноловим синім, рН 8,2, зб. х 200

Оскільки колагенові волокна в складі кісткової тканини здатні інтенсивно приєднувати кристали гідроксиапатиту, то це сприяє інтенсифікації формування *Calus durum* у місці перелому.

Як свідчать гістоморфологічні та гістохімічні дослідження, наноаквахелати металів сприяють виразній преформації кісткового мозоля. В тканині фрактурної щілини утворювалися чітко контуровані канали, в яких виявляли досить велику кількість остеобластів (рис. 11.6), які, як відомо, інтенсивно продукують міжклітинні компоненти кісткової тканини та,

замуровуючись у кістковий матрикс і перетворюючись таким чином на остецити, формують у ділянці перелому нову кісткову тканину.

Ця новоутворена кісткова тканина спочатку недостатньо зріла, оскільки її матрикс при зафарбовуванні гістологічних зрізів методом Ван Гізон ще не забарвлюється у характерний червоний колір, а остецити розташовані в широких камерах і досить неупорядковано (рис. 11.6). Кісткові пластинки в цей період остеогенезу в новоутвореній кістковій тканині ще не диференціюються.

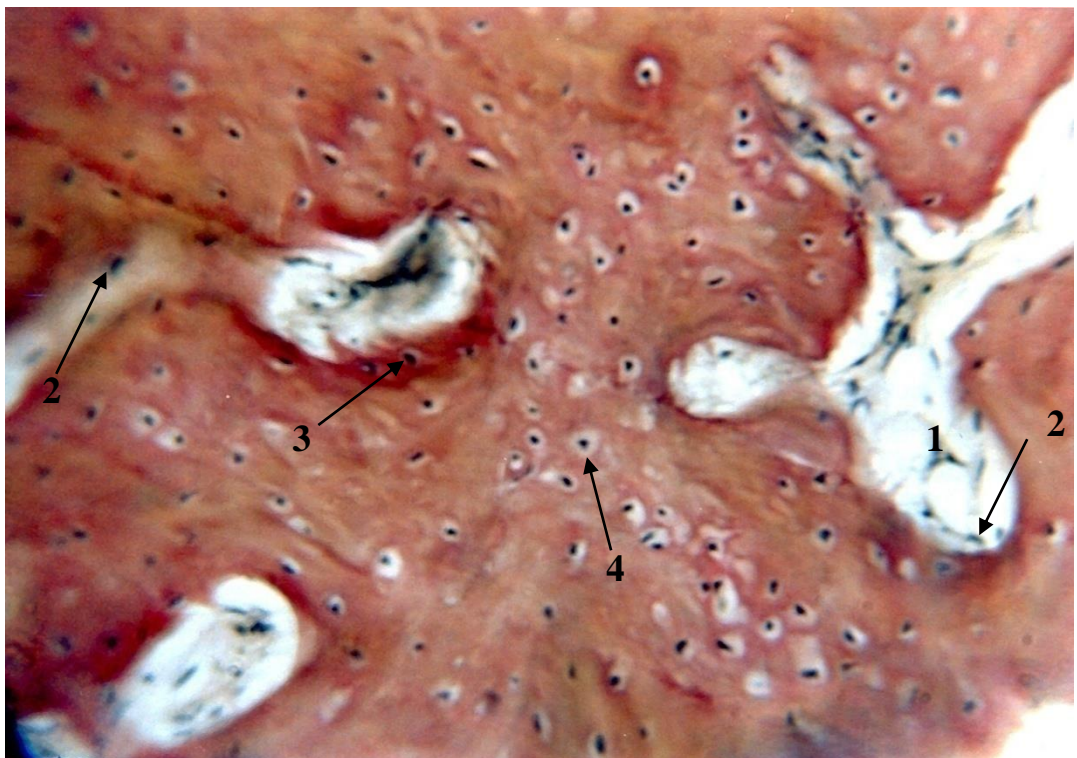


Рис. 11.6. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: 1 – канал новоутвореної кісткової тканини; 2 – остеобласти; 3 – замуrowаний остеоцит у кістковий матрикс; 4 – остеоцит у широкій камері. Забарвлення за Ван Гізон, зб. x 200

Надалі новоутворена кісткова тканина набуває більш характерної для компактної кістки гістоморфологічної картини. В ній чітко диференціюються канали Гаверса та групи кісткових пластинок. Проте, на відміну від типової трубчастої кістки, канали Гаверса ще мають дещо різні розміри, остецити

знаходяться в досить широких камерах і кістковий матрикс ще не повністю зафарбовується кислим фуксином (рис. 11.7).

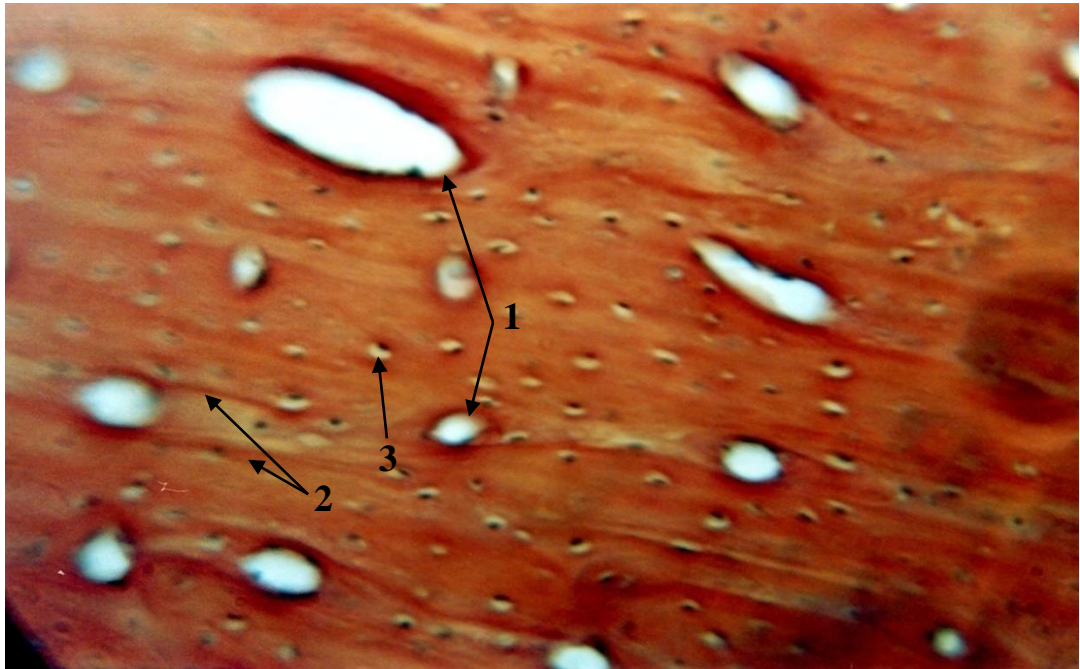


Рис. 11.7. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: 1 – канал Гаверса; 2 – кісткові пластинки; 3 – остеоцит у широкій камері. Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 200

Дистрофічні й некробіотичні явища, які відбуваються в щіліні перелому можуть суттєво впливати на перебіг фази гідrataції та час утворення твердого кісткового мозоля. В зоні перелому на фоні дистрофічних і некробіотичних змін кінців уламків спостерігали рясну інфільтрацію нейтрофілами, моноцитами і лімфоцитами, яка у контролі через 16–20 діб змінювалась вираженою проліферацією фібробластів (рис.11.8). Остання супроводжувалась продукуванням основної речовини (матриксу) сполучної тканини.

В дослідній групі відповідні зміни пришвидшувались на 3–5 діб, після чого в щіліні перелому відмічали інтенсивну проліферацію сітки колагенових волокон з наступним початком формування кісткової тканини. Новоутворена кісткова тканина ще не мала мікроскопічної будови, характерної для трубчастої кістки, а нагадувала губчасту кісткову тканину (рис. 11.9).



Рис. 11.8. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки контрольної собаки: 1 – фібробластна реакція з утворенням матриксу; 2 – незрілий кістковий матрикс; 3 – зрілий кістковий матрикс.

Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 60

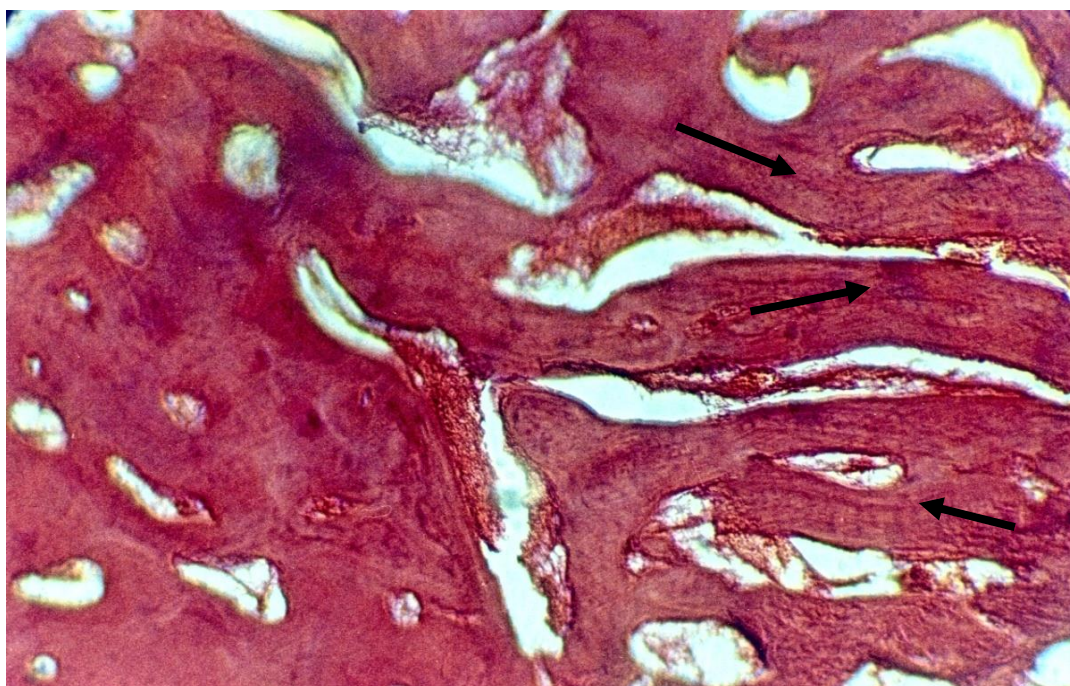


Рис. 11.9. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: новоутворена кісткова тканина (показано стрілками). Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 60

У контролі через 22–25 днів утворювалась чітко сформована тканина кісткової мозолі зі звуженими каналами Гаверса, оточеними остеоподібними структурами, в яких виявлялися досить численні остеоцити, розташовані в широких камерах. Фрактурний мозоль блідо зафарбовувався гематоксиліном і еозином унаслідок вираженого склерозу і гіалінозу (рис. 11.10).

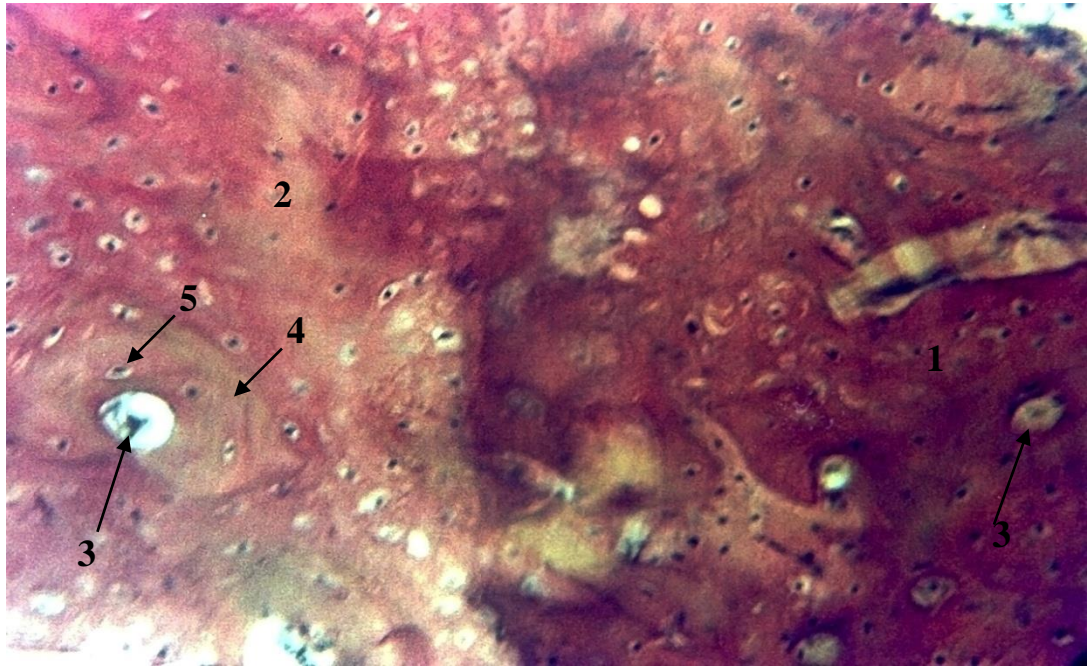


Рис. 11.10. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки контрольної собаки: 1 – зріла кісткова тканина; 2 – незріла кісткова тканина в ділянці перелому; 3 – канал Гаверса; 4 – остеоподібна структура; 5 – остеоцит у широкій камері. Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином, зб. х 100.

У дослідній групі на 19–20-ту добу фрактурний мозоль набував вигляду щільної кісткової тканини, яка за своєю щільністю значно перевищувала щільність кінців кісткових уламків. Останні мозоль міцно з'єднував між собою, що знаменувало утворення *Callus durum*. При цьому кісткові уламки старої кістки у ділянці перелому чітко диференціювалися від новоутвореної кісткової тканини за характером зафарбовування гістологічних зрізів методом Ван Гізон (рис. 11.11).

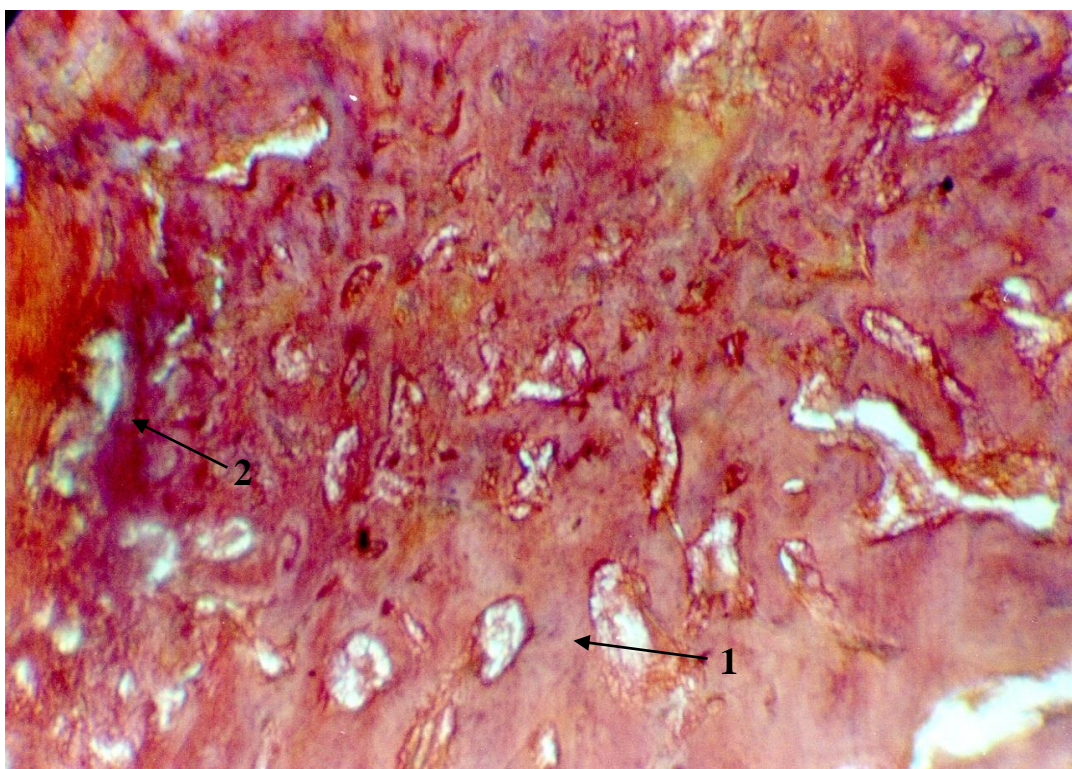


Рис. 11.11. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: 1 – утворення щільної кісткової тканини; 2 – кістковий уламок.

Забарвлення за Ван Гізон, зб. х 80

Формування твердого кісткового мозоля відбувається на тлі певних змін органічної основи кісткової речовини в щілині перелому. За візуальної оцінки гістологічних зрізів місця перелому, зафарбованих різними гістохімічними методами, було встановлено, що в собак, яким застосовували наноаквахелати металів, у ділянці перелому значно зменшується вміст глікозаміногліканів, дещо знижується інтенсивність реакції на глікопротеїни, натомість виразно інтенсифікується реакція на катіонні білки – аргінін, гістидин і лізин (рис. 11.12). Останні, очевидно, сприяють інтенсивному місцевому формуванню і відкладанню кришталіків кісткового гідроксиapatиту.

Отже, формування м'якого кісткового мозоля супроводжується змінами в ньому преформацій глікозаміногліканів, глікопротеїнів, катіонних білків і колагену, що співпадає з такими ж якісними та кількісними перетвореннями основних кістково-матриксних біополімерів. За формування

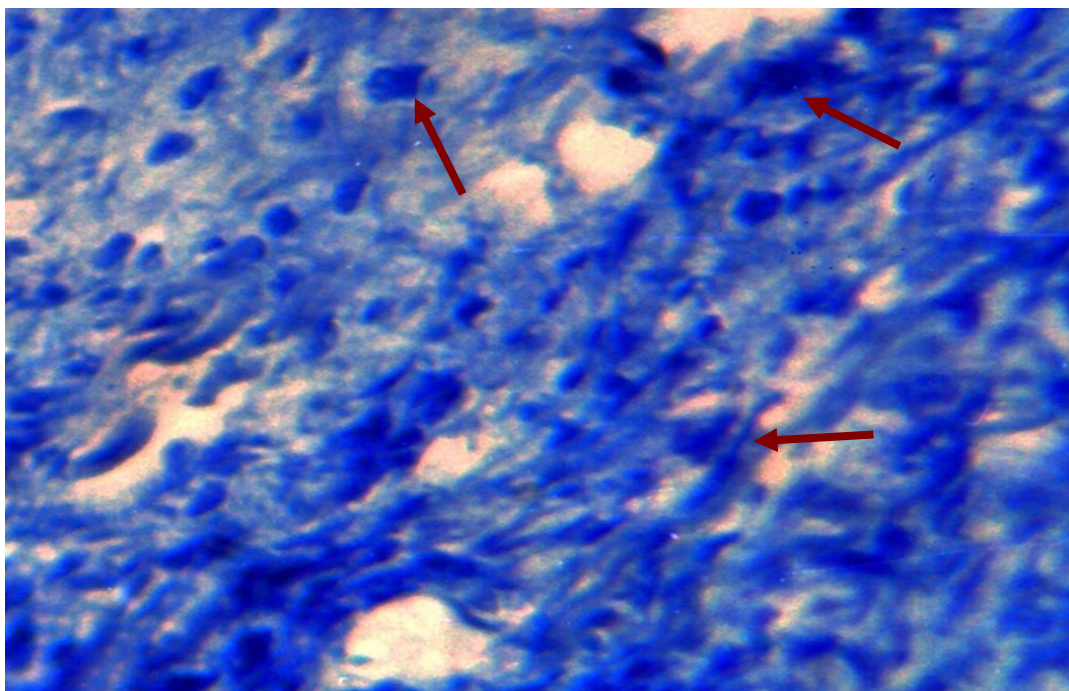


Рис. 11.12. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: інтенсивна реакція на катіонні білки (показано стрілками).
Забарвлення бромфеноловим синім (рН 8,2), зб. х 200

фрактурного мозоля за відносно широкої щілини перелому через 14 діб застосування наноаквахелатів металів значно зменшується вміст глікозаміногліканів за одночасного збільшення вмісту глікопротеїнів, катіонних білків і колагену. Ці показники засвідчують інтенсивність сполучнотканинної репарації в ділянці перелому, а також явище прискореного утворення *Calus mole* під впливом наноаквахелатів металів.

Крім того, пероральне задавання собакам із закритими переломами трубчастих кісток наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag у порівнянні з контролем, на 3–5 діб прискорює утворення стабільного твердого кісткового мозоля.

11.2. Динаміка показників метаболізму сполучної тканини за відкритих переломів кісток

Відкриті переломи кісток кінцівок у тварин загрожують такими ускладненнями як несправжній суглоб, гнійний остеомієліт та сепсис, у

зв'язку з чим лікування відкритого перелому кісток кінцівок повинно поєднувати антисептичну, іммобілізаційну та стимулювальну терапію. При цьому раціональним є застосування наноаквахелатів металів, яким властива висока антисептична здатність і значна регенеративна активність [53].

Під час вивчення патогенетичних механізмів реакції сполучної тканини за відкритого перелому кісток досліджували зміни специфічних маркерів сполучнотканинних метаболітів (табл.11.1).

Таблиця 11.1

**Динаміка маркерів метаболізму сполучної тканини у сироватці крові
собак з відкритими переломами кісток**

Показники	До перелому	Термін дослідження після остеосинтезу, доба		
		6-а	20-а	37-а
глікопротеїни (г/л):				
дослід (n=5)	0,4±0,03	0,7±0,02***	0,83±0,04**	0,7±0,02**
контроль (n=5)	0,5±0,02	0,9±0,03	1,1±0,05	0,9±0,03
глікозаміноглікани (г/л):				
дослід (n=5)	0,2±0,02	0,37±0,03*	0,58±0,04*	0,28±0,03*
контроль (n=5)	0,3±0,03	0,53±0,04	0,71±0,03	0,42±0,05
сіалові кислоти (од. опт. щільн.):				
дослід (n=5)	0,20±0,006	0,26±0,01*	0,34±0,01**	0,23±0,01*
контроль (n=5)	0,21±0,001	0,31±0,01	0,38±0,004	0,26±0,006

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з контролем.

Як видно з таблиці 11.1, уміст глікопротеїнів у сироватці крові дослідних собак, порівняно з контрольними, був меншим на 6-ту добу лікування на 23,7 %; на 20-ту – на 27,2 та 37-му – на 17,2 % ($P < 0,01$), уміст глікозаміногліканів – відповідно, на 30,6, 18,0 і 33,4 % ($P < 0,05$), сіалових кислот – на 14,9, 10,7 та 11,9 % ($P < 0,05$), відповідно.

Таким чином, вивчення обміну сполучної тканини показало, що рівень

маркерів її деструкції протягом всього терміну досліджень був вірогідно більшим у собак контрольної групи. Деструкція сполучної тканини у зв'язку із загоєнням рани і процесами перебудови сполучнотканинного регенерату у собак дослідної групи була менш вираженою, тобто перебігала більш гладко і сприятливо. При цьому, місцеве використання наночасток металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag після остеосинтезу відкритих переломів трубчастих кісток сприяє прискоренню перебудови сполучнотканинного регенерату в кістковій тканині, що також супроводжується інтенсифікацією самоочищення та регенерації ран м'яких тканин у ділянці перелому.

Отже, застосування наноаквахелатів металів знижує рівень посттравматичних деструктивних процесів, урівноважує запальну реакцію, посилює метаболізм кісткової тканини, що в цілому прискорює формування повноцінного кісткового регенерату в ділянці перелому.

Результати досліджень, представлені в розділі 11, висвітлені у наступних фахових статтях [350, 351].

РОЗДІЛ 12

ВИКОРИСТАННЯ НАНОАКВАХЕЛАТІВ МЕТАЛІВ ЗА ОСТЕОМІЄЛІТУ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У СОБАК

Відкриті переломи та рани м'яких тканин після травматичних уражень кісток досить часто супроводжуються інфікуванням кісткової тканини, що призводить до розвитку складного і небезпечного ускладнення репаративного остеогенезу – постфрактурного гнійного остеомієліту.

З іншого боку, місцевий інфекційно-запальний процес може проявлятися на більш пізніх етапах консолідації переломів, особливо після проведення остеосинтезу, що в свою чергу призводить до посттравматичного гнійного остеомієліту, який перебігає за наявності в кістковій тканині, як правило, металевих конструкцій, які стримують передчасне механічне руйнування кістки. Внаслідок цього такий патологічний процес нерідко переходить у хронічну форму, перешкоджаючи зрощенню кісткових уламків.

Пошук альтернативних засобів і методів профілактики та лікування гнійного остеомієліту в собак є надзвичайно нагальним питанням ветеринарної травматології. В зв'язку з цим було проведене обґрунтування використання суміші наноаквахелатів металів для лікування остеомієлітів у собак.

12.1. Бактеріологічні дослідження за відкритих переломів

Проведення бактеріологічних досліджень було зосереджене на вивченні бактеріальної забрудненості і видового складу мікрофлори ранового ексудату за відкритих переломів та чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків, що є важливою запорукою успішного вибору стратегії і тактики лікування остеомієлітів.

За результатами бактеріологічних досліджень ранових ексудатів від 75 собак з відкритими переломами кісток виявлено дві групи тварин: одна (n=40), в якій переважала кокова грампозитивна мікрофлора в асоціаціях: *Str.*

Mesenteroides та *Staph. Aureus* – 24 випадки (60,0 %), *Str. mesenteroides*, *Staph. Aureus* та *Cl. sporogenes* – 9 (22,5 %), *Str. pyogenes* зі *Staph. Epidermidis* – 7 випадків (17,5 %); друга (n=35), де у 14 собак (40 %) з ран виділяли *E. coli* в монокультурі, у 13 – її асоціацію з *Cl. perfringens* (37,1 %), та 8 в асоціаціях з *Cl. Perfringens* та *Str. fecalis* (22,9 %).

Кількість мікроорганізмів у 1 мл ексудату в усіх групах склала 10^6 – 10^8 , тобто перевищувала критичний рівень – 10^5 , що зумовлює виникнення ранового нагноєння [148]. Наявність в рані розміжчених, некробіотично змінених тканинних фрагментів у свою чергу сприяє виникненню нагноєння за наявності і меншої за критичну кількість гноєтворних мікроорганізмів. Також нагноєнню кісткових ран сприяють сторонні тіла у вигляді кісткових фрагментів, що втратили зв'язок з м'якими тканинами, зменшення реактивності тваринного організму.

При дослідженні чутливості мікроорганізмів ранового ексудату до антибіотиків встановлено (табл. 12.1), що *E. coli* була чутлива до тилозину і цефтазидиму, меншою мірою до лінкоміцину, поліміксину, тетрацикліну і зовсім нечутливою до амоксициліну і канаміцину. *Cl. perfringens* виявилась нечутливою до амоксициліну, лінкоміцину, поліміксину, тетрацикліну, малочутливою до канаміцину і чутливою до тилозину і цефтазидиму. *Cl. sporogenes* була чутлива до поліміксину, тетрацикліну, канаміцину, тилозину, малочутлива до амоксициліну і цефтазидиму та нечутлива до лінкоміцину.

Str. fecalis виявився чутливим до тилозину, малочутливим до канаміцину і нечутливим до цефтазидиму, амоксициліну, лінкоміцину, поліміксину, тетрацикліну. *Str. mesenteroides* був чутливим до канаміцину, тилозину, цефтазидиму, малочутливим до лінкоміцину і поліміксину та нечутливим до амоксициліну і тетрацикліну.

Staph. aureus виявився чутливим до канаміцину, тилозину, цефтазидиму, малочутливим до лінкоміцину, поліміксину, тетрацикліну та нечутливим до амоксициліну. *Staph. epidermidis* був чутливим до цефтазидиму, малочутливим до канаміцину, тилозину та нечутливим до

Таблиця 12.1

Чутливість ранової мікрофлори до антибіотиків

Вид мікроорганізму	I	II	III	IV	V	VI	VII
<i>E. coli</i>	-	±	±	±	-	+	+
<i>Cl. perfringens</i>	-	-	-	-	±	+	+
<i>Cl. sporogenes</i>	±	-	+	+	+	+	±
<i>Str. fecalis</i>	-	-	-	-	±	+	-
<i>Str. mesenteroides</i>	-	±	±	-	+	+	+
<i>Staph. aureus</i>	-	±	±	±	+	+	+
<i>Staph. epidermidis</i>	-	-	-	-	±	±	+
<i>Str. pyogenes</i>	±	±	-	-	+	+	±

Примітки: 1) I – амоксицилін, II – лінкоміцин, III – поліміксин, IV – тетрациклін, V – канаміцин, VI – тилозин, VII – цефтазидим;
2) (+) – чутливий, (±) – малочутливий, (-) – нечутливий.

амоксициліну, лінкоміцину, поліміксину, тетрацикліну. *Str. Pyogenes* виявився чутливим до канаміцину і тилозину, малочутливим до амоксициліну, лінкоміцину, цефтазидиму, нечутливим до поліміксину і тетрацикліну.

Таким чином, на підставі результатів бактеріологічних досліджень встановлено, що за винятком *Cl. sporogenes* всі інші мікроорганізми виявились резистентними до більшості доступних для використання антибіотичних речовин. Найбільшу антибіотико-резистентність проявили *Str. fecalis*, *Staph. epidermidis*, *Cl. perfringens*.

Найменш стійкими мікроорганізми були до тилозину і цефтазидиму, дещо нижчою антибактеріальна активність виявилась у канаміцину, а найменша у амоксициліну, лінкоміцину, тетрацикліну, поліміксину.

Протягом останніх років у зв'язку із збільшенням частоти резистентності бактерій до антисептичних речовин, переважно антибіотиків, проведено розшифровку феномену антибіотико-резистентності мікроорганізмів як наслідку мутації в популяції бактерій і появи гена

стійкості у певного штаму мікроорганізмів. Ці генетичні мутації реалізуються через різні механізми фармако-кінетики і фармако-динаміки. Поширення даної генетичної інформації відбувається горизонтальним шляхом (передача плазмід) або вертикальним способом (до дочірних клітин) [27].

Для максимально об'єктивного визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків провели кількісно-варіантну оцінку ефективності впливу антибіотиків на мікроорганізми. Суть цього методу полягає в урахуванні всіх трьох варіантів (чутливості, недостатньої чутливості та повної відсутності реагування на антибіотик) дії препаратів на збудників, які можуть зустрітися в умовах практичної діяльності лікаря ветеринарної медицини. Така оцінка набуває максимальної достовірності за абсолютної їх об'єктивності.

Виділені з ранового ексудату мікроорганізми були антибіотикочутливі в 18 випадках з 56 варіантів можливої взаємодії препаратів зі збудником, що складає 32,1 % гіпотетичного проведення успішної антибіотикотерапії. Малочутливими до антибіотиків вони були в 17 випадках з 56 варіантів, що складає 30,4 % вірогідного виліковування при застосуванні антибіотиків. Нечутливими до антибіотиків мікроорганізми виявились в 21 випадках з 56 варіантів можливої взаємодії з антибіотиками, що складає 37,5 % гіпотетичного проведення лікування антибіотиками.

Таким чином, в практичних умовах, коли немає можливості встановити характер антибіотикочутливості, більш ніж у третині випадків лікування антибіотиками може виявитись марним або принаймні малоефективним. При цьому також необхідно враховувати, що сам процес визначення антибіотикочутливості триває 5–8 днів і більше. Це свідчить про необхідність використання альтернативних антисептичних засобів для лікування відкритих переломів кісток у тварин.

Одним з альтернативних способів є застосування комплексу наноаквахелатів металів, в першу чергу, срібла і міді (так зване "Шумерське

срібло”) з їх неперевершеною антисептичною активністю в умовах взаємодії мікро- і макроорганізму [45, 80, 97].

12.2. Лікування постфрактурного гнійного остеомієліту

Вивчали перебіг та терміни загоєння гнійного остеомієліту, ускладненого утворенням секвестральної порожнини та секвестру (рис.12.1, 12.2) за допомогою пломбування желатином з включеннями до його складу: а) антибіотиків, 1-а дослідна група; б) аквахелатів наночасток металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, 2-а дослідна група. В контрольних групах проводили лише антисептичну обробку секвестральної коробки, а у всіх групах антибіотикотерапію.



Рис. 12.1. Рентгенограма стегнової кістки собаки: наявність секвестральної порожнини (1) з секвестром (2) в ділянці діяфізу

У зв'язку з хронічним перебігом хвороби температура тіла, частота дихання і пульсу знаходились на верхній межі норми. Спостерігали виділення з нориць невеликої кількості кров'янисто-гнійного ексудату з крупинками “кісткового піску” внаслідок розпаду секвестру. Мало місце кульгання опертої кінцівки.

Гематологічні показники хворих собак в розпал захворювання (24–29-й день) представлені в таблиці 12.2.

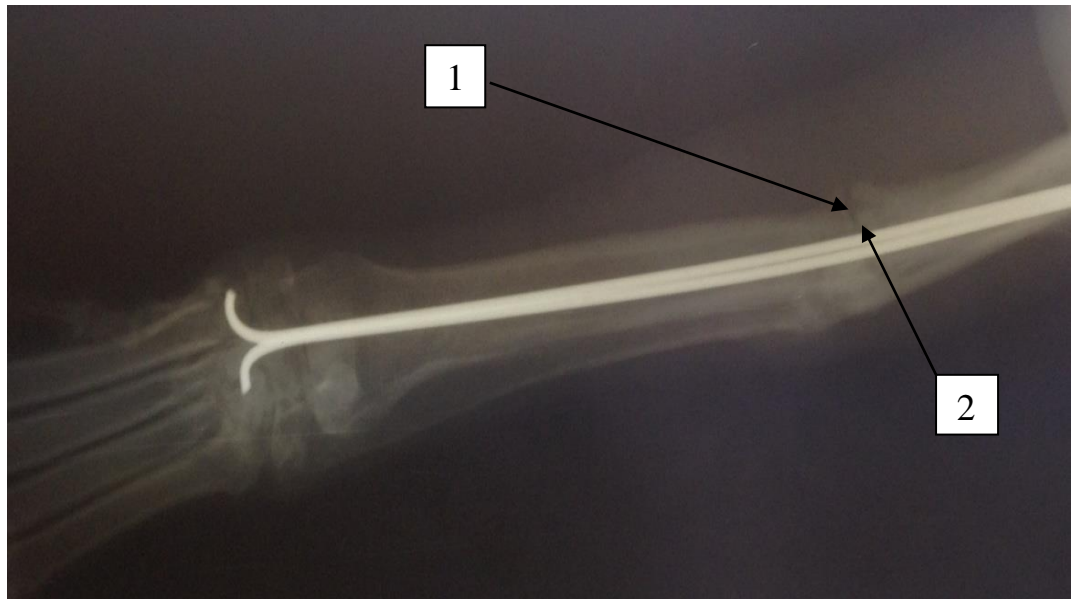


Рис. 12.2. Рентгенограма променевої кістки у собаки: наявність секвестральної порожнини (1) з секвестром (2) в ділянці діафізу

Як видно з таблиці 12.2, застосування в лікуванні ранового постфрактурного гнійного остеомієліту желатинової пломбувальної маси з вмістом антибіотиків, наноаквахелатів металів, у порівнянні з контролем, збільшує концентрацію у крові гемоглобіну у собак першої дослідної групи на 27,5 %, другої дослідної групи на 35,4 %. При цьому кількість еритроцитів відповідно збільшувалася на 9,2 %, на 12,7 %, лейкоцитів зменшувалася відповідно на 32,4 %, на 36,2 %. При цьому слід враховувати, що максимальні показники збільшення в крові гемоглобіну і еритроцитів та зменшення кількості лейкоцитів спостерігалися при введенні до складу желатинової пломбувальної маси наноаквахелатів металів.

Таблиця 12.2

**Гематологічні показники собак, хворих на постфрактурний гнійний
остеомієліт з утворенням секвестральної коробки**

Показники	1 дослідна група, (n=5)	2 дослідна група, (n=5)
гемоглобін, г/л:		
-дослід,	147,5±4,25***	143,3±3,58***
-контроль (n=5)	115,7±3,16	105,8±2,35
еритроцити, Т/л:		
- дослід,	7,1±0,22*	6,2±0,23*
- контроль (n=5)	6,5±0,14	5,5±0,13
лейкоцити, Г/л:		
- дослід,	7,3±0,53*	6,7±0,65*
- контроль	10,8±1,23	10,5±0,93
лейкограма, %		
базофіли:		
- дослід,	0	0
- контроль	0,5±0,13	0,5±0,17
еозинофіли:		
- дослід,	3,3±0,63*	3,2±0,13***
- контроль	7,5±1,33	7,2±0,63
паличкоядерні:		
- дослід,	4,2±0,34*	3,3±0,53*
- контроль	5,3±0,33	4,8±0,36
сегментоядерні:		
- дослід,	50,9±1,93	53,7±1,83*
- контроль	51,1±1,17	47,7±1,37
лімфоцити:		
- дослід,	37,7±1,23**	36,1±0,21
- контроль	30,5±1,63	35,0±1,33
моноцити:		
- дослід,	3,9±0,27*	3,7±0,17**
- контроль	5,1±0,44	4,8±0,25

Примітка.* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001, решта – P>0,05.

У структурі лейкограми, у порівнянні з контролем, встановлені такі зміни: 1) зменшення вмісту еозинофілів – а) в першій дослідній групі на 66 %, б) в другій дослідній групі на 55,6 %; 2) паличкоядерних нейтрофілів – на 21 %, на 31,3 %, відповідно; 3) збільшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів у другій дослідній групі на 12,6 %; 4) збільшення вмісту лімфоцитів в першій дослідній групі на 23,6 %; 5) зменшення вмісту моноцитів у першій дослідній групі на 23,5 %, в другій дослідній групі на 22,9 %.

Серед біохімічних показників (табл. 12.3), у порівнянні з контролем, виявлені такі зрушення: 1) збільшення вмісту загального білка в першій дослідній групі на 12,5 %, в другій дослідній групі на 8,8 %; 2) збільшення вмісту глюкози у першій дослідній групі на 17 %, в другій дослідній групі на 15,5 %; 3) збільшення вмісту загального кальцію в першій дослідній групі на 14,1%, в другій дослідній групі на 17,1%; 4) зменшення вмісту неорганічного фосфору відповідно на 17,39 % та 5,3 %.

Таблиця 12.3

Біохімічні показники крові собак, хворих на постфрактурний гнійний остеомієліт з утворенням секвестральної коробки

Показники	1 дослідна група, n=5	2 дослідна група, n=5
загальний білок, г/л:		
- дослід,	64,7±2,67*	64,5±1,33*
- контроль, n=5	57,5±1,35	59,3±1,05
глюкоза, ммоль/л:		
- дослід,	5,15±0,17*	5,2±0,24*
- контроль, n=5	4,4±0,25	4,5±0,18
кальцій, ммоль/л:		
- дослід,	2,75±0,12*	2,8±0,14*
- контроль, n=5	2,41±0,08	2,39±0,11
фосфор, ммоль/л:		
-дослід,	1,33±0,08*	1,43±0,01**
- контроль, n=5	1,61±0,09	1,51±0,02

Примітка.* – P<0,05; ** – P<0,01.

Застосування ущільненої желатинової пломбувальної пасти супроводжується її поступовим розчиненням тканинними ферментами протягом всього лікувального періоду. Застосування наноаквахелатів металів у складі желатинової пасти при пломбуванні гнійних остеомієлітних порожнин супроводжується найбільш вираженим стимулювальним і біоцидним ефектом, про що свідчать показники вмісту в крові гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, еозинофілів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, загального білка, глюкози, загального кальцію, неорганічного фосфору. Ущільнена (формалінізована) желатина не подразнює кісткову тканину, повільно розчиняється протягом всього періоду лікування, поступово віддаючи діючі компоненти. Водночас желатина володіє певними лікувальними властивостями, оскільки нейтралізує (субстрат – фермент) протеолітичну активність збудників гнійного запалення. Все це приводить до помітного прискорення одужування хворих тварин, яке у першій дослідній групі склало $43,4 \pm 1,3$ доби, у другій дослідній групі $38,6 \pm 0,49$ діб (по відношенню до першої дослідної групи $p < 0,01$). Водночас у контрольних групах термін одужання склав $49,2 \pm 0,58$ і $48,4 \pm 0,51$ діб відповідно.

Отже, при лікуванні постфрактурного гнійного остеомієліту у собак раціональним є заповнення секвестральної порожнини желатиновою формалінізованою (затвердіваючою) пастою з 5% суміші тетрацикліну і ципрофлоксацину, 5 % суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, що супроводжується пролонгуванням дії лікувальних компонентів і прискоренням видужування тварин другої дослідної групи, по відношенню до першої дослідної групи, на 11,1 %.

12.3. Особливості перебігу та лікування посттравматичного гнійного остеомієліту

Остеомієліт кісток у собак травматичного походження може виникати не тільки після відкритих переломів кісток і їх наступного інфікування, а й

також бути наслідком порушення васкуляризації кістки і її набряку та послідуочого утворення запального ексудату. Ці патологічні явища сприяють розвитку некротичних процесів у кістці, руйнують її, зумовлюючи ускладнення репаративного остеогенезу.

Посттравматичний остеомієліт, особливо гнійний, вважається надзвичайно складним ураженням кісток у собак, який може призводити до “патологічних” переломів або сепсису. До факторів асоційованих з остеомієлітом відносять: кістковий некроз і секвестрацію, нестабільність ділянки перелому, ішемію, імпланти та інші сторонні тіла, порушення загальної або місцевої імунної відповіді [448].

Були проведені дослідження порівняльної ефективності місцевого післяопераційного застосування антибіотикотерапії та наноаквахелатотерапії сумішшю металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за лікування посттравматичного гнійного остеомієліту у собак.

Гарячку, прискорення дихання і пульсу спостерігали в перші 5–10 діб перебігу гнійного остеомієліту. Рентгенологічно встановлювалась чітко виражена секвестральна порожнина, всередині якої рентгенологічно виявляли секвестр (рис. 12.3).

У собак контрольної групи, починаючи з 9–10 доби, а у собак дослідної групи, починаючи з 6–7 доби, температура тіла, частота дихання і пульсу знаходились у межах верхньої границі норми. У контрольних собак протягом 9–10 діб, а у дослідних протягом 5 – 6 діб з нориць спостерігали виділення гнійного ексудату з крупинками “кісткового піску” та крапельками жиру, що пояснюється розпадом кісткової субстанції і руйнуванням кісткового мозку. Мало місце виражене кульгання опертої кінцівки. Пальпаторно встановлювали болючість по всій довжині кістки, деяку горбкуватість її поверхні. Клінічні показники узагальнено у таблиці 12.4.

В цілому, як видно з таблиці 12.4, ефективність лікування посттравматичного гнійного остеомієліту кламоксилом LA склала 71 %, в той час як наноаквахелатної терапії – 100 %. При застосуванні

антибіотикотерапії після зняття іммобілізуючої пов'язки у 2 тварин з 7 внаслідок форсованого спирання на травмовану кінцівку стався “патологічний перелом”, зумовлений, очевидно, зниженням міцності кістки і



Рис. 12.3. Рентгенограма великогомілкової кістки у собаки: наявність секвестральної порожнини (1) з секвестром (2) в ділянці діяфізу

Таблиця 12.4

Ефективність антибіотикотерапії та лікування наноаквахелатами металів посттравматичного гнійного остеомієліту в собак (M±m)

Показники	Антибіотикотерапія 1 група (n=7)	Наноаквахелати металів 2 група (n=7)
Початок спирання на кінцівку (доба)	10,0±0,48	7,1±0,34*
Тривалість лікування (діб)	19,4±0,51	15,0±0,67*
Виліковано	5 (71 %)	7 (100 %)
Ускладнення	2(патологічний перелом)	-

Примітка. * – p<0,001.

остеорегенерату в ділянці консолидації.

Біохімічні показники крові хворих собак представлені в таблиці 12.5. Аналіз периферичної крові собак обох груп показав, що всі досліджувані показники до початку дослідіу статистично не відрізнялись один від одного.

Показники активності в крові ЛФ у хворих на остеомієліт до операції в обох групах собак був дещо нижчим за показник цього ензиму в нормі, що пояснюється патологічним гальмуванням остеогенезу, у перебігу якого ЛФ відіграє важливу роль, особливо в асиміляції солей фосфору. В процесі антибіотикотерапії активність ЛФ у всі періоди досліджень зростала: пік її активності припадав на 10-ту добу післяопераційного періоду, що на 96,5 % перевищувало початковий показник. Застосування суміші наноаквахелатів металів, у порівнянні з антибіотикотерапією, на 10-ту і 14-ту добу посилило активність ферменту відповідно на 14,35 % і на 25,73 %, що зумовлено посиленням продукування ЛФ, в основному остеобластами, яким відводиться ведуча роль у синтезі даного ензиму. При цьому звертає на себе увагу вірогідно вища активність ЛФ у собак дослідної групи, що свідчить про більш інтенсивний остеогенез.

Вміст загального білка на 5-ту добу у собак контрольної групи на 2,54 г/л, а у собак дослідної на 5,01 г/л перевищувало норму. На 10-ту добу ці показники були більшими відповідно на 3,75 г/л і на 6,18 г/л, а на 14-ту добу вміст загального білка у собак 1-ї групи повернувся до норми, а у собак 2-ї групи на 5,33 г/л перевищував її.

Отже, у перебігу післяопераційного періоду за гнійного остеомієліту відбувається виражена інтенсифікація продукування білків, причому суміш наноаквахелатів металів суттєво посилює цей процес.

Уміст у сироватці крові альбумінів протягом 14 діб післяопераційного періоду у собак обох груп знаходився в межах норми, що вказує на задовільне функціонування білоксинтезувальної функції печінки.

Вміст альфа-глобулінів у перебігу посттравматичного гнійного остеомієліту в собак контрольної групи знаходився в діапазоні показників

Таблиця 12.5

**Біохімічні показники крові собак за різних методів лікування
посттравматичного гнійного остеомієліту**

Показники	До оперативного втручання	Після операції, доба		
		5-а	10-а	14-а
ЛФ, Од/л	$\frac{32,9 \pm 2,32}{31,8 \pm 1,01}$	$\frac{48,7 \pm 3,44}{53,7 \pm 2,49}$	$\frac{64,6 \pm 1,75}{73,9 \pm 2,51^*}$	$\frac{58,9 \pm 2,23}{74,1 \pm 2,71^{***}}$
загальний білок, г/л	$\frac{72,8 \pm 2,05}{71,5 \pm 2,23}$	$\frac{77,5 \pm 0,33}{80,0 \pm 0,41^{***}}$	$\frac{78,8 \pm 0,66}{81,2 \pm 0,79^*}$	$\frac{73,7 \pm 1,95}{80,3 \pm 0,83^{**}}$
альбуміни, г/л	$\frac{36,1 \pm 1,13}{36,1 \pm 1,11}$	$\frac{36,7 \pm 1,87}{39,9 \pm 1,92}$	$\frac{41,1 \pm 2,55}{41,0 \pm 3,43}$	$\frac{38,4 \pm 2,85}{39,1 \pm 1,95}$
альфа-глобуліни, г/л	$\frac{10,7 \pm 0,89}{10,1 \pm 0,55}$	$\frac{10,7 \pm 1,37}{11,9 \pm 1,06}$	$\frac{10,1 \pm 1,15}{12,8 \pm 0,25^*}$	$\frac{9,6 \pm 0,95}{14,9 \pm 0,85^{**}}$
бета-глобуліни, г/л	$\frac{16,2 \pm 1,75}{16,7 \pm 1,07}$	$\frac{14,2 \pm 3,38}{16,3 \pm 2,96}$	$\frac{15,2 \pm 3,32}{15,2 \pm 3,88}$	$\frac{11,8 \pm 1,32}{16,5 \pm 1,18^*}$
гамма-глобуліни, г/л	$\frac{9,8 \pm 0,52}{8,6 \pm 1,25}$	$\frac{15,9 \pm 1,65}{11,9 \pm 0,68^*}$	$\frac{13,1 \pm 0,81}{11,1 \pm 0,24^*}$	$\frac{13,9 \pm 1,53}{9,9 \pm 0,34^*}$
глюкоза, ммоль/л	$\frac{4,3 \pm 0,24}{4,6 \pm 0,42}$	$\frac{4,5 \pm 0,09}{4,9 \pm 0,1^*}$	$\frac{4,8 \pm 0,14}{5,1 \pm 0,06^*}$	$\frac{5,1 \pm 0,03}{5,3 \pm 0,04^*}$
кальцій, ммоль/л	$\frac{2,5 \pm 0,12}{2,4 \pm 0,07}$	$\frac{1,9 \pm 0,05}{2,3 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{1,99 \pm 0,05}{2,2 \pm 0,03^{**}}$	$\frac{2,0 \pm 0,05}{2,2 \pm 0,06^*}$
неорганічний фосфор, ммоль/л	$\frac{1,7 \pm 0,08}{1,5 \pm 0,06}$	$\frac{1,5 \pm 0,08}{1,8 \pm 0,06^*}$	$\frac{1,4 \pm 0,04}{1,9 \pm 0,05^{***}}$	$\frac{1,5 \pm 0,02}{1,7 \pm 0,03^{***}}$

Примітки: а) чисельник – контрольна група (n=7), знаменник – дослідна група (n=7);

б) * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

норми. Однак цей показник у собак дослідної групи у післяопераційному періоді з 10-ї доби був більшим на 2,66 г/л, а на 14-ту добу – на 5,35 г/л, що вказує на посилення продукування білків даної фракції під впливом наноаквахелатів металів.

Уміст бета-глобулінів у перебігу перших 10 днів післяопераційного періоду гнійного остеомієліту у собак контрольної групи не змінювався, а на

14-ту добу цей показник став нижчим, ніж у дослідній групі на 4,65 г/л, що ймовірно зумовлено токсичним впливом антибіотикотерапії. Водночас у собак дослідної групи у перебігу всього періоду досліджень вміст у сироватці крові бета-глобулінів не мав вірогідних змін.

Переважаючий вміст у крові білків альфа- і бета-глобулінових фракцій говорить про більш інтенсивний перебіг репаративних процесів під впливом суміші наноаквахелатів металів, у порівнянні з антибіотикотерапією, до негативних характеристик якої відноситься гальмування синтезу перших двох глобулінових фракцій.

Уміст гамма-глобулінів, у фракції яких знаходяться імуноглобуліни, в перебігу післяопераційного періоду гнійного остеомієліту у собак обох груп після операції поступово збільшувався, але протягом всього періоду спостережень у дослідних тварин він був вірогідно меншим, ніж у контрольних. Зокрема, на 5-ту добу в 1,3 раза, на 10-ту – в 1,2, а на 14-ту – в 1,4 раза. Збільшений уміст гамма-глобулінів у контрольних собак зумовлений антигенним впливом остеомієлітної мікрофлори, під впливом якої продукуються антитіла, тобто формується стан сенсibiliзації. Таке співвідношення гамма-глобулінової фракції свідчить, з одного боку, про недостатньо швидку ерадикацію збудників гнійної мікрофлори під впливом антибіотику, а з другого, про переважання антисептичної активності суміші наноаквахелатів металів у порівнянні з дією антибіотику.

Збільшення рівня глюкози в крові з моменту оперативного втручання і до закінчення дослідження спостерігалось в обох групах тварин. Проте у собак дослідної групи вміст у крові глюкози, у порівнянні з тваринами контрольної групи, був більшим на 5-ту добу, на 10-ту та на 14-ту добу. Тобто застосування наночасток металів для лікування посттравматичного гнійного остеомієліту супроводжується виразним посиленням енергетичного балансу в організмі собак, що надзвичайно важливо для забезпечення повноцінного перебігу репаративного остеогенезу.

Показник вмісту в крові загального кальцію в передопераційний період в обох групах тварин знаходився майже на однаковому рівні в межах фізіологічної норми. Після проведення секвестротомії рівень загального кальцію у собак контрольної групи зазнав зниження, що, очевидно, зумовлено витратами його на остеорепаративні процеси у зв'язку з поступовим зарощенням секвестральної порожнини. У собак дослідної групи після операції вміст в крові загального кальцію, у порівнянні з контрольними тваринами, був більшим на 5-ту добу в 1,2 раза, на 10-ту добу – в 1,1 раза, на 14-ту добу – в 1,1 раза.

Вміст неорганічного фосфору в крові собак обох груп у передопераційний період знаходився приблизно на однаковому рівні в межах норми. В післяопераційний період цей показник зазнавав зниження, що зумовлено мобілізацією фосфору на процеси остеорепарації. Застосування в лікуванні посттравматичного гнійного остеомієліту після проведення секвестротомії суміші наноаквахелатів металів, у порівнянні з антибіотикотерапією, супроводжувалось вірогідним збільшенням вмісту в крові неорганічного фосфору на 5-ту добу в 1,2 раза, на 10-ту добу в 1,4 раза, на 14-ту добу – в 1,1 раза.

Аналіз вмісту в крові загального кальцію і неорганічного фосфору за посттравматичного гнійного остеомієліту в собак дослідної групи, у порівнянні з контрольними собаками, свідчить, що суміш наноаквахелатів металів збільшує рівень у крові обох основних остеотропних мінералів – кальцію і фосфору, які, у зв'язку з цим, вірогідно, більш інтенсивно залучаються до перебігу остеорепаративного процесу.

Таким чином, застосування суміші наноаквахелатів металів дозволяє досягти повного лікувального ефекту за посттравматичного гнійного остеомієліту в собак із скороченням терміну лікування в 1,3 раза завдяки ефективній антимікробній дії наноаквахелатів, на тлі підвищення анаболічно-енергетичного потенціалу та кісткового метаболізму.

Матеріали розділу висвітлені в фахових статтях [342, 345, 347].

РОЗДІЛ 13

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У даному розділі, який, по суті, є обговоренням проблем, порушених у дисертаційній роботі, вважаємо вкрай важливим не стільки підведення ризику у проведених дослідженнях, що відображено у висновках, наведених в кінці кожного розділу, скільки відобразити актуальність порушених проблем ветеринарної ортопедії у світлі виконаної нами роботи.

Пошук та подальше застосування різних стимулюючих засобів за травмування кісток і, зокрема за фрактурної хвороби, слід вважати актуальною проблемою ветеринарної травматології і ортопедії [57].

Різноманітність переломів кісток та різний ступінь їх ускладнень вимагають проведення раціональних лікувальних заходів, одним з яких є використання нанотехнології, а також комбінування останньої з іншими методами сприяння зрощенню кісткових уламків.

Перелом (фрактура) – один з найбільш частих видів патології кісток, і, як правило, має травматичне походження. При цьому розрізняють повні (fr. completa) і неповні (fr. incompleta) переломи. В останньому випадку реєструють тріщини (fissurae), надломи (infractioes). У частині випадків зустрічаються субперіостальні переломи [41]. За даними О.Ф. Петренко [240] найчастіше травмуються молоді собаки віком до року. В 54% випадків реєструються діафізарні, у 36 % – епіфізарні, а у 10 % – внутрішньосуглобові переломи.

Переломи кісток можуть виникати на фоні таких захворювань як остеомалаяція, остеопороз, нерідко в зв'язку з порушеннями вітамінно-мінерального обміну та фіброзна остеодистрофія внаслідок надмірної гормональної активності паращитоподібних залоз. Патологічні переломи також бувають за остеомієліту, остеосарком тощо [145, 146].

На характер зміщення кісткових відламків впливає стан кістки і тканин, що її оточують. Для передпліччя і гомілки (зейгоподій) і пальців (акроподій)

властиве достатньо тісне з'єднання кісток з оточуючими тканинами, що перешкоджає значному зміщенню відламків при переломах. У ділянці плеча і стегна (стилоподій) значна кількість м'яких тканин сприяє різноманітному, інколи значному, зміщенню уламків кісток, як правило, в двох і більше площинах. Між кістковими уламками можуть зацімлюватися судини, нерви, м'язи і сухожилки. Магістральні судини і нерви можуть зазнавати часткових або повних розривів. Своєчасне розпізнавання з належним хірургічним втручанням за таких пошкоджень дозволяють зберегти функцію кінцівки [237, 585].

Непересічне значення для визначення наукових напрямів має моніторинг поширення тої чи іншої патології.

Перед початком досліджень впливу нанотехнології на уражену кістку, було визначено саме які трубчасті кістки найбільш часто піддаються впливу травматичних чинників.

Враховуючи відсоток співвідношення переломів кісток кінцівок, можна зробити висновок, що найбільше навантаження створюється на кістках передпліччя та гомілки (53,2 % усіх переломів трубчастих кісток), що узгоджується з іншими дослідженнями [244]. З огляду на біомеханічні властивості цих кісток, це можна пояснити більш вертикальним розташуванням їх щодо поверхні та подвійною дією векторних сил (знизу і зверху), які частіше руйнують кістки в місці максимальної своєї дії (компресії), а саме у діафізарній частині згаданих вище кісток. З усіх переломів кісток передпліччя та гомілки, кількість діафізарних переломів складає 65,6 % (33,76 та 31,84 % відповідно) [346].

Враховуючи вищесказане, актуальним представляється вивчення ефективності застосування нанотехнології у лікуванні фрактурної хвороби та її ускладнень на прикладі переломів променевої і великогомілкової кісток у собак, оскільки саме на них припадає основне функціональне навантаження в ділянці передпліччя та гомілки. Це і складало завдання нашого дослідження.

Завершальним етапом виліковування фрактурної хвороби та її ускладнень вважається утворення міцної кісткової мозолі та відновлення функції ушкодженої кінцівки. Безумовно, що на утворення кісткової мозолі впливають не тільки екзо- та ендогенні фактори, але й особливості будови кістки в ділянці її ушкодження. Тому подальші дослідження були не можливі без вивчення анатомо-топографічних особливостей ділянок діафізів променевої і великогомілкової кісток у собак. Відсутність чіткої залежності між діаметрами і товщиною стінок цих кісток узгоджується із показниками моніторингу структури переломів, оскільки приблизно вона була однаковою в обох випадках. Ймовірно однакову кількість діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток у собак, незважаючи на меншу товщину стінок першої, можна пояснити більш щільною структурою кісткової тканини променевої кістки в ділянці діафізу, порівняно з діафізом великогомілкової кістки (на 2,4 %), що було встановлено під час комп'ютерно-томографічних досліджень у клінічно здорових собак [349].

Мінеральний склад кістки становить інтерес для гуманної медицини, виявлення та контролю остеопорозу. Ці дослідження обмежені у домашніх тварин за допомогою комп'ютерної томографії [566]. Безумовно, що отримані комп'ютерно-томографічні дані не відображають всіх показників щільності вище зазначених кісток з урахуванням порід собак, їх вікових особливостей і статевих ознак, але започатковують новий напрям досліджень щодо змін щільності кісткового матриксу за різних патологічних станів кісток з послідуочим контролем застосування стимулюючих засобів. На нашу думку, дослідження щільності доцільно проводити у так званих “контрольних точках” – діафізи променевої і великогомілкової кісток у собак.

Поглиблене вивчення гістологічної будови кісток важливе в розумінні їх функціонування як опорних структур, а також у розробці можливостей впливати на перебіг у них метаболічних реакцій і структурно-регенеративних перебудов. У гістології представлена узагальнена будова довгих трубчастих

кісток без урахування їх особливостей у різних видів тварин. У той же час, встановлення гістологічних характеристик у окремих із них важливі для розуміння перебігу репаративної остеорегенерації, на підставі чого проводиться удосконалення лікувальних заходів за кісткової патології.

Отримані дані гістологічної будови діафіза променевої і великогомілкової кісток у собак [339] є важливою інформацією щодо їх функціонування як опорних структур, а також за розробки можливостей впливати на перебіг у них фізіологічного репаративного остеогенезу. Також вони дозволили провести подальше гістоморфологічне вивчення травм променевої і великогомілкової кісток у собак в ділянці діафіза [341] та порівняти з даними нормальних гістологічних показників.

Якщо гістоморфологічні зміни фрактурного ураження в літературі висвітлюються відносно часто, причому як у людини, так і у тварин [76, 441, 467], то відповідних характеристик забою кістки в доступній літературі ми не знайшли. Як правило у таких випадках, ставлять діагноз на періостит, який так чи інакше виникає при забої кістки [230], але який не складає патологічної сутності ураження. Саме тому наведені у висновках гістоморфологічні зміни ділянок забоїв за фрактурних уражень діафізів променевої і великогомілкової кісток у собак, важливі для подальшого вивчення лікувальних ефектів різноманітних препаратів, у тому числі і нанотехнологічних, на перебіг патологічних процесів у кістковій тканині.

Нанотехнологіям приділяється значна увага в різних країнах світу. Уряди багатьох країн розробляють науково-технічні програми досліджень інновацій в області біотехнології, нанотехнології і генної інженерії, вбачаючи в цих галузях науки можливість значного поліпшення способу життя на землі, в першу чергу для людей [108]. Разом з тим не можна ігнорувати можливість значного позитивного лікувально-профілактичного впливу нанотехнологій у тваринництві і ветеринарній медицині [44, 48, 49].

Нанотехнологічні дослідження, які займаються поглибленим вивченням наночасток, свідчать, що наночастки за розмірами схожі з

рецепторами клітин і молекулами, що здійснюють сигнальну функцію. Проте наночастки за особливих умов здатні діяти і токсично. Патологічний ефект речовин субмікронного діапазону звернув на себе увагу вчених під час Великого Лондонського смогу [403]. Наночастки легко взаємодіють з будь-якими клітинними елементами організму. К. Donaldson, Т. Tran (2002) [435] на підставі власних досліджень встановили особливості взаємодії токсичних наночасток з клітинами ссавців.

Як вважають В.Г. Каплуненко і Н.В. Косінов, найбільш перспективним для використання в медицині та ветеринарії є металеві наночастки, що ґрунтується на використанні фізичних явищ. В першу чергу, це відноситься до гідратованих наночасток металів, отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології [160].

Пошук нових ефективних лікувальних засобів передбачає всебічне врахування і з'ясування, які саме перетворення можуть відбуватись за їх застосування у тваринному організмі. Звідси обов'язкова умова – кожний новий препарат, крім апробації на ефективність, повинен обов'язково бути перевіреном на нешкідливість для організму, а також обов'язково повинно бути проведене вивчення його токсичних властивостей [12, 89, 312].

У представленій роботі дослідження на лабораторних тваринах [332, 333] довели відсутність шкідливих і токсичних ефектів суміши наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) у зазначеній концентрації та дозволили провести низку досліджень щодо їх впливу на кістки і організм клінічно здорових собак.

Визначення щільності кісткової тканини, в першу чергу, за вмістом мінералів, представляє одну з найбільш важливих морфо-функціональних характеристик кістяка, яка набуває важливого клінічного значення. Саме тому було важливо вивчити вплив суміши наноаквахелатів металів на міцність кісток. Оскільки визначення міцності кісток безпосереднім способом (руйнуванням у зв'язку з прикладанням сили) не представляється

можливим, застосовували непрямі методи, зокрема дослідження діаметру та щільності трубчастих кісток. Вважаємо, що чим більший діаметр і щільність трубчастої кістки, тим вона міцніша і краще протистоїть травмам.

Наночастки біогенних металів проявляють більший стимулювальний ефект, ніж їх молекулярні форми. Висока метаболічна активність Mg, Co, Cu, Zn, Ag зумовлена наявністю в їх наночастках корпускулярного, хвильового і квантового ефектів, які потужно впливають на перебіг біохімічних реакцій, посилюючи їх асиміляційну здатність [96]. Як мінеральні речовини, наночастки металів активно включаються в мінеральний обмін, у фіксацію мінералів на органічному матриксі кістки.

На підставі проведених досліджень [338] було з'ясовано, що щоденне пероральне задавання собакам віком 1–1,2 роки протягом 31-ї доби суміші наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) покращує фізичні параметри трубчастих кісток, які відображають процеси як збільшення кісткової маси, так і покращення їх структури.

Впровадження нанотехнології у ветеринарно-медичну практику вимагає всебічного і поглибленого вивчення реакції тваринного організму на дію наноаквахелатів металів, зокрема собак, які в сучасних умовах є найбільш частими пацієнтами ветеринарно-медичних установ. Враховуючи сказане, проведено вивчення впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag на морфологічні і біохімічні показники крові клінічно здорових собак.

При цьому було доведено [328] що, наноаквахелати викликали посилення еритроцитопоезу, лейкопоезу, синтезу білка, активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази і каталази та енергетичної лужної фосфатази, не виходячи за межі діапазонів норми.

Особливо відмічаємо сприятливий вплив наноаквахелатів металів на процеси пероксидного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в складі клітинних мембран, яким надається велике значення в забезпеченості резистентності та репаративної здатності тваринного організму [512, 549].

Застосування нанотехнології у лікувальній практиці ґрунтується на стимулювальних властивостях наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag, яка багато в чому зумовлена посиленням неспецифічної природної стійкості тваринного організму.

Неспецифічна резистентність створює перший рубіж захисних сил організму. Природну стійкість тваринного організму, в першу чергу проти інфекційних чинників зовнішнього середовища, в сучасній імунології нерідко позначають терміном “ефекторна ланка імунітету”. Вона включає клітинні і гуморальні фактори захисту. Перші представлені фагоцитуючими клітинами: макрофагами і нейтрофілами (макро- і мікрофаги), які володіють хемотаксисом, адгезивністю і біоцидністю, що дозволяє у кінцевому результаті повністю руйнувати і перетравлювати об’єкти фагоцитозу лише в поєднанні з гуморальними факторами. Останні включають систему комплемента, інтерферони, лізоцим, бета-лізини, пропердин, С-реактивний протеїн тощо [61, 62, 182].

За результатами проведених досліджень встановлено [329] достовірне зростання в крові собак рівня лізоциму і бета-лізину, сумарної бактерицидної активності крові, фагоцитарного числа та індексу фагоцитозу за перорального застосування вищезгаданої суміші наноаквахелатів металів. Механізми активації, очевидно, полягають в асимілюванні тваринним організмом металевих наночасток та у їх вираженій стимулювальній дії.

З теоретичної і практичної точки зору надзвичайно важливим було також встановити характер впливу наночасток на специфічну імунну функцію тваринного організму. Зокрема, її зміни за перорального надходження наноаквахелатів металів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) щодо специфічного імунітету в клінічно здорових собак. За результатами проведених досліджень [330] була доведена не тільки відсутність імунносупресуючої дії вищезгаданих наночасток металів, але й прослідковується певна тенденція до збільшення показників імунної функції,

що засвідчує можливу імунностимулювальну активність суміші наноаквахелатів металів.

Пероральне надходження наноаквахелатів металів зумовлює різнобічний вплив на тваринний організм. Наноаквахелати металів порівняно безперешкодно всмоктуються в кров воротної вени і діють на печінку – центральний орган метаболізму, у зв'язку з чим характер наноаквахелатного впливу на гепатоцити заслуговує поглибленого вивчення, в першу чергу в клінічно здорових тварин.

Механізми наноаквахелатного впливу на печінку, очевидно, полягають в асимілюванні металевих наночасток та у їх вираженій активації перебігу біохімічних процесів у гепатоцитах. Ймовірно, вони здатні передавати свою енергетику кофакторам ферментів у багатьох біохімічних реакціях, що значно інтенсифікує перебіг останніх і знаходить своє вираження в достовірному зростанні показників – маркерів функціонального стану печінки. Зокрема, під впливом наночасток посилюється білоксинтезувальна функція печінки, в першу чергу за рахунок збільшення кількості транспортних білків – альбумінів. При цьому вірогідних змін активності індикаторних ферментів печінки – трансаміназ не відбувається. Однак дещо збільшується концентрація сечовини і креатиніну, що, швидше за все, пов'язано з посиленням анатомічних процесів.

Важливо відмітити, що всі встановлені зміни показників функціонального стану печінки і нирок [331] відбувались у межах біохімічно-функціональної норми [481]. Це засвідчує не тільки абсолютну токсикологічну безпечність перорального введення наноаквахелатів металів, але і їх метаболітотропний ефект. Вважаємо, що чіткі і стабільні тенденції до змін гепаторенальних індикаторних ферментів вказують на приховані можливості впливу наноаквахелатів металів на печінковий і нирковий метаболізм, що може бути використане в лікуванні травм кісток.

Дослідженнями патогенетичних механізмів скелетної травми встановлено, що вона супроводжується комплексом місцевих і системних

порушень, у зв'язку з чим це ураження виділено в особливу нозологічну форму – травматичну хворобу [214, 301]. Комплекс метаболічних порушень складається з двох частин: неспецифічного синдрому травми і специфічних місцевих і загальних реакцій організму, зумовлених особливостями пошкоджуючого фактору та локалізації ураження. Тому необхідно усувати не тільки локальні пошкодження, але і цілеспрямовано діяти на системні прояви, що визначає функціонування єдиного патологічного процесу – травматичної хвороби. Крім того, зв'язок між локальною репаративною регенерацією і організмом тварини двосторонній, у зв'язку з чим лікування травматичної хвороби – це ефективний спосіб оптимізації травмованих ділянок скелету [71]. Раніше було встановлено виражений позитивний вплив наноаквахелатів металів на велику рогату худобу, свиней, бройлерів [51, 53, 54].

Отримані результати в досліді із пероральним застосуванням наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag за модельного перелому стегнової кістки у щурів [336] засвідчують системний (на рівні цілісного тваринного організму) і локальний (на рівні фрактури) виражений лікувальний ефект та повністю узгоджуються з даними біохімічного стимулювання консолідації фрактури, при вивченні впливу триетаноламінового похідного фумарової кислоти [74] на зрощення перелому. Таким чином, це доводить високу біохімічну активність впливу нанотехнології на скелет і можливість її використання в лікуванні фрактур.

Перелом (фрактура) – одна з найбільш частих видів травмування кісток, і, як правило, має механічне походження. Розробка теоретичних і практичних основ цієї патології дозволяє своєчасно вирішувати проблеми діагностики та лікування уражень кісток [244].

В лікуванні переломів важливим є стимулювальна терапія, у якості якої в останній час рекомендовано застосовувати наноаквахелати металів. Їх застосування вважається перспективним у стимулюванні обміну речовин і перебігу репаративних процесів у кістковій тканині [80].

Під час вивчення гематологічних показників і термінів загоєння спонтанних переломів кісток у собак та їх зміни у зв'язку із застосуванням наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag були встановлені неоднозначні зміни в гемопоезі та в обміні речовин у собак з фрактурною хворобою. Вище згадані наночастки виразно впливають на збільшення кількості гемоглобіну і еритроцитів за одночасної нормалізації показників лейкограми крові.

Збільшення в крові вмісту загального білка і глюкози свідчить про позитивний вплив наночасток на функцію печінки, а зростання вмісту кальцію і зниження вмісту фосфору говорить про виразний вплив наноаквахелатів металів на мінеральний обмін за одночасного скорочення термінів загоєння фрактур [348].

Переломи кісток у собак становлять 30–45 % від усіх хірургічних хвороб у собак [240, 243, 381]. Найбільш ефективним методом лікування переломів кісток собак вважається остеосинтез, який виконується різними методами. При цьому вважається раціональним застосування стимулювальних заходів, одним з яких є нанотехнології.

Під час вивчення впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag на зрощення закритих переломів променевої і великогомілкової кісток у собак за консервативного і різних методів остеосинтезу було встановлено, що вони виразно стимулюють перебіг репаративного остеогенезу при лікуванні фрактур. Утворення сполучнотканинної фрактурної мозолі за перорального застосування, вище зазначених наноаквахелатів металів, прискорювалось у всіх дослідних групах, але найбільше у собак із застосуванням накладного екстракортикального остеосинтезу [340]. Це можна пояснити мінімальною фрактурною щілиною і відсутністю ротаційних зміщень на фоні більш швидкої нормалізації біохімічних показників крові (ЛФ, кальцій, фосфор) через 21 добу після остеосинтезу в порівнянні з іншими методами [56].

Раціональне лікування переломів кісток є актуальною проблемою сучасної ветеринарно-медичної травматології. Перспективним можна

вважати розробку засобів і способів прискорення загоєння фрактур, у тому числі закритих кісткових переломів. Враховуючи стимулювальну активність наноаквахелатів металів на перебіг обміну речовин були проведені дослідження щодо активізації зрощення закритих поперечних діафізарних переломів у собак, застосовуючи різні способи наноаквахелатної терапії.

Надходження наночасток у тваринний організм відбувається трьома основними шляхами – через систему травлення, дихальну систему і через шкіру. Проникнення наночасток крізь шлунково-кишковий тракт з вираженим позитивним впливом на кістки показано в дослідженнях ряду вчених [52, 529]. Встановлена також можливість проникнення наночасток через шкіру, яке відбувається за рахунок їх міграції крізь щілини між клітинами епідермісу і дерми, через самі клітини, через отвори потових і сальних залоз, а також через волосяні фолікули [518, 586].

Наночастки металів, які надходять у внутрішнє середовище тваринного організму, внаслідок своїх високих реактогенних властивостей включаються в перебіг обміну речовин, у здійснення морфофізіологічних процесів, у тому числі остеорепаративних. Під час досліджень було встановлено [334], що найбільш ефективно лікування фрактурної хвороби досягається поєднанням різних шляхів проникнення наноаквахелатів металів, а саме за перорально-аплікаційного способу.

Дослідження активізації зрощення закритих діафізарних переломів у собак наноаквахелатами металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn перорально-аплікаційним способом крім клінічних досліджень були неможливі без біохімічного і рентгенологічного контролю.

Вміст електролітів (загального кальцію, неорганічного фосфору, магнію) і активність ферментів (лужної і кислої фосфатази) у сироватці крові вважаються основними критеріями біохімічних змін у кістковій тканині. Відомо, що кальцій, фосфор і магній є основними неорганічними компонентами міжклітинного кісткового матриксу, а фосфатази –

маркерними ферментами основних клітинних елементів кісткової тканини – остеобластів (ЛФ) і остеокластів (КФ) [67, 313, 317].

Під час рентгенологічного контролю перебігу репаративних процесів в щілині перелому, на фоні динаміки біохімічних змін, доведено [335] цілковиту ефективність стимуляції, вищезгаданими наноаквахелатами металів, загоєння фрактурних уражень кісток.

Ураження кісток у собак зустрічаються відносно часто, у зв'язку з чим актуальним питанням ветеринарної ортопедії є збільшення їх міцності, яка прямо залежить від мінеральної щільності кісткової тканини. У зв'язку з чим теоретично і практично важливо було встановити характер впливу наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag на мінеральну насиченість кісткової тканини у клінічно здорових собак і у собак з переломами трубчастих кісток.

Вище наведена методика рентгеноденситометрії, як неінвазивний метод встановлення мінеральної щільності кісток [156], представляється перспективною у вирішенні багатьох ортопедичних питань ветеринарної практики. За результатами проведених досліджень [337] було встановлено, що пероральне задавання, вищезгаданих наноаквахелатів металів, супроводжується помітним збільшенням мінеральної насиченості кісток кінцівок у інтактних тварин, а також усуненням явища посттравматичної гіпомінералізації у дослідних тварин.

Загоєння переломів відображає здатність кісткової тканини до репаративної регенерації [412]. За вузької (1–1,9 мм) щілини перелому зрощення кісткових уламків відбувається за так званим первинним натягом. За відносно широкої (2,0 мм і більше) зрощення кісткових уламків здійснюється за вторинним натягом [43].

При зрощенні кісткових уламків за первинним натягом у щілині перелому виявляється відносно незначна кількість кров'яних згортків, які порівняно швидко проростають судинною сіткою, що сприяє розсмоктуванню фібрину і мобілізації в зону травми фібробластів. Останні

продукують колагенові волокна, які об'єднуються у пучки, збагачені основними білками, що містять аргінін, гістидин, лізин. Із судин надходить фібриноген, який формує волокнисту фібринову сітку. Відбувається швидке заповнення дефекту моноцитами, гістіоцитами і лімфоцитами. Це створює сприятливі умови для відкладання кісткового гідроксиапатиту, що завершує процес мінералізації [136].

При зрощенні кісткових уламків за вторинним натягом міжуламкова спайка спочатку представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною з великою кількістю моноцитів, лімфоцитів і фіброblastів, а також основної речовини (матриксу). З часом ця пухка сполучна тканина стає більш щільною, грубоволокнистою, серед клітинних елементів якої переважають фіброцити, орієнтовані своєю довгою віссю вздовж пучків колагенових волокон [180].

За результатами проведених досліджень [351] доведено, що завершення початкового періоду формування м'якої фрактурної мозолі за використання наноаквахелатів металів, характеризується більш якісними та кількісними перетвореннями основних матриксних біополімерів, що забезпечує інтенсивну сполучнотканинну репарацію в ділянці перелому, а також явища прискореного утворення *Calus mole*. В подальшому остання зазнає модифікації з прискоренням утворення стабільної твердої кісткової мозолі.

Відкриті переломи кісток кінцівок у тварин вважаються надзвичайно складними ураженнями опорно-рухового апарату [230]. Такі переломи можна поділити на 1, 2 та 3 ступені за різноманітністю тканинних уражень та інфікування. Відкриті рани 1 та 2 ступенів у межах 6–8 годин можна лікувати за первинним натягом загальноприйнятими методами остеосинтезу, на відміну від уражень 3-го ступеня, коли потрібно видалити змертвілі тканини та ліквідувати інфекцію [462]. Наявність рани м'яких тканин і кісткової фрактури справляють значний патогенетичний вплив не тільки в зоні ураження, але і на цілісний тваринний організм. Отже, саме при відкритому

переломі кістки система сполучної тканини максимально проявляє свою реакцію і репаративні можливості.

Під час вивчення змін системи сполучної тканини у зв'язку з відкритим переломом, характеру її участі в репаративних процесах і можливості стимулювання останніх наноаквахелатами металів було встановлено [350], що рівень маркерів її деструкції (глікопротеїнів, глікозаміногліканів, сіалових кислот) протягом всього терміну досліджень був вірогідно більшим у собак контрольної групи. Деструкція сполучної тканини у зв'язку із загоєнням рани і процесами перебудови сполучнотканинного регенерату в собак дослідної групи, яким задавали суміш наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag), була менш вираженою, тобто перебігала більш гладко і сприятливо. При цьому спостерігається прискорення перебудови сполучнотканинного регенерату в кістковій тканині, а також інтенсифікація самоочищення та регенерації ран м'яких тканин у ділянці відкритого перелому.

Відкриті переломи кісток, як правило, зазнають обсіменіння різноманітною мікрофлорою з наступними розвитком гнійно-запальних процесів. Виникнення гнійних ускладнень відбувається на тлі стресових явищ, короткочасного шоку, шокоподібного стану і зумовлених ними ендокринопатій, що сприяє розвитку септичних ускладнень, за перебігу яких значно погіршується ефективність природної репарації. До того ж проявленню згаданих негативів у певній мірі сприяють тривале проведення загальної анестезії та оперативних втручань [4, 121].

Якщо порівняно недавно основними збудниками гнійної інфекції були стрептококи і стафілококи, здатні розвиватись переважно в життєздатних тканинах, то в останні роки виявлено тенденцію до зменшення ролі стрептостафілокової мікрофлори в якості збудників нагноєнь. Натомість виявлено тенденцію до зростання частоти анаеробної і грамнегативної інфекції [194].

Завдяки екзо- та ендотоксинам мікроорганізми зумовлюють прояв характерної клініко-патоморфологічної картини септично-ранового процесу. Встановлено, що пік цитокінової відповіді клітин фагоцитуючих та антитіло-

продукуючих клітинних елементів, спровокований ендотоксином грамнегативних бактерій, в основному розвивається протягом 2–6 годин, а на екзотоксин грампозитивних мікроорганізмів через 45–80 годин [35]. При цьому каскад запально-медіаторних реакцій у зоні травмування зумовлює порушення мікроциркуляції з розвитком вираженої місцевої гіпоксії з наступним посиленням і поглибленням дистрофічних і некробіотичних явищ [493], у перебігу яких важливу суперактивну роль відіграють ферменти і токсини антибіотико-резистентних штамів мікроорганізмів [266]. Виявлений гуманними медиками складний комплекс етіопатогенетичних факторів ран підтверджений також і у собак [278].

Слід також зазначити, що відкриті переломи є основною причиною розвитку остеомієліту у дрібних тварин [419], при цьому можуть утворюватись секвестри, коли кісткові фрагменти інфікуються з боку перелому [602].

У випадку бактеріального посттравматичного остеомієліту в собак, під час бактеріологічного дослідження, виділяють до 60% стафілококових штамів мікроорганізмів [587]. *Staph. Aureus* – мікроорганізм, який найбільш часто виділяють за остеомієліту в собак та котів [560, 561]. Приблизно 50 % остеомієлітних інфекцій перебігають як моноінфекція, інші (50 %) – полімікробно [599].

З метою з'ясування, саме на які види мікроорганізмів буде розповсюджуватись дія наноаквахелатів металів, під час досліджень їх впливу за остеомієліту в собак, було проведено вивчення бактеріальної забрудненості і видового складу мікрофлори ранового ексудату за відкритих переломів у собак та чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків. За результатами проведених досліджень [342] було встановлено, що з числа досліджених зразків антибіотиків, які повсякденно використовуються у роботі ветеринарного лікаря, не знайшлось жодного який би цілковито припинив ріст патогенної мікрофлори за відкритих переломів кісток у собак.

На нашу думку перспективним у подальшому вдосконаленні антисептичної обробки ран представляється застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, здатної припиняти ріст і розвиток мікроорганізмів та стимулювати природні захисні антибактеріальні механізми тваринного організму.

Наступним етапом досліджень було з'ясування можливостей використання наноаквахелатів металів для лікування гнійного остеомієліту собак. Остеомієліт, особливо гнійний, вважається складним ураженням кісток, яке може призводити до “патологічного” перелому або до сепсису. Розрізняють гематогенний, постфрактурний і посттравматичний остеомієліт. Гнійний остеомієліт, ускладнений утворенням секвестральної порожнини, часто з наявністю всередині останньої фрагмента змертвілої кістки, так званого кісткового секвестру, вважається важким захворюванням травмованих кісток [229]. Наявність секвестральної порожнини з секвестром гальмують зарощення дефекту грануляційною тканиною та остаточне відновлення цілісності кісткової тканини. За тривалого існування патологічного процесу можливе виникнення патологічного перелому [230].

З метою прискорення загоєння, рекомендовано заповнення кісткового дефекту антисептичними, нерідко затвердіваючими пастами [440, 457] (пломбування), що значно зменшує ексудацію і сприяє видужуванню.

Різні автори [284, 584, 600] знаходять вихід з цієї ситуації в застосуванні антибіотикоімпрегнованих ксенотрансплантантів, біопідготовленого демінералізованного кісткового матриксу, керамічного гідроксиапатиту тощо.

Вважаємо, що пломбування остеомієлітної порожнини формалізованою желатиною є найбільш прийнятним способом у раціональному лікуванні остеомієліту за наявності остеомієлітної порожнини. Желатина не володіє антигенно-сенсibiliзаційними властивостями, вона порівняно легко розсмоктується, а наявність в її складі формаліну додає пломбувальній масі додаткових антисептичних

властивостей. Желатина також знижує пошкоджуючий вплив мікробних ферментів, оскільки надійно їх зв'язує (субстрат – ензимний механізм).

У проведених дослідженнях [345] встановлені суттєві переваги наноаквахелатної терапії металами Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag (у комплексі із формалінізованою желатиною) постфрактурного гнійного остеомієліту в собак у порівнянні із застосуванням у желатиновій пломбувальній субстанції таких потужних системних антибіотиків широкого спектру дії, як тетрациклін і ципрофлоксацин.

Серед різних методів лікування застосовують також тривалу терапію розчинами і лініментами антисептичних речовин та антибіотикотерапію після секвестротомії [41]. У пацієнтів з гострим остеомієлітом антибіотикотерапія триває від 3-х до 4-х тижнів, в хронічних випадках антибіотики необхідно призначать від 4-х до 6-и неділь [447]. Антибіотики, як відомо, володіючи виразною мікробоцидною активністю, в той самий час впливають токсично на обмін речовин, гальмують регенеративні процеси, а також здійснюють алергізуючий вплив. Наночастки металів як мікроелементи володіють значною кофакторною активністю в ферментативних реакціях, посилюючи обмін речовин та стимулюючи остеорепарацію, до них не виникає “звикання” мікроорганізмів [127].

За результатами проведених досліджень [347] було доведено, що місцеве післяопераційне промивання порожнини посттравматичного гнійного остеомієліту собак вищезгаданою сумішшю наноаквахелатів металів скорочує терміни лікування в 1,3 раза завдяки ефективній антимікробній дії наноаквахелатів з їх вираженим анаболічним і стимулюючим мінералізацію ефектом. Суттєве зниження, а в подальшому і знешкодження мікроорганізмів в ексудаті, цілком узгоджується з результатами інших досліджень [53].

Проведеними дослідженнями на тваринах встановлено, що наночастки металів, зокрема Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag впливають на всі без виключення морфо-функціональні характеристики кісткової тканини – біомеханічні,

біохімічні, біофізичні. В основі розуміння біомеханіки, біохімії і біофізики кісток, а також виникнення їх травм лежить сучасний рівень знань щодо кістки як опорної тканини і резерву мінеральних речовин тваринного організму. Дане вивчення вказує на значний позитивний вплив наноаквахелатів металів на кісткову тканину, чим істотно доповнює існуючі в остеології дані.

Застосування речовин у нанорозмірному стані ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$), зумовлює наступні фізико-хімічні ефекти: 1) збільшення хімічного потенціалу речовин; 2) велика питома поверхня наноматеріалів збільшує їх адсорбційну ємність, хімічну реакційну здатність та каталітичні властивості; 3) малі розміри та різноманітні форми наночасток посилюють їх здатність зв'язуватись з нуклеїновими кислотами і білками, вбудовуватись у мембрани, проникати у клітинні органели і, таким чином, активізувати функції біоструктур; 4) високу адсорбційну активність [134, 270]. Все це зумовлює відмічену нами виражену загальну стимулювальну активність на рівні цілісного тваринного організму та місцевий ефект прискорення зрощення фрактури.

Застосування наноаквахелатної терапії металами за своєю сутністю принципово відрізняється від відомих методів прискорення зрощення кісткових уламків, які пропонуються іншими авторами [201, 243, 366].

Суміш колоїдів металів представляє собою двокомпонентну систему з деіонізованої води та часток металів у нанорозмірному стані (1,0–50,0 нм) зі слабкою кислотою реакцією (рН 6,7–6,9) та вмістом металів від 100 мг/л. Отриманий фізичним методом, даний колоїд значно відрізняється від колоїдів металів отриманих хімічним або електролізним способом, де іони металів діють токсично і тому використовуються досить обмежено.

Застосування наночасток металів ґрунтується на можливості стимулювання обміну речовин і перебігу репаративних процесів, що зумовлено рядом їх властивостей. Зокрема, гідратовані наночастки металів є аналогами комплексних сполук, що складаються з комплексоутворювача, яким є одна або декілька наночасток, що мають поверхневий електричний

заряд, і лігандів, у якості яких використовуються молекули води. При цьому кількість ліганд-молекул води є координаційне число, яке визначається кількістю пар електронів, що знаходяться на поверхні наночастинки. Хелатування наночасток молекулами води дозволяє аквахелату легко проникати через мембрани клітин, а наночастинці легко взаємодіяти з клітинними органелами, що створює умови для проявлення високого біологічного стимулу в зв'язку з реалізацією корпускулярної, хвильової і квантової активності наночасток, які виразно впливають на перебіг біохімічних реакцій [55].

Застосування колоїдів мікроелементів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag з лікувальною метою ґрунтується на участі цих металів в обмінних процесах. Так, срібло володіє вираженими бактерицидними властивостями завдяки здатності блокувати SH-групи ферментів, пригнічувати функцію ДНК мікроорганізмів, що зумовлює загибель останніх. Застосування його в лікуванні ран забезпечує ранову антисептику [58, 59, 376].

Мідь є життєво важливим елементом, який входить до складу багатьох вітамінів, гормонів, ферментів, дихальних пігментів, приймає участь у процесах тканинного дихання. Мідь відіграє велику роль у підтриманні нормальної структури колагену, кератинових утворень епідермісу. Цей мікроелемент прискорює окиснення глюкози, гальмує розпад глікогену. Мідь входить до складу багатьох найважливіших ферментів, таких як цитохромоксидаза, тирозиназа тощо. Мідь присутня в системі антиоксидантного захисту організму в якості кофактора фермента СОД, який приймає участь у нейтралізації вільних радикалів кисню. Іони міді підвищують стійкість організму до ряду інфекцій, зв'язують мікробні токсини і посилюють дію антибіотиків. Мідь володіє вираженою протизапальною властивістю, сприяє засвоєнню заліза і синтезу гемоглобіна [21, 126, 154, 218].

Цинк є кофактором багатьох ферментів, які приймають участь у білковому і в інших видах обміну. Цей елемент необхідний для синтезу

білків, у т.ч. колагену. Цинк приймає участь у процесах ділення і диференціації клітин, формуванні Т-клітинного імунітету, функціонуванні десятків ферментів, інсуліна, антиоксидантного фермента СОД, статевого гормона дигідрокортикостерона. Цинк відіграє важливу роль у процесах регенерації шкіри, росту волосся, епідермісу шкіри тощо. Цинк сприяє всмоктуванню вітаміна Е і підтримці нормальної концентрації цього вітаміну в крові. Він також входить до складу інсуліна, приймає участь в кровотворенні та вкрай необхідний для загоювання ран, оскільки відіграє важливу роль у синтезі білків [173, 177, 262].

У тваринному організмі магній займає друге місце після калію серед внутрішньоклітинних катіонів. Він відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, оскільки є кофактором багатьох ферментів, більша частина яких утилізує АТФ. Приблизно 75–80 % магнію сироватки крові перебуває у іонізованій формі, решта специфічно зв'язана з білками [14, 308, 357].

Кобальт активізує функцію таких ензимів, як фосфатази кісткової тканини, аргінази, дипептидази та інших, активує гемопоетичну активність кісткового мозку, а також, як і йод, стимулює функцію щитоподібної залози, сприяє продукуванню тиреоїдних гормонів. Активуючи ЛФ, він впливає на процеси синтезу органічної і мінеральної частини кістки [174, 202, 588].

Залізо – клітинне залізо, входить до складу гемоглобіну, що міститься в еритроцитах, який виконує важливу для організму газотранспортну функцію – переносить екзогенний кисень та ендогенний вуглекислий газ. Залізовмісні ферменти і негеміноване залізо клітини знаходиться, головним чином, у мітохондріях. Найбільш вивченими і важливими для організму тварин є ферменти цитохроми, каталаза та пероксидаза. Каталаза – є одним з найважливіших ферментів, оскільки оберігає еритроцити від окисного гемолізу. Активоване пероксидазою руйнування білка клітинної стінки бактерій є смертельною для мікроорганізмів [21, 135, 259].

Отже, застосування суміші згаданих мікроелементів чітко обґрунтовано важливою їх роллю у підтриманні життєдіяльності тканин і клітин тваринного організму.

Молекулярні механізми встановленого інтегрального позитивного ефекту на консолідацію перелому під впливом наноаквахелатів металів вірогідно зумовлені активізацією всіх ланок біохімічно-репаративних процесів, які, з одного боку, виступають як біофізично і біохімічно активні часточки, а, з іншого, як природні мікроелементні сполуки, кофакторна активність яких у перебізі біохімічних процесів значно інтенсифікується їхнім наномасштабом.

Важливо відмітити, що застосування наноаквахелатів металів одночасно діє як на системному рівні (цілісний тваринний організм), так і місцево (стимулювання фрактурної репарації), що надає застосуванню нанотехнології в лікуванні травм кістяку пріоритетного значення.

У зв'язку з тим, що лікування переломів кісток у собак часто проводиться за допомогою остеосинтезу металевими конструкціями із нержавіючої сталі, яка по суті є джерелом надходження заліза у травмовану кістку, комбінації запропонованих сумішей остеотропних наноаквахелатів металів були різними.

Згідно опрацьованих джерел літератури, використання наночасток металів в якості нанотехнологічних розробок, майже відсутні дані щодо застосування наноаквахелатів металів для лікувальних потреб ветеринарної остеопатології.

Цю “нішу” певним чином заповнюють представлені в даній роботі наші оригінальні високоефективні розробки “Остивет – I” для перорального і “Остивет – II” для зовнішнього застосування (додаток Б) [343, 344].

Для їх практичного втілення проведено копітку теоретичну і практичну роботу. Є всі сподівання, що нанотехнології лікування уражень кісток, які найбільш поширені саме у собак в умовах міст та деяких селищах, знайдуть своє втілення при наданні ветеринарної допомоги “братом нашим меншим”.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації клініко-експериментально обґрунтовано нове вирішення наукової проблеми оптимізації репаративного остеогенезу за переломів та їх ускладнень у собак шляхом застосування наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag. Встановлено, що суміш зазначених наночастинок є безпечною для організму тварин, покращує морфометричні та фізичні характеристики трубчастих кісток, виявляє антисептичний ефект, покращує білковий та енергетичний баланс, посилює кістковий метаболізм і неспецифічну імунологічну реактивність в організмі тварин. На підставі цього розроблено аплікаційний, пероральний і аплікаційно-пероральний способи застосування наноаквахелатотерапії за переломів кісток і остеомієлітів, що скорочують термін їх лікування в 1,2–1,4 раза.

2. Серед собак з хірургічною патологією переломи кісток становлять 8,97 %, з них грудної і тазової кінцівок – 30,8 і 51,8 %, відповідно. Основна їх частка припадає на закриті (кісток тазової – 73,6 % і грудної кінцівок – 65,7 %), тоді як відкриті переломи становлять 29,1 % та 22,5 %, відповідно. Найбільша частка переломів припадає на ділянку зейгоподія: ліктьова і променева кістки – 25,6 %, кістки гомілки – 27,6 %, які локалізуються переважно у ділянці діафіза.

3. Комп'ютерно-томографічна щільність великогомілкової кістки, порівняно з променевою, більша у ділянках епіфізів, особливо проксимальних – в 1,4 раза ($P < 0,001$), але у ділянці діафіза більша на 2,4 % ($P < 0,001$) щільність променевої кістки. Приблизно однакова кількість діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток у собак, незважаючи на меншу в 1,5–1,7 раза ($P < 0,001$) товщину стінок першої, зумовлена більшою щільністю кісткової тканини променевої кістки в ділянці діафіза. Тобто має місце пряма залежність міцності кісткової тканини від ступеня її щільності.

4. Компактна речовина променевої і великогомілкової кісток у ділянці діафіза у собак характеризується дифузно-гомогенною структурою з

відносно невпорядкованим розташуванням остеоцитів, густо пронизана судинними каналами. В ділянці діафіза кісток зейгоподія виділяються зони вузьких (90–110 мкм) та широких (530–1100 мкм) і змішана зона каналів Гаверса. На межі з ендостом дифузно-гомогенна кісткова тканина набуває щільної пластинчастої структури з кістковими ламелами, розташованими в двох взаємно перпендикулярних площинах. У реакції з пікрофуксином виявляється дефінітивний (зрілий) колаген, який фарбується в червоний колір, і незрілий (недостатньо гідроксильований колаген), який сприймає пікринову кислоту і забарвлюється в жовтий колір.

5. За переломів променевої та великогомілкової кісток у собак на 7-му добу в ділянці перелому виявляється волокниста сполучна тканина та новоутворена кісткова тканина без характерної структури, а у подальшому, на 14-ту добу, вона повністю заповнена кістковою тканиною, типовою для трубчастої кістки. В прилягаючих до перелому ділянках спостерігаються зміни, характерні для забою кісток. За останніх у діафізарній ділянці променевої та великогомілкової кісток собак у перші 3–5 діб відбуваються порушення кровотоку, набряк у судинних каналах, периостеоцитарні набряки та мікророзриви кісткової тканини.

6. Суміш наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) у концентрації 100–200 мг/л за одноразової аплікації на шкірні покриви кролям при щільності нанесення від 0,02 до 0,1 мл/см² не спричинює реакції шкіри. За внутрішньошкірного введення суміші через 30 хв спостерігається слабка подразнювальна дія, що зникає протягом 3 год, а в період 2–5-ї год у тварин прискорюється частота дихання. Суміш наноаквахелатів металів спричинює слабке подразнення кон'юнктиви через 1 год після закапування, яке швидко зникає до 5-ї години. Вона не справляє шкірно-резорбтивного ефекту, а її 18-кратна аплікація не спричинює явищ сенсibiliзації.

7. Щоденне пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси тіла проявляє в межах фізіологічної норми стимулювальний вплив на гемопоез, білковий обмін,

енергетичний баланс і антиоксидантний стан організму клінічно здорових собак, що виражається на 14 і 31-шу добу у вірогідному підвищенні вмісту гемоглобіну – на 12,5 % і 16,8 %; еритроцитів – на 22 % і 32,8 %, лейкоцитів на 31-шу добу (на 5,4 %), а на 14 і 31-шу добу – загального білка та його фракцій на 4,5 % і 3,6 %; зростає активність антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази – на 5,8 % і 7,5 % та каталази – на 2,6 % і 6,4 %, а також лужної фосфатази – на 28,5 % і 58,98 %, відповідно.

8. Пероральне застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag (100 мг/л) в дозі 0,1 мл/кг маси супроводжується підвищенням активності факторів неспецифічної резистентності клінічно здорових собак, що виражається у вірогідному підвищенні у сироватці крові собак через 14 діб показників лізоциму на 18,2 %, бета-лізину – на 15,0 % та БАСК – на 7,3%, а на 32-гу добу – на 36,8 %; 25,4 та 12,2 %, відповідно. При цьому фагоцитарний індекс нейтрофілів крові збільшується на 9,3 % ($P < 0,05$) лише на 32-гу добу, тоді як фагоцитарне число – на 58,2 % уже на 14-ту добу та на 32-ту добу – на 69,3 % ($P < 0,001$).

9. Під впливом наноаквахелатів металів посилюється білок- і сечовиносинтезувальна та пігментна функції печінки, що супроводжується вірогідним зростанням умісту в сироватці крові через 14 діб: загального білка на 5,4 %, альбуміну – на 9,9 %, сечовини – на 8,5 %, креатиніну – на 16,1 %, а через 32 доби: загального білка – на 8,9 %, альбуміну – на 11,6 %, білірубіну – в 2,2 раза, сечовини – на 23,6 %, креатиніну – на 22,7 %. Проте, всі ці зміни відбуваються в межах показників фізіологічної норми. Крім того, підвищення вмісту сечовини і креатиніну в сироватці крові також характеризує інтенсифікацію функції нирок.

10. Термін консолідації закритих діафізарних без зміщення переломів кісток передпліччя чи гомілки у собак за перорального застосування наноаквахелатів металів Mg, Co, Cu, Zn, Ag скорочується в 1,2 раза ($P < 0,01$), що супроводжується посиленням гемопоезу та анаболітичних процесів, більш помірною лейкоцитарною реакцією, позитивним балансом

мінерального обміну. Зокрема, вже через 7 діб лікування спостерігається підвищення у крові вмісту гемоглобіну на 5,5 %, еритроцитів – на 4,3 %, кальцію – на 21,7 %, за одночасного зниження рівня лейкоцитів на 7,2 %, фосфору – на 20,4 %, а через 14 діб: вмісту гемоглобіну – на 25,4 %, еритроцитів – на 10,2 %, загального білка – на 10,2 %, глюкози – на 13,5 %, кальцію – на 11,5 %, за одночасно зниженого вмісту лейкоцитів – на 31,8 %, фосфору – на 16,6 %.

11. Пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів за всіх способів з'єднання кісткових уламків супроводжується інтенсивним утворенням м'якого мозоля з наступною його мінералізацією, що виражається в прискоренні репаративного остеогенезу і скороченні термінів консолідації переломів: за екстракортикального остеосинтезу – в 1,3 раза ($P < 0,05$); за остеосинтезу ребристим штифтом – у 1,2 раза ($P < 0,05$); за остеосинтезу штифтом круглого перерізу – в 1,2 раза ($P < 0,05$); за використання затвердіваючої пов'язки – в 1,2 раза ($P < 0,05$). При цьому виявилися вірогідно вищими, ніж у контролі, такі показники: за іммобілізації затвердіваючою пов'язкою – активність лужної фосфатази на 19 %, кількість загального кальцію на 33,7 % та неорганічного фосфору на 7,1 %; за іммобілізації інтрамедулярними штифтами обох типів – активність лужної фосфатази на 19,7 %, кількість загального кальцію на 24,1 % та неорганічного фосфору на 11 %; за іммобілізації екстракортикальною пластиною – активність лужної фосфатази на 15,2 %, кількість загального кальцію на 15,8 % та неорганічного фосфору на 9 %.

12. Наноаквахелатна стимуляція зрощення кісткових уламків сумішшю наночастинок металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn у випадках закритих переломів без зміщення уламків може бути проведена трьома способами: пероральним, місцево-аплікаційним і перорально-аплікаційним. Останній є найбільш ефективним, оскільки скорочує термін лікування в 1,4 раза ($P < 0,01$). Це супроводжується на 14-ту добу підвищенням активності в сироватці крові ЛФ на 15,8 % ($p < 0,05$) і КФ на 18,1 % ($p < 0,05$), що свідчить про посилення

активації проліферативної і функціональної активності остеобластів та остеокластів.

13. Метод рентгеноденситометрії об'єктивно відображає стан мінеральної насиченості трубчастих кісток у собак, показники якого узгоджуються з показниками вмісту мінералів у золі кісткових трепанобіоптатів. Використання перорально суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag для зниження рівня посттравматичної гіпомінералізації трубчастих кісток супроводжується підвищенням мінеральної насиченості променевої кістки до 107,0 % від початкового рівня, а великогомілкової кістки – 105,4 % ($P < 0,05$), що оптимізує мінералізацію кісткового регенерату і кісткової тканини в цілому.

14. При застосуванні наноаквахелатів металів (Mg, Co, Cu, Zn і Ag) за переломів трубчастих кісток у собак найбільш характерні зміни органічної основи кісткового мозоля виявляються на 14–15-ту добу репаративного остеогенезу. Якщо у контрольних тварин у складі органічного матриксу переважали гіалуронат і хондроїтин, а меншою мірою хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, кератан-сульфат і глікопротеїни, то за наноаквахелатотерапії виявляється значно менша кількість глікозаміногліканових сполук, а більша – глікопротеїнів, катіонних білків і, що особливо важливо, кісткового колагену, здатного приєднувати до себе кришталіки фосфату кальцію (гістоморфологічна ознака мінералізації).

15. Місцеве застосування наноаквахелатів металів за відкритих переломів кісток знижує рівень посттравматичних деструктивних процесів, урівноважує запальну реакцію, посилює метаболізм кісткової тканини, що в цілому прискорює формування повноцінного кісткового регенерату в ділянці перелому. При цьому вміст глікопротеїнів у сироватці крові дослідних собак, порівняно з контрольними, був нижчим на 6-ту добу лікування на 23,7 %; на 20-ту – на 27,2 та 37-му – на 17,2 % ($P < 0,05$), вміст глікозаміногліканів – відповідно, на 30,6 %; 18,0 і 33,4 % ($P < 0,05$), сіалових кислот – на 14,9, 10,7 та 11,9 % ($P < 0,05$), відповідно.

16. Застосування в лікуванні постфрактурного гнійного остеомієліту у собак наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag у складі ущільненої желатинової пломбувальної пасти супроводжується вірогідним прискоренням одужування хворих тварин, яке за включення антибіотика становило $43,4 \pm 1,3$ доби, наноаквахелатів – $38,6 \pm 0,49$ діб за контрольного терміну – $49,2 \pm 0,58$ і $48,4 \pm 0,51$ діб, відповідно. Це супроводжується зростанням умісту у крові гемоглобіну у собак першої дослідної групи на 27,5 %, а другої дослідної – на 35,4 %; еритроцитів – на 9,2 % та на 12,7 % і зниженням рівня лейкоцитів – на 32,4 %, на 36,2 %. Поряд з цим підвищувався вміст загального білка в першій дослідній групі на 12,5 %, в другій дослідній групі – на 8,8 %; глюкози – на 17 % та 15,5 %, загального кальцію – на 14,1 % та 17,1 % і знижувався вміст неорганічного фосфору на 17,39 % та 5,3 %, відповідно.

17. Застосування як антисептика суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag супроводжується підвищенням анаболічно-енергетичного потенціалу та кісткового метаболізму з досягненням 100 % лікувальної ефективності за гнійного остеомієліту. При цьому застосування суміші наноаквахелатів металів, порівняно з антибіотикотерапією, на 10-ту і 14-ту добу посилює активність ЛФ на 14,35 % ($P < 0,05$) і на 25,73 % ($P < 0,001$), що зумовлено підвищенням активності остеобластів, та сприяє підвищенню в сироватці крові вмісту загального білка, глюкози, загального кальцію та неорганічного фосфору.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Результати клініко-експериментальних досліджень доцільно використовувати під час викладання загальної і спеціальної ветеринарної хірургії на факультетах ветеринарної медицини вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

2. Комп'ютерно-томографічне визначення щільності кісткової тканини у собак в нормі та за різних патологічних станів проводити шляхом сканування кісток передпліччя і гомілки у поперечному напрямку, вимірюючи КТ-щільність їх діафізів у од. Н/Haunsfield.

3. Наноаквахелатну стимуляцію зрощення кісткових уламків слід проводити сумішшю наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag: препарат "Остивет-Г" відповідно до технічних умов (Технічні умови України: ТУ У 21.2 – 00493008 – 001:2013 Суміш наночастинок металів "Остивет – Г" для перорального застосування / Телятніков А.В., Борисевич В.Б.; погоджено з Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок від 27.05.13. – Львів, 2013. – 26 с.);

– перорально - аплікаційним способом, щоденно в дозі 0,1 мл/кг, протягом 31 доби.

4. Лікування постфрактурного гнійного остеомієліту собак слід проводити сумішшю наноаквахелатів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag згідно з методикою, висвітленою у методичних рекомендаціях "Застосування наночасток Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак" (Схвалені і рекомендовані до видання Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фіто санітарної служби України) / Телятніков А.В., Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г. – Одеса, 2013. – 20 с.);

– здійснювати заповнення секвестральної порожнини желатиновою формалінізованою (затвердіваючою) пастою, що містить 5 %-ву суміш наноаквахелатів металів (препарат "Остивет-II").

5. Лікування посттравматичного гнійного остеомієліту собак слід проводити сумішшю наноаквахелатів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag: препарат “Остивет-ІІ” відповідно до технічних умов (Технічні умови України: ТУ У 21.2 – 00493008 – 002:2013 Суміш наночасток металів “Остивет – ІІ” для зовнішнього застосування / Телятніков А.В., Борисевич В.Б.; погоджено з Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок від 27.05.13. – Львів, 2013. – 26 с.);

– здійснювати промивання секвестральної порожнини сумішшю наноаквахелатів металів щоденно, двічі на день, упродовж усього періоду лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абальмасова Е.А. Травматология и ортопедия: руководство для врачей / Е.А. Абальмасова, В.В. Азолов, Л.Н. Анкин [и др.]; под ред. Ю.Г. Шапошникова – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – 656 с.
2. Авдеев Ю.А. Электромеханические свойства костной ткани / Ю.А. Авдеев, С.А. Регирер // Современные проблемы биомеханики. – 1985. – Вып. 2. – С. 103–131.
3. Авер'янова Л.О. Особливості взаємодії фізичних полів з кістковою тканиною людини / Л.О. Авер'янова // Радиотехника. – 2001. – Вып. 118. – С. 126–129.
4. Авраменко Т.О. Особливості травматизму собак в умовах великого міста / Т.О. Авраменко, Л.Г. Стецюра, В.Б. Борисевич // Наук. вісник Нац. аграрн. ун-ту. – К., 2001. – Вып. 38. – С. 63–67.
5. Аврунин А.С. Позиционные регуляторы костной ткани – основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов // Морфология. – 1998. – № 4. – С. 7–12.
6. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.М. Смирной [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 1994. – № 2. – С. 111–121.
7. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: автореф. дис. на соискание учёной степени доктора мед. наук: спец. 14.00.22 “Травматология и ортопедия” // А.С. Аврунин. – СПб, 1996. – 42 с.
8. Авцын А.П. Принципы и методы гистохимического анализа в патологии / А.П. Авцын, А.И. Струков, Б.Б. Фукс. – Л.: Медицина, 1971. – 368 с.

9. Микроэлементозы человека / [А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
10. Создание наноразмерных биокompозитных материалов, повышающих иммунный статус организма / Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, С.А. Медведева [и др.] // Наночастицы в природе. Нанотехнология в приложении к биологическим системам: материалы 2-го Российского науч.-метод. семинара (21 сент. 2004 г.). – М., 2005. – С. 70–71.
11. Алексеева Т.И. Прижизненное определение минеральной насыщенности скелета человека с помощью рентгенофотометрии / Т.И. Алексеева, А.М. Смирнова, О.М. Павловский // Вопросы антропологии. – 1963. – № 15. – С. 3–12.
12. Алексеева В.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям / В.Г. Алексеева, Л.А. Дуева. – М.: Медицина, 1978. – 271 с.
13. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
14. Андрианова М.Ю. Магний и его баланс / М.Ю. Андрианова, И.И. Дементьева, А.Ю. Мальцева // Анестезиология и реанимация. – 1995. – № 6. – С. 73–76.
15. Андрієць В.Г. Клініко-рентгенологічна характеристика та цитокінова регуляція репаративного остеогенезу у випадку інтрамедулярного остеосинтезу кісток у собак / В.Г. Андрієць // Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2014. – Т. 16. – Ч. 1. – № 3 (60). – С. 27–37.
16. Аникин Л.Н. Принципы стабильно-функционального остеосинтеза / Л.Н. Аникин, В.Б. Левицкий. – К.: Здоровье, 1994. – 144 с.
17. Анкин Л.Н. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения / Л.Н. Анкин, Н.Л. Анкин. – М.: Книга-плюс, 2002. – 480 с.

18. Анкін М.Л. Традиційний та малоінвазивний остеосинтез у травматології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.21 «Ортопедія і травматологія» / М.Л. Анкін. – Харків, 2005. – 34 с.

19. Традиционный и малоинвазивный остеосинтез в практике ортопедо-травматологического центра / Н.Л. Анкин, Л.Н. Анкин, Т.М. Петрик [и др.] // Материалы I съезда травматологов-ортопедов Казахстана «Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации в травматологии и ортопедии», (3–4 сентября 2009 г.). – Астана, 2009. – С. 166–167.

20. Антонов Б.И. Лабораторные исследования в ветеринарии: биохимические и микологические: справочник / Б.И. Антонов. – М.: Агропромиздат, 1991. – 436 с.

21. Роль микроэлементов в нарушении и коррекции металлолигандного гомеостаза / Ю.И. Афанасьев, Н.И. Калетина, И.Я. Харитонов [и др.] // Вестник Рос. АМН. – 1995. – № 10. – С. 44–48.

22. Синтез и свойства стабильных наночастиц металлов / [Е.К. Баранова, А.А. Ревина, Л.И. Войно, В.И. Горбатюк] // Наночастицы в природе. Нанотехнологии и их создание в приложении к биологическим системам: материалы 1-го Российского научн.-метод. семинара (4 июня 2003 г.). – М., 2003. – С. 61–68.

23. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D / В.К. Бауман. – Рига: Зинатне, 1989. – 480 с.

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

25. Бэц Г.В. К вопросу о влиянии жесткости фиксации костных отломков на формирование и перестройку костного регенерата

(концептуальная модель) / Г.В. Бэц, С.А. Островерх, В.Н. Бэц // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – № 4. – С. 9–92.

26. Белов А.Д. Общая ветеринарная хирургия / А.Д. Белов, В.А. Лукьяновский. – М.: Агропромиздат, 1990. – 591 с.

27. Боро Р. Проблема антибиотикорезистентности / Р. Боро, Ж.Д. Кастилио, Л. Генеольт // Ветеринария. – 2009. – № 2. – С. 28–29.

28. 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.

29. Бецишор В.К. Множественные переломы костей конечностей и их последствия (особенности течения и лечение) / В.К. Бецишор. – Кишинев: Штиница, 1985. – 207 с.

30. Влияние витамина D₃ и его метаболитов – 1,25-диоксихолекальциферола и 24,25-диоксихолекадбциферола на минерализацию костной мозоли у крыс с переломами бедра / Н.В. Блажевич, В.В. Сергеев, Н.А. Богословская [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1982. – Т. 28. – № 6. – С. 98–105.

31. Фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник / В.М. Бобирьов, Т.А. Петрова, Г.Ю. Островська [та ін.]. – Винниця: Нова Книга, 2013. – 368 с.

32. Нанотехнология как движущая сила аграрной революции / [М.А. Бовсуновский, С.О. Вялый, В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов] // Зерно. – 2008. – № 11 (31). – С. 80–83.

33. Вплив помірних динамічних фізичних навантажень на ріст і формоутворення довгих кісток в залежності від вихідного вегетативного гомеостазу / [І.І. Боймістрок, Д.М. Болгов, Я.И. Костюк, И.И. Гаврилов] // Український мед. альманах. – 2002. – № 2. – С. 146–148.

34. Бок Р. Методы разложения в аналитической химии / Р. Бок. – М.: Химия, 1984. – 432 с.
35. Молекулярные аспекты патогенеза грамположительного и грамотрицательного шока / М.В. Бондарь, И.П. Шлапак, М.О. Строгуш [и др.] // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2001. – № 2. – С. 73–75.
36. Борисевич Б.В. Исследование трепанобиоптатов костной ткани в определении состояния костяка: методические рекомендации / Б.В. Борисевич, А.В. Кудрявченко. – К., 1995. – 27 с.
37. Борисевич Б.В. Удосконалений метод дослідження трепанобіоптатів кістяка / Б.В. Борисевич // Вісник Білоцерк. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 1995. – Вип. 5, ч. 1. – С. 130–131.
38. Борисевич Б.В. Вивчення стану кістяка корів при остеодистрофії в зв'язку з кетозом / Б.В. Борисевич // Матеріали наук. конф. факультету вет. медицини Нац. аграрн. ун-ту. “Сучасні проблеми вет. медицини”. – К., 1997. – С. 80–81.
39. Борисевич Б.В. Трепанобіопсія у визначенні стану кістяка і кісткового мозку у великої рогатої худоби: методичні рекомендації / Б.В. Борисевич. – К., 1998. – 22 с.
40. Борисевич Б.В. Етіологія, патогенез і патоморфологія остеодистрофії великої рогатої худоби: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора. вет. наук: спец. 16.00.02 “Патологія, онкологія і морфологія тварин” / Б.В. Борисевич. – К., 1999. – 35 с.
41. Загальна ветеринарно-медична хірургія / Б.В. Борисевич, В.Б. Борисевич, О.Ф. Петренко [та ін.]; за ред. професора В.Б. Борисевича. – К.: Науковий світ, 2001. – 245 с.
42. Борисевич В.Б. Оперативная хирургия домашних животных. Традиционные и современные аспекты: учебное пособие / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич. – Киев: Б. И., 1998. – 244 с.
43. Загоєння переломів кісток у собак у зв'язку з остеосинтезом / [В.Б. Борисевич, О.Ф. Петренко, Б.В. Борисевич, Д.О. Вакуленко] // Матеріали

конф. вет. хірургів України, присвяченої 100-річчю з дня народження заслуженого діяча науки і техніки України, професора І.І.Магди (11–12 червня 2004 р.). – Харків, ХДЗВА, 2004. – С. 78–81.

44. Застосування наночасток Ag, Cu, Zn у лікуванні ран / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, О.Ф. Петренко [та ін.] // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Харків, 2008. – Вип. 16. – Т. 1. – Ч. 2. – С. 149–153.

45. Нанотехнологія у лікуванні ран / [В.Б. Борисевич, О.Ф. Петренко, Б.В. Борисевич, А.О. Жук] // Вісник держ. агрокол. ун-ту. – Житомир, 2008. – № 1 (21). – Т. 2. – С. 186–190.

46. Застосування наночасток Ag, Cu, Zn у лікуванні ран / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, О.Ф. Петренко [та ін.] // Зб. наук. праць Міжнарод. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми ветеринарної медицини», присвяченої 25-річчю факультету вет. медицини ПДАТУ. – Кам'янець-Подільський, 2008. – Вип. III. – С. 100–103.

47. Особливості випадкових гнійних ран у собак / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, О.Ф. Петренко [та ін.] // Вісник Полтав. держ. аграрн. акад. – 2008. – № 2. – С. 121–124.

48. Застосування очних желатинових плівок при гнійних кон'юнктивокератитах / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, В.О. Дорощук [та ін.] // Наук. вісник Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. – Київ, 2009. – Вип. 132. – С. 213–219.

49. Борисевич В.Б. Лечение язвы Рустергольца наноаквахелатами металлов / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, П.К. Солонин // Ветеринарная медицина. – 2009. – № 3. – С. 32–37.

50. Борисевич В.Б. Состояние копытцевого рога крупного рогатого скота при обработке наночастицами металлов / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, В.Б. Борисевич // Главный зоотехник. – 2009. – № 9. – С. 68–72.

51. Борисевич В.Б. Копытцевый рог крупного рогатого скота при обработке наночастицами металлов / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич,

В.Б. Борисевич // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2009. – № 10. – С. 42–46.

52. Здобутки нанотехнології в лікуванні та профілактиці хвороб тварин. Нановетеринарія (впровадження інноваційних технологій) / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, Н.М. Хомин [та ін.]; за ред. проф. В.Б. Борисевича. – К.: Діа, 2009. – 182 с.

53. Нанотехнологія у ветеринарній медицині / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, В.Г. Каплуненко [та ін.]. – К.: Ліра, 2009. – 232 с.

54. Вплив наночасток Cu, Zn, Mg, Co на продуктивність бройлерів / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, В.Г. Каплуненко [та ін.] // Ефективне птахівництво. – 2009. – № 1. – С. 28–31.

55. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов [та ін.]; за ред. В.Б. Борисевича, В.Г. Каплуненка. – К.: ВД «Авіцена», 2010. – 416 с.

56. Лікування переломів кісток у собак із застосуванням наноаквахелатів металів / В.Б. Борисевич, О.Ф. Петренко, В.П. Сухонос [та ін.] // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип. 4 (76). – С. 27–30.

57. Наноматериалы и нанотехнологии в ветеринарной практике: учебное и практическое пособие / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов [и др.]. – К.: ВД «Авицена», 2012. – 512 с.

58. Бурмистров В.А. Новые серебросодержащие препараты – разработки ЗАО «Вектор-Бест» для медицины, лечебной косметологии и ветеринарии / В.А. Бурмистров // Сб. трудов по материалам научн.-практ. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине»; под ред. Е.М. Благитко. – Новосибирск, 2003. – С. 10–15.

59. Бурмистров В.А. Использование арговита для профилактики и лечения желудочно-кишечных инфекций у домашних животных / В.А. Бурмистров, Н.А. Шкиль // Серебро и висмут в медицине: материалы научн.-практ. конф. (25–26 февраля 2005 г.). – Новосибирск, 2005. – С. 189–195.

60. Бурмистров В.А. Применение препаратов серебра в ветеринарии / В.А. Бурмистров // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины: сб. материалов научн.-практ. конф. с международным участием (11–12 октября 2007 г.). – Новосибирск, 2007. – Ч. 2. – С. 64–70.

61. Бухарин О.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О.В. Бухарин, Н.В. Васильев. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1974. – 209 с.

62. Бухарин О.В. Система бета-лизина и ее роль в экспериментальной и клинической медицине: монография / О.В. Бухарин, Н.В. Васильев. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 1977. – 190 с.

63. Бухарин О.В. Факторы естественного иммунитета / О.В. Бухарин, В.Л. Созыкина. – Оренбург, 1979. – 187 с.

64. Васюк В.Л. Біологічний остеосинтез епіметафізарних переломів канюльованими гвинтами / В.Л. Васюк // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 3. – С. 72–76.

65. Общая хирургия ветеринарной медицины: учебник / Э.И. Веремей, В. М. Лакисов, В.А. Лукьяновский [и др.]. – Минск: Ураджай, 2000. – 526 с.

66. Вёрткин А.Л. Остеопороз: руководство для практических врачей / А.Л. Вёрткин, А.В. Наумов. – М.: Эксмо, 2015. – 127 с.

67. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии / Д. Вилкинсон. – М.: Медицина, 1981. – 624 с.

68. Вишневська Н.Ю. Клініко-патогенетична оцінка структури кісткової тканини при гепатитах В і С: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.13 “Інфекційні хвороби” / Н.Ю. Вишневська. – К., 2002. – 20 с.

69. Власов Б.Я. Метаболизм цитрата в динамике консолидации экспериментального перелома / Б.Я. Власов, А.М. Хрусцелевская // Вопросы мед. химии. – 1986. – № 5. – С. 44–46.

70. Власов Б.Я. Посттравматическая регенерация костной ткани в биоэнергетическом аспекте и перспективы ее оптимизации: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.22 / Б.Я. Власов. – М.: ЦИТО, 1988. – 297 с.

71. Власов Б.Я. Биоэнергетический аспект регуляции репаративного остеогенеза / Б.Я. Власов // Теоретические основы травматологии и ортопедии. – М.: ЦИТО, 1990. – С. 33–39.

72. Власов Б.Я. Малоновая кислота как антиоксидант у цыплят-бройлеров при темновом стрессе / Б.Я. Власов, Л.Н. Карелина, О.П. Ильина // Вестник РАСН. – 2006. – № 4. – С. 91–92.

73. Власов С.Б. Применение «Витала» при заживлении экспериментального перелома бедренной кости / С.Б. Власов, О.П. Ильина // Актуальные вопросы развития регионального АПК. – Иркутск: ИрГСХА, 2007. – С. 67–71.

74. Власов С.Б. Лечение виталом при травматической болезни / С.Б. Власов // Ветеринария. – 2009. – № 10. – С. 49–52.

75. Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости / Н.М. Волков // Практическая онкология. – 2011. – № 12 (3). – С. 97–102.

76. Волотовский А.И. Регенерация костной ткани в норме и при патологии: метод. рекомендации / А.И. Волотовский, Е.Р. Макаревич, В.Э. Чирак. – Минск: БГМУ, 2010. – 24 с.

77. Волошин В.М. Особливості побудови, росту та формоутворення кісток скелета під впливом на організм тютюнового диму в різні вікові періоди (анатомо-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.М. Волошин. – Харків, 2002. – 16 с.

78. Волошина Н.А. Наночастицы серебра в борьбе с инвазионными болезнями животных / Н.А. Волошина // Международная научн.-практ. конф. молодых исследователей «Наука и молодежь: новые идеи и решения» (14–16 мая 2008 г.). – Волгоградская сельскохозяйственная академия, 2008. – С. 233–237.

79. Волошина Н.А. Овоцидная эффективность наночастиц серебра / Н.А. Волошина // VI Международная научн.-практ. конф. «Паразитарные

болезни человека, животных и растений (25–26 сентября 2008 г.). – Витебск, Государственный медицинский университет, 2008. – С. 167–171.

80. Перспективи застосування колоїдів наночасток металів у ветеринарній медицині / Н.О. Волошина, О.Ф. Петренко, В.Г. Каплуненко [та ін.] // Вет. медицина України. – 2008. – № 9. – С. 32–34.

81. Волошина Н.О. Дослідження дії наноматеріалу «Шумерське срібло» на збудників аскарозу свиней / Н.О. Волошина, Т.В. Сиченко, А.В. Горголь // Вет. біотехнологія. – 2008. – Бюл. № 13 (2). – С. 67–70.

82. Волошина Н.О. Використання нанометалів в санітарії / Н.О. Волошина // В кн.: Здобутки нанотехнології в лікуванні та профілактиці хвороб тварин. Нановетеринарія (впровадження інноваційних технологій); за ред. В.Б. Борисевича. – К.: ДІА, 2008. – С. 141–146.

83. Волошина Н.О. Використання нанорозчинів металів в паразитології / Н.О. Волошина // В кн.: Нанотехнологія у ветеринарній медицині; за ред. В.Б. Борисевича, В.Г.Каплуненка. – К.: Ліра, 2009. – С. 194–221.

84. Воронович И.Р. Заживление переломов костей: экспериментальное и клиническое исследование / И.Р. Воронович, И.В. Ролевич, А.А. Губко. – Минск: Наука и техника, 1994. – 212 с.

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

86. Гаврилін П.М. Особливості структурно-функціональних змін в кістковій системі телят протягом перших 30 діб життя / П.М. Гаврилін // Наук. вісн. Нац. аграрн. ун-ту. – Київ, 1999. – Вип. 16. – С. 30–33.

87. Гайдей О.С. Стрес: наукові дослідження / О.С. Гайдей. – К.: ТОВ «Інпрес», 2012. – 106 с.

88. Галактионов В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: Из-во Моск. ун-т., 1998. – 480 с.

89. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

90. Герасимов А.М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии: монография / А.М. Герасимов, Л.Н. Фунцева. – М.: Медицина, 1986. – 235 с.

91. Количественное определение иммуноглобулинов / [Г.П. Герман, Е.В. Чернохвостова, К.И. Калинина, К.И. Люксембург] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1972. – № 2. – С. 15–17.

92. Германович Н.Ю. Функциональное состояние антиоксидантной системы и перекисное окисление липидов в крови здоровых телят и при диарее: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия», 03.00.13 «Физиология человека и животных» / Н.Ю. Германович. – Витебск, 2000. – 21 с.

93. Опыт клинического применения нового препарата «Аргодерм» (гель), содержащего наночастицы серебра, в комплексном лечении при некоторых кожных заболеваниях и уретритах / Б.Т. Глухенький, В.И. Степаненко, Т.С. Коновалова [и др.] // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2011. – Вып. 41. – № 2. – С. 98–101.

94. Использование остеогенона в лечении больных с нарушениями репаративного остеогенеза после переломов костей / Н.К. Голобородько, В.А. Пронин, Ю.П. Литвин [и др.] // Вестник травматологии и протезирования. – 2001. – № 4. – С. 34–38.

95. Головач І.Ю. Поширеність остеопорозу та частота переломів кісток у пацієнтів із ревматоїдним артритом і при тривалій глюкокортикоїдній терапії / І.Ю. Головач // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2002. – № 1. – С. 55–59.

96. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология / Н.Я. Головенко. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.

97. Головенко М.Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні / М.Я. Головенко // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 4–25.

98. Головин Ю.И. Введение в нанотехнику / Ю.И. Головин. – М.: Машиностроение, 2007. – 496 с

99. Горальський Л.П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л.П. Горальський, В.Т. Хомич, О.І. Кононський. – Житомир: «Полісся», 2015. – 286 с.

100. Городниченко А.И. Лечение оскольчатых переломов костей голени стержневыми и спицестержневыми аппаратами / А.И. Городниченко, О.Н. Усков // Вестник ортопедии и травматологии им. Н.Н. Приорова. – 2000. – № 4. – С. 8–12.

101. Грачев И.Р. Комплексная оптимизация остеорепарации при лечении переломов длинных костей конечности (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / И.Р. Грачев. – СПб., 1992. – 16 с.

102. Григоровский В.В. Особенности гематогенного остеомиелита длинных костей в период роста (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / В.В. Григоровский. – Харьков, 1982 – 19 с.

103. Григоровский В.В. Биохимические показатели метаболизма межклеточного вещества соединительной ткани, коррелирующие с морфометрическими признаками поражения длинной кости при открытом асептическом переломе / В.В. Григоровский // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, № 1. – С. 67–72.

104. Григорьев М.Г. Использование наночастиц серебра против социально значимых заболеваний / М.Г. Григорьев, Л.Н. Бабич // Молодой ученый. – 2015. – № 9. – С. 396–401.

105. Пластика обширных дефектів довгих кісток васкуляризованим малогомілковим трансплантатом / И.Г. Гришин, В.Г. Голубев, М.М. Крошкин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2001. – № 2. – С. 61–65.

106. Гришо О.П. Разработка и исследование составов лекарственных препаратов на основе гидроксиапатита: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» / О.П. Гришо. – М., 1994. – 20 с.

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

108. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А.И. Гусев. – [2-е изд., испр.]. – М.: Физматлит, 2009. – 416 с.

109. Давыдов С.О. Коррекция репаративной регенерации костной ткани: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / С.О. Давыдов. – Иркутск, 1990. – 24 с.

110. Дарьин Н.И. Наночастицы. Растворы наночастиц металлов [Электронный ресурс] / Н.И. Дарьин // Режим доступа: <http://www.nanomet.ru/>.

111. Дерхо М.А. Состояние минерального обмена при лечении переломов методом чрескостного остеосинтеза / М.А. Дерхо, С.Ю. Концевая // Ветеринария. – 2001. – № 11. – С. 56–57.

112. Дерхо М.А. Регенерация костной ткани, управляемая методом чрескостного остеосинтеза / М.А. Дерхо, С.Ю. Концевая // Ветеринария. – 2004. – № 4. – С. 53–55.

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

114. Дорошук В.О. Наноаквахелати Ag, Cu, Zn при лікуванні запальних процесів кон'юнктиви і рогівки бактеріальної етіології / В.О. Дорошук // В кн.: Здобутки нанотехнології в лікуванні та профілактиці хвороб тварин; за ред. В.Б. Борисевича. – К.: Діа, 2009. – С. 71–90.

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

116. Дубров Я.Г. Некоторые особенности остеосинтеза / Я.Г. Дубров // Ортопедия и травматология. – 1985. – № 10. – С. 64–65.

117. Еманов А.А. Применение чрескостного остеосинтеза при лечении последствий травматических повреждений костей предплечья у собак карликовых пород / А.А. Еманов, Н.В. Петровская, С.А. Степанов // РВЖ. МДЖ. – 2009. – № 2. – С. 10–12.

118. Ермоленко В.М. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена / В.М. Ермоленко // В кн.: Нефрология: Руководство для врачей; под ред. И.Е. Тареева. – 1995. – Т. 1. – С. 106–125.

119. Ерофеев С.А. Чрескостный остеосинтез при переломах дистального отдела предплечья у собак / С.А. Ерофеев, Н.В. Петровская, А.А. Еманов // Материалы двенадцатого международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2004. – С. 112–113.

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

121. Эванс Д.К. Осознание риска инфицирования послеоперационной хирургической раны / Д.К. Эванс, Д.Л. Микинс // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 1999. – № 3. – С. 76–82.

122. Жилкин Б.А. Структурная организация минерального компонента пластинчатой кости и процесс его формирования / Б.А. Жилкин // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 6. – С. 590–598.

123. Патологічна фізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, О.В. Атаман [та ін.]. – К.: Вища школа, 1995. – 615 с.

124. Патофізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко [та ін.]; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Биця. – К.: Медицина, 2008. – 704 с.

125. Зайчик А.Ш. Основы патохимии: учебник для медицинских вузов / А.Ш. Зайчик, А.П. Чурилов. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 688 с.

126. Современные взгляды на гестационные микроэлементозы / В.И. Запорожан, А.И. Гоженко, В.П. Мищенко [и др.] // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 1. – С. 6–11.

127. Нанорозмірне срібло для випоювання птиці / Д.А. Засекін, В.В. Соломон, М.Д. Кучерук [та ін.] // Здоров'я тварин і ліки. – 2008. – № 12. – С. 22–23.

128. Зозуляк В.І. Біологічна роль та добовий баланс мікроелементів (міді, заліза, хрому, марганцю, цинку, літію, кадмію в організмі здорових людей та хворих на деструктивний туберкульоз легень / В.І. Зозуляк // Український пульмонологічний журнал. – 1994. – № 1. – С. 40–42.

129. Зоря В.П. Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии / В.П. Зоря // Вестник ортопедии и травматологии им. Н.Н. Приорова. – 2001. – № 4. – С. 41–46.

130. Илизаров Г.А. Влияние дозированного растяжения на структуру фасций голени / Г.А. Илизаров, А.М. Чиркова, Г.В. Дьячкова // Проблемы чрескостного distractionного остеосинтеза в ортопедии и травматологии:

Закономерности регенерации и роста тканей под влиянием напряжения растяжения: сб. науч. трудов. – Курган, 1982. – Вып. 8. – С. 79–84.

131. Казарезов М.В. Ортопедия и восстановительная хирургия: руководство по ортопедии / М.В. Казарезов, В.М. Прохоренко, А.М. Королева. – Новосибирск: НПО «БРИЗ», 2008. – 288 с.

132. Каплан А.В. Повреждения костей и суставов / А.В. Каплан. – М.: Медицина, 1979. – 568 с.

133. Каплуненко В.Г. Получение новых биогенных и биоцидных наноматериалов с помощью эрозивно-взрывного диспергирования металлов / В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов, Д.В. Поляков // Сб. трудов по материалам научно-практических конференций с международным участием «Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины» (СибУПК, 11–12 октября 2007 г.). – Новосибирск, 2007. – С. 134–137.

134. Каплуненко В.Г. Функциональные наноматериалы для биологии и медицины / В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов // Тезисы докладов Третьей Всероссийской конф. по наноматериалам «Нано – 2009». – Екатеринбург, 2009. – С. 758–760.

135. Ветеринарна клінічна біохімія / М.І. Карташов, О.П. Тимошенко, Д.В. Кібкало [та ін.]; за ред. М.І. Карташова, О.П. Тимошенко. – Харків: Еспада, 2010. – 391 с.

136. Касавина Б.С. Жизнь костной ткани / Б.С. Касавина, В.П. Торбенко. – М.: Наука, 1979. – 174 с.

137. Київська Г.В. Методи та принципи фізичної стимуляції репаративної регенерації при переломах кісток / Г.В. Київська // Проблеми зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. – Х.: РВВ ХДЗВА. – 2004. – Вип. 12. – Ч. 3. – С. 86–89.

138. Київська Г.В. Досвід лікування застарілих переломів кісток у собак і котів із застосуванням низькоінтенсивного інфрачервоного імпульсного лазерного опромінення / Г.В. Київська, С.М. Ткаченко // Наук.

вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – 2005. – Т. 17. – № 1. – Ч. 2. – С. 30–32.

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

140. Киричек С.И. Травматология и ортопедия / С.И. Киричек. – Минск: БГМУ, 2002. – 131 с.

141. Киричок О.М. Вікові зміни кісток скелета при адаптації організму до загального зневоднення та в періоди реадаптації: дис. ... кандидата мед. наук: 14.03.01 / О.М. Киричок. – Тернопіль, 2003. – 156 с.

142. Кисель В.П. Микродеформации молекулярных и клеточных структур – ключевой механизм стресса и адаптации: роль наночастиц в этих процессах / В.П. Кисель, К.А. Трескунов // Наночастицы в природе. Нанотехнологии в приложении к биологическим системам: материалы 2-го Российского научн.-метод. семинара (21 сентября 2004 г.). – М., 2005. – С. 47–69.

143. Клаус Дж. Лимфоциты. Методы / Дж. Клаус. – М.: Мир, 1990. – 395 с.

144. Ковешников В.Г. Скелетные ткани (Textus skeletales): хрящевая ткань, костная ткань. Скелетная костная ткань. Костная ткань зубов / В.Г. Ковешников, М.Х. Абакаров, В.И. Лузин. – Луганск : Изд-во Луган. мед. ун-та, 2000. – 154 с.

145. Козлов Н.А. Стимуляция остеорепарации у собак / Н.А. Козлов // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 54–57.

146. Козлов Н.А. Эффективность костных препаратов при переломах костей / Н.А. Козлов // Ветеринария. – 2000. – № 9. – С. 51–53.

147. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 365 с.

148. Колкер И.И. Микробиология ран / И.И. Колкер, С.М. Вишневская, Т.Д. Зиновьева // В кн.: Раны и раневая инфекция; под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – С. 149–168.
149. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики / И.П. Кондрахин, А.В. Архипов, В.И. Левченко [и др.]; под ред. проф. И.П. Кондрахина. – М.: Колос, 2004. – 520 с.
150. Кондрашова М.Н. Терапевтическое действие янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова. – Пущино: Наука, 1986. – 234 с.
151. Кононский А.И. Гистохимия: учебное пособие для вузов / А.И. Кононский. – К.: Вища школа, 1976. – 278 с.
152. Конорев В.А. Маркеры костного метаболизма в мониторинге больных раком предстательной железы на фоне максимальной андрогенной блокады: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.40 «Урология» / В.А. Конорев. – Москва, 2008. – 23 с.
153. Концевая С.Ю. Оценка способов лечения переломов трубчатых костей у собак / С.Ю. Концевая, М.А. Дерхо // Ветеринария. – 2001. – № 10. – С. 51–52.
154. Изучение обеспеченности цинком, медью и селеном московских детей дошкольного возраста / И.Я. Конь, И.В. Копытко, В.П. Алешко-Ожевский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 1. – С. 51–54.
155. Корж Н.А. Справочник травматолога / Н.А. Корж, В.А. Радченко. – К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2009. – 504 с.
156. Корнев М.А. Эталонная линейная денситометрия как метод прижизненного определения минеральной насыщенности костной ткани / М.А. Корнев // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1977. – Вып. 6. – С. 58–62.
157. Патент України на корисну модель № 28910. Наноматеріал з біоцидними властивостями «Шумерське срібло» / М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко // МПК (2006) C02F 1/50, B22F 9/16; заявл. 27.08.2007; опубл. 25.12.2007, Бюл. № 21.

158. Патент України на корисну модель №28943. Спосіб керування ефектом самоконцентрації енергії в локальних мікрооб'ємах провідника, який, перебуваючи в пружному середовищі, що кавітує, знаходиться в електричному ланцюзі з розрядним проміжком / М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко // МПК В22F 9/14 (2007.01); заявл. 27.08.2007; опубл. 25.12.2007, Бюл. № 21.

159. Патент України на корисну модель №29280. Аквахелат нанометалу / М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко // МПК (2006) С07F 19/00, С12N 1/20; заявл. 27.08.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1.

160. Патент України на корисну модель №29450. Спосіб отримання колоїдних металевих наночастинок «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання колоїдних металевих наночастинок» / М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко // МПК (2006) В01 J13/00; заявл. 03.10.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1.

161. Патент України на корисну модель №29854. Висококоординаційний аніоноподібний аквананокомплекс // М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко / МПК (2006) С12N 1/20, А61L 2/16, В01J 13/00; заявл. 25.10.2007; опубл. 25.01.2008, Бюл. №2.

162. Патент України на корисну модель №35580. Гідратована і карботована наночастинка // М.В. Косінов, В.Г. Каплуненко / МПК (2006) В01J 13/00, В32В 5/00; заявл. 29.04.2008; опубл. 25.09.2008, Бюл. № 18.

163. Костенко Т.С. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии / Т.С. Костенко, Е.И. Скаршевская, С.С. Гительсон. – М.: Агропромиздат, 1989. – 347 с.

164. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега [та ін.]; за ред. І.Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.

165. Криштофорова Б.В. Морфо-функциональные особенности костной системы телят неонатального периода / Б.В. Криштофорова,

П.Н. Гаврилин // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 1998. – Вип. 6, ч. 1. – С. 158–161.

166. Кузьменко П.Н. Современные методы остеосинтеза и перспективы их внедрения в практику / П.Н. Кузьменко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1987. – № 4. – С. 47–49.

167. Кукушкин Ю.Н. Химия координационных соединений / Ю.Н. Кукушкин. – М.: Высшая школа. – 1985. – 455 с.

168. Купкенов Д.Э. Применение стержневых аппаратов при диафизарных переломах костей голени / Д.Э. Купкенов // Травматология и ортопедия России. – 2010. – № 2 (56). – С. 39–44.

169. Кутя С.А. Особливості росту, будови та формоутворення кісток скелета при впливі на організм барбітуратів в різні вікові періоди (анатомо-експериментальне дослідження): дис. ... кандидата мед. наук: 14.03.01 / С.А. Кутя. – Харків, 2002. – 160 с.

170. Кучинский М.П. Биоэлементы и сохранение здоровья и продуктивности животных / М.П. Кучинский. – Минск, 2006. – 264 с.

171. Лечение нагноений в травматологии / Т.В. Лаврикова, А.А. Ангельский, Т.Ю. Абрамова [и др.] // Применение препаратов серебра в медицине: сб. трудов по материалам научн.-практ. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине»; под ред. Е.М. Блажитко. – Новосибирск: Из-во ЗАО «Вектор-Бест», 2004. – С. 108–111.

172. Лебедев А.А. К вопросу о стабильном остеосинтезе / А.А. Лебедев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – № 8. – С. 65–66.

173. Левицкий А.П. Остеотропные свойства цинка / А.П. Левицкий // Вісник стоматології (Одеса). – 2002. – № 1. – С. 42–46.

174. Ветеринарна клінічна біохімія / В.І. Левченко, В.В. Влізло, І.П. Кондрахін [та ін.]; за ред. В.І. Левченка, В.Л. Галяса. – Біла Церква: Білоцерківський державний аграрний університет, 2002. – 399 с.

175. Левченко В.І. Клінічна діагностика внутрішніх хвороб тварин / В.І. Левченко. – Біла Церква, 2004. – 608 с.
176. Методи лабораторної клінічної діагностики хвороб тварин / В.І. Левченко, В.І. Головаха, І.П. Кондрахін [та ін.]. – Київ: Аграрна освіта, 2010. – 437с.
177. Лысенко Р.С. Исследование цинка в гранулоцитах крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях бактериальной и вирусной природы / Р.С. Лысенко, В.А. Ещенко, В.Д. Бовт // Врачебное дело. – 1997. – № 5. – С. 84–85.
178. Лилли Р. Патологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
179. Липин В.А. Ветеринарная рентгенология / В.А. Липин, М.Т. Терёхина, А.Л. Хохлов. – М.: Колос, 1966. – 248 с.
180. Литвин Ю.П. Исследование репаративного остеогенеза после «направленного» перелома в эксперименте / Ю.П. Литвин, Л.А. Палиенко, А.Г. Кушниренко // Ортопедия и травматология. – 2002. – № 4. – С. 72–74.
181. Литвинов И.И. Внутрикостный остеосинтез опорных закрытых диафизарных переломов большеберцовой кости / И.И. Литвинов // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 4. – С. 20–23.
182. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник / П.Ф. Литвицкий. – М.: Практическая медицина, 2015. – 776 с.
183. Лузін В.І. Особливості росту, будови, формоутворення і регенерації кісток скелету під впливом неіонізуючого електромагнітного випромінення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.І. Лузін. – Харків, 2001. – 36 с.
184. Лукьяновский В.А. Болезни костной системы животных / В.А. Лукьяновский, А.Д. Белов, И.М. Беляков. – М.: Колос, 1984. – 254 с.
185. Лукьяновский В.А. Биохимический метод определения изменений костной ткани после перелома / В.А. Лукьяновский // Ветеринария. – 2001. – № 8. – С. 48–91.

186. Ляшев Ю.Д. Влияние опиоидных пептидов на репаративную регенерацию костной ткани / Ю.Д. Ляшев // Архив патологии. – 2002. – Т. 64. – № 1. – С. 6–8.

187. Магомедов С. Особенности биохимических изменений в метаболизме костной ткани у больных сколиотической болезнью / С. Магомедов // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – № 3. – С. 67–70.

188. Фізіологія тварин: підручник / А.Й. Мазуркевич, В.І. Карповський, М.Д. Камбур [та ін.]. – Вінниця: Нова Книга, 2008. – 424 с.

189. Патологія тварин: підручник / А.Й. Мазуркевич, В.Л. Тарасевич, В.Б. Данілов [та ін.]. – К.: Агроосвіта, 2013. – 414 с.

190. Маланчук В.А. Непосредственная дентальная имплантация / В.А. Маланчук, Э.А. Маммадов. – К.: Медицина, 2008. – 157 с.

191. Марунчин А. Закрытые переломы обеих костей предплечья: накостный остеосинтез и результаты лечения / А. Марунчин, И. Васильковская, А. Толстоухов // VII Міжнародна наук.-практ. конф. «Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин». – К., 2002. – С. 33–35.

192. Мацинович А.А. Антиокислительная активность крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов в крови у крупного рогатого скота / А.А. Мацинович // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 44. – С. 89–92.

193. Мезин А. Применение биокомпозитного наноструктурированного материала «Коллапан» как дополнительный фактор для ускорения остеогенеза при замещении диафизарных дефектов методом Мезина / А. Мезин // Современная ветеринарная медицина. – 2012. – № 5. – С. 12–14.

194. Мониторинг возбудителей гнойно – септических заболеваний в стационаре скорой медицинской помощи / Д.Д. Меньшиков, Р.Ф. Астафьев, Б.Д. Курилин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 1. – С. 10–13.

195. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.

196. Мякоткіна Г.В. Особливості будови, росту та формоутворення кісток скелету під впливом дії парів формальдегіду (анатомо-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / Г.В. Мякоткіна. – Сімферополь, 2000. – 16 с.

197. Миронов С.П. Создание разновидностей деминерализованных костных трансплантатов по технологии ЦИТО / С.П. Миронов, А.И. Снетков, М.В. Лекишвили // Биомедицинские технологии: сб. науч. тр. НИЦ БМТ. – М., 2000. – Вып. 14. – С. 33–38.

198. Влияние условий постановки реакции иммунодиффузии с вирусным антигеном на ее результаты / [В.А. Мищенко, Ж.А. Шажко, А.И. Собко, Л.Н. Соколов] // Лабораторное дело. – 1979. – № 12. – С. 719.

199. Мищенко С.Н. Особенности лечения собак с переломами головки и шейки лучевой кости / С.Н. Мищенко // Ветеринарная патология. – 2006. – № 2. – С. 70–71.

200. Мищенко С.Н. Особенности лечения собак с переломами проксимального конца локтевой кости / С.Н. Мищенко // Ветеринарная патология. – 2006. – № 2. – С. 72–73.

201. Опыт лечения переломов трубчатых костей у животных / [В.А. Молоканов, С.Ю. Концевая, Н.П. Щербаков, А.Н. Безин] // Актуальные проблемы ветеринарии, животноводства и подготовки кадров на Южном Урале: матер. межвуз. научн.-метод. конференции УГИВМ. – Челябинск, 1995. – С. 41–43.

202. Набоков А.Ю. Современный остеосинтез / А.Ю. Набоков. – М.: МИА, 2007. – 40 с.

203. Насонов Е.Л. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикостероидов / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 8 (90). – С. 364–370.

204. Фізіологія сільськогосподарських тварин / [В.В. Науменко, А.С. Дячинський, В.Ю. Демченко, І.Д. Дерев'янка]. – К.: Центр учбової літератури, 2009. – 568 с.

205. Нетюхайло Л.Г. Метаболізм кісткової тканини в нормі та при патології / Л.Г. Нетюхайло, Л.К. Іщейкіна // Молодий вчений. – 2014. – № 6 (09). – С.152–157.

206. Никберг И. Помогут ли нанотехнологии победить сахарный диабет? ДиаПрогноз / И. Никберг // Ліки України. – 2010. – Т. 146. – № 10. – С. 60–62.

207. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.В. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. — 1991. – № 10. – С. 13–18.

208. Новак В.П. Цитологія, гістологія, ембріологія: підручник / В.П. Новак, М.В. Пилипенко, Ю.П. Бичков. – К.: Віра-Р, 2001. – 288 с.

209. Оганесов О.В. Модифицированный аппарат для репозиции и фиксации костных отломков / О.В. Оганесов // Вестник ортопедии и травматологии им. Приорова. – 2001. – № 2. – С. 36–39.

210. Оганов В.С. Костная система, невесомость и остеопороз / В.С. Оганов. – М.: Слово, 2003. – 260 с.

211. Олегов Г.В. Исследование состояния серебра в серебросодержащих антибактериальных препаратах / Г.В. Олегов, В.А. Бурмистров, П.П. Родионов // Применение препаратов серебра в медицине: сб. трудов по материалам научн.-практ. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине»; под ред. Е.М. Блажитко. – Новосибирск: Из-во ЗАО «Вектор-Бест», 2004. – С. 58–63.

212. Олекса А.П. Травматологія: підручник для лікарів травматологів-ортопедів та хірургів / А.П. Олекса. – Львів: Вид. фірма «Афіша», 1996. – 408 с.

213. Олекса А.П. Ортопедія: підручник / А.П. Олекса. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 526 с.

214. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омеляненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

215. Влияние фетальной костной ткани на репаративную регенерацию кости (экспериментальное исследование) / Н.П. Омеляненко, О.А. Малахов, И.Н. Карпов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 2002. – № 1. – С. 35–40.

216. Онищенко Г.Г. Правовые и теоретические предпосылки применения нанотехнологии и наноматериалов в диагностике, профилактике и лечении особо опасных инфекционных болезней / Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырев, Д.В. Уткин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 6. – С. 93–97.

217. Оноприенко Г.Ф. Васкуляризация костей при переломах и дефектах / Г.Ф. Оноприенко. – М.: Медицина, 1993. – 224 с.

218. Орібко І.Б. Біологічна роль міді в окисно-відновних процесах в організмі людини / І.Б. Орібко // Новини стоматології. – 2000. – № 2. – С. 61–62.

219. Орленко В.Л. Стан кістково-суглобової системи у хворих на цукровий діабет: дис. ... кандидата мед. наук: 14.01.14 / В.Л. Орленко. – К., 2001. – 167 с.

220. Осипов А.Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А.Н. Осипов, О.А. Азизова, Ю.А. Владимиров // Успехи биол. химии. – М., 1990. – Т. 31. – С. 180–189.

221. Охотский В.П. Ошибки и осложнения при интрамедуллярном остеосинтезе металлическими штифтами / В.П. Охотский, А.Г. Сувалян // Ортопедия, травматология. – 1997. – № 5. – С. 44–47.

222. Павлов Г.В. Биологическая активность ультрадисперсного железа на различных биологических моделях в норме и при экспериментальной патологии: автореф. дис. на соискание учёной степени докт. биол. наук: спец.

16.00.03 «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с митотоксикологией и иммунология» / Г.В. Павлов. – М., 2000. – 34 с.

223. Павлов Г.В. Проявление биологической активности нанопорошка железа- α на разных биологических объектах в норме и патологии / Г.В. Павлов // Ветеринарная медицина (Москва). – 2007. – № 3. – С. 6–7.

224. Хрящ / В.Н. Павлова, Т.Н. Копьева, Л.И. Слуцкий [и др.]. – М.: Медицина, 1988. – 320 с.

225. Павловский О.М. Минеральная насыщенность скелета как антропологический признак: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. биол. наук: спец. 14.03.01 «Нормальная анатомия» / О.М. Павловский. – М., 1967. – 17 с.

226. Пальцев С.С. Влияние магнитно-инфракрасно-лазерного излучения на костную регенерацию при остеосинтезе / С.С. Пальцев, В.А. Черванев // Ветеринарная патология. – 2007. – № 3 (22). – С. 111–114.

227. Панарин Е.Ф. Опыт клинического использования повиаргола в травматологии, гнойной хирургии, ожоговой терапии: справочное пособие для врачей // Е.Ф. Панарин, Е.М. Блажитко. – Новосибирск–С.-Петербург–Москва–Саратов, 1998. – 211 с.

228. Панасенкова Н.Ю. Иммунологическая реактивность организма и метаболизм коллагена при спаечной болезни брюшины у детей: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / Н.Ю. Панасенкова. – Новосибирск, 2002. – 19 с.

229. Загальна ветеринарна хірургія / І.С. Панько, В.М. Власенко, В.Й. Іздепський [та ін.]; за ред. І.С. Панька. – Біла Церква, 1998. – 264 с.

230. Загальна ветеринарна хірургія / І.С. Панько, В.М. Власенко, М.В. Рубленко [та ін.]; за ред. І.С.Панька. – Біла Церква, 2008. – 328 с.

231. Певень Т.В. Влияние физических методов стимуляции на остеорепарацию при чрескостном остеосинтезе костей голени у собак: дис. ... кандидата. вет. наук: 16.00.05 / Т.В. Певень. – Омск, 2005. – 175 с.

232. Петренко О.О. Застосування елементів нанотехнології у лікуванні кератитів / О.О. Петренко // Вет. медицина України. – 2008. – № 4. – С. 34–35.

233. Петренко О.Ф. Характер переломів трубчастих кісток кінцівок у домашніх тварин / О.Ф. Петренко // Мат. наук.-практ. конф. “Неінфекційна патологія тварин” (Біла Церква 7–8 червня 1995 р.). – Біла Церква, 1995. – Ч. 2. – С. 172–174.

234. Петренко О.Ф. Морфологія кісткового мозоля при загоюванні закритих переломів трубчастих кісток / О.Ф. Петренко, Г.М. Калиновський // Вет. медицина України. – 1998. – № 2. – С. 35–36.

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

236. Петренко О.Ф. До питання методики оперативного лікування переломів кісток у тварин / О.Ф. Петренко // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 1999. – Вип. 9. – С. 124–129.

237. Петренко О.Ф. До питання характеру та класифікації переломів кісток у собак та кішок у м. Києві / О.Ф. Петренко, В.П. Сухонос, А.В. Корж // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2000. – Вип. 13, ч. 1. – С. 70–75.

238. Петренко О.Ф. Інтрамедулярний остеосинтез трубчастих і пластинчастих кісток опорно-рухового апарату у кішок і собак / О.Ф. Петренко // Вет. медицина України. – 2000. – № 3. – С. 40–41.

239. Петренко О.Ф. Екстракортикальний остеосинтез у дрібних тварин / О.Ф. Петренко // Вет. медицина України. – 2000. – № 4. – С. 34–35.

240. Петренко О.Ф. Консервативне і оперативне лікування кісток гомілки у дрібних свійських тварин / О.Ф. Петренко // Вет. медицина України. – 2000. – № 6. – С. 34–35.

241. Петренко О.Ф. Характер перелому кісток опорно-рухового апарату та стимуляція репаративних процесів при проведенні остеосинтезу у

свійських тварин / О.Ф. Петренко, В.П. Сухонос, А.О. Макарін // Вет. медицина України. – 2001. – № 7. – С. 40–41.

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

243. Петренко О.Ф. Переломи кісток та раціональні методи їх зрощення: методичні рекомендації / О.Ф. Петренко. – К.: Науковий світ, 2001. – 46 с.

244. Петренко О.Ф. Особливості переломів кісток кінцівок у домашніх тварин / О.Ф. Петренко // Вет. медицина України. – 2002. – № 5. – С. 16–17.

245. Петренко О.Ф. Раціональні методи остеосинтезу та стимуляція репаративного остеогенезу у тварин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / О.Ф. Петренко. – Біла Церква, 2002. – 33 с.

246. Петренко О.Ф. Раціональні методи остеосинтезу та стимуляція репаративного остеогенезу у тварин: дис. ... доктора вет. наук: 16.00.05 / О.Ф. Петренко. – Київ, 2002. – 288 с.

247. Скубко О.Р. Топографоанатомическое обоснование оперативных доступов к костям голени при экспериментальных резекциях / О.Р. Скубко, Р.А. Петренко, Д.Е. Батушенко // Достижения эволюционной, возрастной и экологической морфологии в практике медицины и ветеринарии: мат. междунар. науч.-практ. конф. морфологов. – Омск, 2001. – С. 269–270.

248. Петров С.В. Общая хирургия: учебник для вузов / С.В. Петров. – [4-е изд.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.

249. Пиголкин Ю.И. Возрастная динамика костной ткани и ее значение в судебно-медицинской практике установления возраста / Ю.И. Пиголкин // Вестн. рос. акад. мед. наук. – 2003. – № 6. – С. 26–33.

250. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Издательство иностранной литературы, 1962. – 964 с.

251. Общая ветеринарная хірургія / М.В. Плахотин, А.Д. Белов, А.В. Есютин [и др.]; под ред. М. В. Плахотина. – [изд. 2-е, перераб. и доп.]. – М.: Колос, 1981. – 415 с.

252. Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування / В.В. Поворознюк // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1998. – № 1. – С. 98–112.

253. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта: монография / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – К.: Б.И., 2003. – 446 с.

254. Полатайко О. Ветеринарная анестезия: практическое пособие / О. Полатайко. – К.: ВД «Перископ», 2009. – 408 с.

255. Полевщиков А.В. Способ определения концентрации секреторного иммуноглобулина класса А / А.В. Полевщиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 3. – С. 38–39.

256. Поліщук А.А. Сучасні кормові добавки в годівлі тварин та птиці / А.А. Поліщук, Т.П. Булавкіна // Вісник Полтав. держ. аграрн. акад. – 2010. – № 2. – С. 63–66.

257. Полли М. Тейлор, Джон Э.Ф. Хаустон. Травматология собак и кошек / М. Тейлор Полли, Э.Ф. Хаустон Джон. – М.: Аквариум, 2000. – 224 с.

258. Поляков В.А. Избранные лекции по травматологии / В.А. Поляков. – М.: Медицина, 1980. – 272 с.

259. Попова И.Ю. Патогенетическое применение некоторых микроэлементов при лечении анемии / Ю.И. Попов, Д.Н. Лазарева, Ф.С. Зарудий // Эспериментальная и клиническа фармакология. – 1996. – Т. 59. – № 3. – С. 72–77.

260. Послов Г.А. Осложнения после интрамедулярного остеосинтеза / Г.А. Послов // Ветеринария. – 2001. – № 11. – С. 58–60.

261. Потапов В.В. Действие наночастиц серебра на клетки дрожжей и кишечной палочки (*E. coli*) / В.В. Потапов, В.В. Земсков // Наночастицы в

природе. Нанотехнологии и их создание в приложении к биологическим системам: материалы 1-го Российского научн.-метод. семинара (4 июня 2003 г.). – М., 2003. – С. 53–61.

262. Проскурякова Т.В. Оценка влияния сульфата цинка на показатели первичного иммунного ответа / Т.В. Проскурякова, В.М. Гуртовенко, Е.П. Горшкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – № 2. – С. 47–49.

263. Пустовіт Р.В. Моніторинг хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин ДЛВМ у Київському районі м. Одеси за 2003–2005 роки / Р.В. Пустовіт, Ю.М. Данилейко, М.В. Рубленко // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2006. – Вип. 36. – С. 132–137.

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

265. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток: дис. ... кандидата вет. наук: 16.00.05 / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. – 167 с.

266. Работнова И.Л. Об изучении физиологического состояния исследуемых микроорганизмов / И.Л. Работнова // Микробиология. – 1980. – № 4. – С. 5–8.

267. Ракушев А.В. Интрамедуллярный остеосинтез большеберцовой кости у собак / А.В. Ракушев, Н.Ф. Плешаков // Ветеринария. – 2003. – № 3. – С. 55–57.

268. Рапопорт С.М. Медицинская биохимия / С.М. Рапопорт; под ред. И.Б. Фридлянда. – М.: Медицина, 1966. – 892 с.

269. Растопчина О.В. Лекарственные препараты на основе костного матрикса для стимуляции остеогенеза: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / О.В. Растопчина. – М., 1991. – 19 с.

270. Ратнер М. Нанотехнология: простое объяснение очередной гениальной идеи / М. Ратнер, Д. Ратнер. – Москва–Санкт-Петербург–Киев, 2004. – 127 с.

271. Рашидова С.Ш. Создание наночастиц и наноструктур в системах на основе природных биополимеров и их применение в биотехнологии, медицине и сельском хозяйстве / С.Ш. Рашидова, И.Н. Рубан, Н.П. Воропаева // Наночастицы в природе. Нанотехнологии в приложении к биологическим системам: материалы 2-го Российского научн.-метод. семинара (21 сентября 2004 г.). – М., 2005. – С. 9–17.

272. Ревина А.А. Наночастицы в природе и их место в различных биосистемах / А.А. Ревина // Наночастицы в природе. Нанотехнологии и их создание в приложении к биологическим системам: материалы 1-го Российского научн.-метод. семинара (4 июня 2003 г.). – М., 2003. – С. 68–70.

273. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов / С.А. Рейнберг. – М.–Л.: Медгиз, 1955. – 347 с.

274. Рыбакова И.И. Микрофотометрия в оценке изменений скелета при миеломной болезни / И.И. Рыбакова, Н.Б. Рассохин, М.Ф. Галиакберов // Вестник рентгенологии. – 1969. – Вып. 3. – С. 17–21.

275. Опыт комплексной профилактики осложнений, связанных с остеопорозом, при лечении ортопедо-травматологических больных / В.А. Родичкин, В.В. Иаченко, С.Д. Саранча [и др.] // Український мед. альманах. – 2002. – № 2. – С. 180–181.

276. Розен В.Б. Основы эндокринологии / В.Б. Розен. – М.: Изд. МГУ, 1994. – 384 с.

277. Рубленик І.М. Пристрій для хірургічного лікування діафізарних переломів трубчастих кісток / І.М. Рубленик, Г.М. Халтурник // Клінічна анатомія і оперативна хірургія. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 53–54.

278. Мікрофлора ексудату при гнійних ранах у собак / М.В. Рубленко, В.В. Ханєєв, В.В. Рухляда [та ін.] // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2005. – Вип. 31. – С. 85–99.

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

280. Рубленко М.В. Маркери метаболізму сполучної тканини за переломів трубчастих кісток у собак / М.В. Рубленко, О.В. Єрошенко // Ветеринарна медицина: Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2012. – Вип. 96. – С. 321–324.

281. Рубленко М.В. Фармакологічна корекція репаративного остеогенезу в собак / М. В. Рубленко, В. М. Власенко, О. В. Єрошенко // Науковий вісник ветеринарної медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 197–201.

282. Рубленко М.В. Морфо-рентгенологічна і біохімічна характеристика репаративного остеогенезу за заміщення кісткових дефектів Біоміном-ГТ у тварин / М.В. Рубленко, В.Б. Дудка, С.А. Семеняк // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2015. – № 1 (118). – С. 98–106.

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

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

285. Рубленко С.В. Моніторинг ветеринарної допомоги і структура хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин в умовах міської клініки / С.В. Рубленко, О.В. Єрошенко // Вісник Сум. нац. аграрн. ун-ту. – Суми, 2012. – Вип. 1 (30). – С. 150–154.

286. Анатомія свійських тварин / С. К. Рудик, Ю.О. Павловський, Б.В. Криштафорова [та ін.]. – К.: Аграрний світ, 2001. – 575 с.

287. Савельев В.И. Деминерализованная кость как особая разновидность костнопластического материала / В.И. Савельев // Заготовка и пересадка деминерализованной костной ткани в эксперименте и клинике: сб. науч. трудов ЛНИИТО им. Р.Р. Вредена. – Л.: НИИТО, 1983. – С. 3–12.

288. Самогальська О.С. Стан кісткової тканини у хворих з хронічною патологією печінки / О.С. Самогальська // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002. – № 1. – С. 88–90.

289. Самотаев А.А. Определение состояния костей скелета у коров ультразвуковой остеометрией и рентгенофотометрией / А.А. Самотаев // Ветеринария. – 1994. – № 9. – С. 20–22.

290. Самотаев А.А. Изменение скорости ультразвука в костях коров в период родов / А.А. Самотаев // Ветеринария. – 1996. – № 12. – С. 44–46.

291. Самотаев А.А. Суточные морфометрические изменения костей у коров / А.А. Самотаев, С.В. Дедушев // Ветеринария. – 2002. – № 10. – С. 39–40.

292. Самотаев А.А. Ультразвуковая остеометрия при оценке скелета лошади / А.А. Самотаев, А.С. Кузнецов // Ветеринария. – 2003. – № 9. – С. 34–36.

293. Самошкин И.Б. Репаративная регенерация костной ткани у собак / И.Б. Самошкин // Ветеринария. – 1996. – № 11. – С. 49–52.

294. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 548 с.

295. Саттаров М.Ш. Экспериментальное обоснование методов стимуляции репаративного остеогенеза в условиях хронической интоксикации организма пестицидами / М.Ш. Саттаров // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1996. – № 1. – С. 30–35.

296. Сахно Н.В. Применение сел-плекса после остеосинтеза трубчатых костей у собак / Н.В. Сахно // Ветеринария. – 2006. – № 12. – С. 43–45.

297. Сахно Н.В. Особенности некоторых энзимобиохимических реакций после остеосинтеза трубчатых костей у собак / Н.В. Сахно // Российский вет. журнал. – 2007. – № 3. – С. 16–20.

298. Северина С.Е. Практикум по биохимии / С.Е. Северина, Г.А. Соловьёва. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – 509 с.

299. Сегодін О.Б. Патогенетичне обґрунтування ролі глікозамінгліканів у діагностиці та лікуванні остеоартрозу у собак: дис. ... кандидата вет. наук: 16.00.05 / О.Б. Сегодін. – Харків, 2007. – 133 с.

300. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (актуальные аспекты, проблемы) / С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов. – Ашхабад: Ылым, 1984. – 224 с.

301. Травматическая болезнь и ее осложнения / [С.А. Селезнев, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапот, А.А. Курыгин]. – СПб: Политехника, 2004. – 414 с.

302. Семеняк С.А. Структура переломів кісток у собак в умовах мегаполісу / С.А.Семеняк, С.В.Рубленко, Ю.М.Данилейко // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 218–223

303. Серебренникова С.Н. Патопфизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 82 с.

304. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

305. Сысоев А.А. Физиология сельскохозяйственных животных / А.А. Сысоев. – М.: Колос, 1980. – 148 с.

306. Сименач Б.И. Фрактурология – некоторые аспекты теоритизации учения о переломах костей / Б.И. Сименач // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 4. – С. 105–111.

307. Сименач Б.И. Динамичный остеосинтез стержневыми аппаратами при оперативном лечении деформаций коленного сустава /

Б.И. Сименач, И.Э. Хужаназаров, О.А. Тяжелов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – № 4. – С. 51–52.

308. Скальный А.В. Магний: энергия жизни, уверенность, сила / А.В. Скальный. – М.: МедЭкспертПресс, 2004. – 102 с.

309. Скляренко Є.Т. Травматологія і ортопедія / Є.Т. Скляренко. – К.: Здоров'я, 2005. – 384 с.

310. Скрябин К.И. Ветеринарная энциклопедия / К.И. Скрябин. – М.: Издательство «Советская энциклопедия», 1972. – Т. 3. – 1128 с.

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

312. Фармакология: учебник для вузов по спец. «Ветеринария» / В.Д. Соколов, М.И. Рабинович, Г.И. Горшков [и др.]; под ред. В.Д. Соколова. – М.: Колос, 1997. – 543 с.

313. Степанов М.А. Динамика репаративных процессов костной ткани при заживлении экспериментальных переломов плеча у собак / М.А. Степанов, М.В. Стогов // Ветеринарная патология. – 2007. – № 3 (22). – С. 23–27

314. Степанов М.А. Применение черескостного остеосинтеза при лечении переломов плечевой кости у собак: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» / М.А. Степанов. – Оренбург, 2007. – 23 с.

315. Стефани Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев – М.: Медицина, 1996. – 388 с.

316. Стецула В.И. Чрескостный остеосинтез в травматологии / В.И. Стецула, А.А. Девятов. – К.: Здоров'я, 1987. – 197 с.

317. Стогов М. В. Изменения показателей минерального обмена и фосфатазной активности сыворотки крови собак после переломов костей

конечностей / М.В. Стогов, Н.А. Кононович, Е.В. Дюрягин // Актуальные вопросы ветеринарной медицины мелких домашних животных: материалы VI Всерос. конф. – Екатеринбург, 2004. – Вып. 6. – С. 95–99.

318. Столяров С.Г. Интерлейкин при лечении собак с переломами костей / С.Г. Столяров, В.Н. Веденин // Ветеринария. – 2002. – № 7. – С. 47–48.

319. Оценка потенциальной биологической опасности наночастиц / [М.В. Супотницкий, С.А. Ладыгина, Д.П. Поклонский, М.Ю. Волков] // Ветеринарная медицина. – 2009. – № 3. – С. 12–15.

320. Сухонос В.П. Особливості патогенезу та лікування пошкоджень кістяка в ділянках метафізарного хряща / В.П. Сухонос // Вісник Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2003. – Вип. 25. – Ч. 1. – С. 239–244.

321. Тайц Н.С. Определение минеральной насыщенности костей методом рентгенофотометрии / Н.С. Тайц, Л.К. Лукаш // Вестник рентгенологии. – 1969. – Вып. 3. – С. 22–25.

322. Тамм Т.И. Методы диагностики и контроля течения раневого процесса / Т.И. Тамм // В кн.: Теория и практика местного лечения гнойных ран; под ред. Б.М. Даценко. – К.: Здоровье, 1995. – С. 60–89.

323. Тареева И.Е. Нефрология: руководство для врачей / И.Е. Тареева. – М.: Медицина, 2000. – 688 с.

324. Тейлор П.М. Травматология собак и кошек / П.М. Тейлор, Э.Ф. Хаултон Джон; пер. с англ. И. Суровцев, Ю. Суровцев. – М.: Аквариум ЛТД, 1999. – 224 с.

325. Телятніков А.В. Комп'ютерна томографія у ветеринарній медицині / А.В. Телятніков, В.Б. Борисевич // Вет. медицина України. – 2001. – № 1. – С. 38–39.

326. Телятніков А.В. Компьютерная томография / А.В. Телятніков, В.Б. Борисевич // Ветеринария. – 2001. – № 2. – С. 42–46.

327. Телятніков А.В. Діагностика і лікування черепно-мозкових травм у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / А.В. Телятніков. – Біла Церква, 2002. – 20 с.

328. Телятніков А.В. Ензимобіохімічні реакції у клінічно здорових собак при застосуванні нанотехнології / А.В. Телятніков // Біологія тварин. – Львів, 2010. – Т. 12. – № 1. – С. 357–360.

329. Телятніков А.В. Вплив наноаквахелатів на неспецифічну резистентність клінічно здорових собак / А.В. Телятніков // Наук. вісник Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. – Київ, 2010. – Вип. 151. – Ч. 1. – С. 283–288.

330. Телятніков А.В. Вплив наноаквахелатів металів на імунобіологічну реактивність клінічно здорових собак / А.В. Телятніков // Вісник Полтав. держ. аграр. акад. – Полтава, 2010. – № 3 (58). – С. 146–148.

331. Телятніков А.В. Вплив наночасток металів на стан печінки і нирок клінічно здорових собак / А.В. Телятніков // Наук. вісник Львів. нац. ун-ту вет. медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2010. – Т. 12. – Ч. 1. – № 2 (44). – С. 301–306.

332. Телятніков А.В. Вивчення шкірно-резорбтивного та алергізуючого впливу наноаквахелатів металів на тварин / А.В. Телятніков // Наук. вісник Луган. нац. аграр. ун-ту. Серія “Ветеринарні науки”. – Луганськ: Елтон-2, 2011. – № 31. – С. 200–203.

333. Телятніков А.В. Вивчення місцево-подразнюючого впливу наноаквахелатів металів на шкіру та слизові оболонки кроликів / А.В. Телятніков // Вет. медицина: міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2011. – Вип. 95. – С. 412–414.

334. Телятніков А.В. Способи застосування наноаквахелатів металів в лікуванні закритих переломів кісток у собак / А.В. Телятніков // Проблеми зооінженерії та вет. медицини: зб. наук. праць Харків. держ. зоовет. акад. Ветеринарні науки. – Харків, 2011. – Вип. 23. – Ч. 2. – Т. 2. – С. 426–428.

335. Телятніков А.В. Рентгенівський і біохімічний контроль за перебігом лікування травм кісток собак наноаквахелатами металів / А.В. Телятніков // Наук.-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок. – Львів, 2011. – Вип. 12. – № 3, 4. – С. 235–238.

336. Телятніков А.В. Експериментальне вивчення впливу наноаквахелатів металів на кістковий перелом як травматичну хворобу / А.В. Телятніков // Аграрний вісник Причорномор'я: зб. наук. праць. – Одеса, 2011. – Вип. 59. – С. 140–145.

337. Телятніков А.В. Визначення щільності променевої і великогомілкової кісток у собак в нормі і при переломах та вплив на неї наноаквахелатів металів / А.В. Телятніков // Наук. праці Південного філіалу НУБіП України “Кримський агротехнологічний університет”. Серія “Ветеринарні науки”. – Сімферополь, 2011. – Вип. 133. – С. 205–209.

338. Телятніков А.В. Вплив наноаквахелатів металів на живу вагу та стан кісток передпліччя і гомілки у собак / А.В. Телятніков // Наук. праці Південного філіалу НУБіП України “Кримський агротехнологічний університет”. Серія “Ветеринарні науки”. – Сімферополь, 2011. – Вип. 139. – С. 185–189.

339. Телятніков А.В. Гістологічна будова діафізу променевої і великогомілкової кісток у собак / А.В. Телятніков // Біологія тварин. – Львів, 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 568–573.

340. Телятніков А.В. Наноаквахелати металів в лікуванні закритих переломів кісток у собак / А.В. Телятніков // Вісн. Житомир. нац. агрокол. ун-ту: наук.-теорет. зб. – Житомир: Полісся, 2012. – Вип. 1 (32). – Т. 3. – Ч. 2. – С. 197–201.

341. Телятніков А.В. Гістологія нормального та патологічних станів променевої і великогомілкової кісток у собак / А.В. Телятніков // Аграрний вісник Причорномор'я: зб. наук. праць. – Одеса, 2012. – Вип. 64. – С. 152–161.

342. Телятніков А.В. Мікрофлора ран при відкритих переломах у собак / А.В. Телятніков // Наук. праці Південного філіалу НУБіП України “Кримський агротехнологічний університет”. Серія “Ветеринарні науки”. – Сімферополь, 2012. – Вип. 144. – С. 173–178.

343. Телятніков А.В. Суміш наночасток металів “Остивет – І” для перорального застосування. – ТУ У 21.2 – 00493008 – 001:2013. ДКПП 21.20.2, УКНД 11.220 / А.В. Телятніков, В.Б. Борисевич // Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів і кормових добавок. – Львів, 2013. – 26 с.

344. Телятніков А.В. Суміш наночасток металів “Остивет - ІІ” для зовнішнього застосування. – ТУ У 21.2 – 00493008 – 002:2013. ДКПП 21.20.2, УКНД 11.220 / А.В. Телятніков, В.Б. Борисевич // Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів і кормових добавок. – Львів, 2013. – 26 с.

345. Телятніков А.В. Особенности лечения гнойного остеомиелита у собак с применением наночастиц металлов / А.В. Телятніков // Вестник Воронеж. гос. аграрн. ун-та. – Воронеж, 2013. – Вып. 3 (38). – С. 98–102.

346. Телятніков А.В. Поширення переломів кісток у собак / А.В.Телятніков // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2013. – Вип. 11 (101). – С. 149 – 153.

347. Телятніков А.В. Перспективы применения наночастиц металлов в лечении посттравматического гнойного остеомиелита у собак / А.В. Телятніков // Учёные Записки УО ВГАВМ. – Витебск, 2014. – Т. 50. – Вып. 2. – Ч. 1. – С. 237–240.

348. Телятніков А.В. Вплив наночасток металів на гематологічні показники і строки загоєння при закритих переломах кісток у собак / А.В. Телятніков // Вісник Сум. нац. аграрн. ун-ту. – Суми, 2014. – Вип. 6 (35). – С. 81–84.

349. Телятніков А.В. Перспективи застосування комп'ютерно – томографічних досліджень у профілактиці захворювань кісток собак / А.В. Телятніков // Тваринництво України. – 2014. – № 11. – С. 35–38.

350. Телятніков А.В. Лікування відкритих переломів трубчастих кісток у собак за допомогою наночасток металів / А.В.Телятніков // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 252–254.

351. Телятніков А.В. Гістопатологічні зміни ділянки перелому трубчастих кісток у собак під впливом препарату «Остивет – І» / А.В. Телятніков // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2015. – Вип. 2 (122). – С. 137–143.

352. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.

353. Терновой Е.В. Реабилитационная терапия при травмах костно-суставного аппарата / Е.В. Терновой, А.А. Кравченко, А.Ф. Лещинский. – К.: Здоров'я, 1982. – 184 с.

354. Торбенко В.П. Функциональная биохимия костной ткани / В.П. Торбенко, Б.С. Касавина. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.

355. Трубников В.Ф. Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата / В.Ф. Трубников. – К.: Здоров'я, 1984. – 328 с.

356. Наноматеріали медичного призначення / І.В. Уварова, П.П. Горбик, С.В. Горобець [та ін.]; за ред. В.В. Скорохода. – К.: Наук. думка, 2014. – 416 с.

357. Федосеев Г.Б. Магний и заболевание легких / Г.Б. Федосеев, А.В. Емельянов, В.А. Гончарова // Клиническая медицина. – 1994. – № 2. – С. 13–16.

358. Фоміних Т.А. Використання фетальної кісткової тканини людини для стимуляції репаративного остеогенезу при компресійних та багатоуламкових переломах великогомілкової кістки / Т.А. Фоміних // Український медичний альманах. – 2002. – № 2. – С. 194–195.

359. Франке Ю. Остеопороз / Ю. Франке, Г. Рунге. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.

360. Фриденштейн А.Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А.Я. Фриденштейн, К.С. Лалыкина. – М.: Медицина, 1973. – 223 с.

361. Халиман Е.А. Возможности повышения эффективности лечения диафизарных переломов длинных костей стержневыми аппаратами внешней фиксации / Е.А. Халиман, В.Г. Виноградов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4 (62). – С. 50–54.

362. Хэм А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 3. – 293 с.

363. Хлыстов В.А. Об изучении содержания солей в костной ткани при остеомиелите / В.А. Хлыстов // Вестник рентгенологии. – 1970. – Вып. 3. – С. 21–25.

364. Хомин Н. М. Моніторинг переломів кісток у собак. / Н. М. Хомин, А. Р. Мисак, В. С. Дмитрієв // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2015. – Т. 17. – № 2 (62). – С. 259 – 264.

365. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи / Дж. Хоулт, Н. Криг, П. Снит. – М.: Мир, 1997. – Т. 1–2. – 800 с.

366. Циулина Е.П. Стимуляция репаративного остеогенеза методом лазерной остеоперфорации при лечении переломов трубчатых костей у собак: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» / Е.П. Циулина. – Троицк, 2004. – 22 с.

367. Чака О.Г. Зміни біофізичних властивостей кісткової тканини після розвантаження та обмеження надходження кисню: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 03.00.02 «Біофізика» / О.Г. Чака. – К., 2002. – 20 с.

368. Чапкевич О.Б. Лечение собак с переломами костей предплечья: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» / О.Б. Чапкевич. – СПб, 1999. – 19 с.

369. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978. – 160 с.

370. Определение естественной резистентности и обмена веществ у сельскохозяйственных животных / [В.Е. Чумаченко, А.М. Высоцкий, Н.А. Сердюк, В.В. Чумаченко]. – К.: Урожай, 1990. – 136 с.

371. Шаповалов В. М. Огнестрельные переломы костей конечностей (результаты фундаментальных исследований и принципы этапного лечения раненых) / В.М. Шаповалов // Труды ВМедА. – СПб.: Морсар АВ, 1999. – Т. 248. – С. 127–133.

372. Шаповалов В.М. Травматология и ортопедия / В.М. Шаповалов, А.И. Грицанов, А.Н. Ерохов. – [2-е изд.]. – СПб.: ООО «Издательство Фоллиант», 2004. – 544 с.

373. Шапошников Ю.Г. Травмотология и ортопедия: руководство для врачей / Ю.Г. Шапошников. – М.: Медицина, 1997. – Т. 2. – 592 с.

374. Шарабрин В.Г. Определение минеральной недостаточности в питании высокопродуктивных коров / В.Г. Шарабрин. – М.: Сельхозгиз, 1953. – 119 с.

375. Шебиц Х. Оперативная хирургия собак и кошек / Х. Шебиц, В. Брасс. – М.: Аквариум, 2001. – 512 с.

376. Шкиль Н.А. Применение серебросодержащего препарата арговит в ветеринарии / В.В. Бурмистров, Ю.Г. Юшков // Применение препаратов серебра в медицине: сб. трудов по материалам научн.-практ. конф. «Новые химические системы и процессы в медицине»; под ред. Е.М. Блажитко. – Новосибирск: Из-во ЗАО «Вектор-Бест», 2003. – С. 90–96.

377. Применение накостного остеосинтеза у собак карликовых пород при переломах предплечья / А.В. Шугаев, С.А. Ягников, О.А. Кулешова [и др.] // РВЖ МДЖ. – 2011. – № 1. – С.16–20.

378. Лечение переломов предплечья у собак карликовых пород методом накостного остеосинтеза / А.В. Шугаев, С.А. Ягников, О.А. Кулешова [и др.] // VetPharma. – 2011. – № 5. – С. 66–70.

379. Диагностика и лечение дегенеративно-дистрофических поражений суставов / И.В. Шумада, О.Я. Сулова, В.И. Стецула [и др.]; под. ред. И.В. Шумады. – К.: Здоров'я, 1990. – 197 с.

380. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / Н.А. Юдаев, С.А. Афиногенова, А.А. Булатов [и др.]. – М.: Наука, 1976. – 379 с.

381. Юрченко Л.И. Сравнительная характеристика методов остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей у собак / Л.И. Юрченко, А.Л. Юрченко // Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин: матеріали IV Міжнародної конференції (м. Київ, 14–15 жовтня 1998 р.). – К., 1998. – С. 114–119.

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

383. Ясенчук С.М. Изменение репаративной регенерации кости после имплантации депротенизированной костной ткани и синтетического гидроксиапатита: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед наук: спец. 14.06.16 «Патологическая физиология» / С.М. Ясенчук. – М., 1995. – 20 с.

384. Ясній О.Р. Стан кісткової тканини у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / О.Р. Ясній. – К, 2001. – 20 с.

385. Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro / E.M. Aarden, P.J. Nijweide, A. Van der Plas [et al.] // Bone. – 1996. – Vol. 18. – № 4. – P. 305–313.

386. Aaron J. Histology and micro-anatomy of bone / J. Aaron I. // Calcium, phosphate and magnesium metabolism. – Edinburgh, Churchill Livingstone, 1976. – P. 298–356.

387. Abrahamsen B. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate. A registered-based national cohort study /

B. Abrahamsen, P. Eiken, R. Eastell // *J. Bone Miner Res.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1095–1102.

388. Adekalu J.B. Stimulation of trace element absorption by major metals in vitro / J.B. Adekalu, F.W. Heaton // *Proc. Nutr. Soc.* – 1992. – Vol. 51. – № 1. – P. 61 – 65.

389. Albrecht F. Indikation und Verfahrenswahl bei der Osteosynthese dislozierter Beckenringverletzungen / F. Albrecht, F. Brug // *Unfallheilkunde.* – 1982. – Bd. 121. – S. 423–440.

390. Allgower M. Internal fixation fractures. Evolution of concepts / M. Allgower, Ph. Spiegel // *Clin. Orthop.* – 1979. – Vol. 138. – P. 26–29.

391. Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma / J. Ambroszkiewicz, J. Gajewska, T. Klepacka [et al.] // *Advances in medical sciences.* – 2010. – № 55 (2). – P. 266–272.

392. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure / D. Andress, K. Norris, G. Coburu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 274–279.

393. Anshiss E. Canulated screw fixation: principles and operative techniques / E. Anshiss, Richard F. Kyle. – New York: Springer, 1996. – 325 p.

394. Benjamini E. Immunology: a short course / E. Benjamini S. Gleskowitzs. – Willen Lissinc, 1996. – 500 p.

395. Bergmans L. Cervical external root resorption in vital teeth / L. Bergmans, J. Van Cleynenbreugel, E. Vergeken [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – Vol. 29. – № 6. – P. 580–585.

396. Bianchi A. Osteoporosis: the effect on mandibular bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses / A. Bianchi // *J. Periodontics Restorative Dent.* – 2002. – Vol. 22. – № 3. – P. 231–239.

397. Birkenager-Frenkel D.H. Bone appositional rate and percentage of double and single labeled surface; comparison of data from 5 and 20 microns sections / D.H. Birkenager-Frenkel, J.C. Birkenager // *Bone.* – 1987. – Vol. 8. – P. 7–12.

398. Blomberg M.S. Diaphysal bone allografts combined with external and internal pin Splintage in small animal orthopedic surgery / M.S.Blomberg // J. Amer. Anim. Hosp. Assoc. – 1984. – Vol. 20. – № 3. – P. 393–420.

399. Bodian D. Experimental studies on intraneural spread of poliomyelitis virus / D. Bodian, H.A. Hove // Bul. Jons Hopkins Hosp. – 1941. – Vol. 69. – P. 248–267.

400. Bonucci E. The organic-inorganic relationships in bone matrix density osteoclastic resorbtion / E. Bonucci // Calcif. Tissue Res. – 1974. – Vol. 16. – № 1. – P. 13–36.

401. Bonucci E. New Knowledge on the origin function and fate of osteoclasts / E.Bonucci // Clin. Orthop. – 1981. – № 158. – P. 252–269.

402. Borg T. Percutaneous plating of distal tibial fractures Preliminary results in 21 patients / T. Borg, S. Larsson, U. Lindsjo // Injury. Int. J. Care Injured. – 2004. – № 35. – P. 608–614.

403. Borm P. The potencial risk of nanomaterials: a review carried out for ECETOC / P. Borm, D. Robbins, S. Haubold // Particle and Fibre Toxicology. – 2006. – Vol. 3. – P. 57–63.

404. Klassifikation und Management des komplexen Beckentraumans / U.T. Bosch, T. Pohlemann, N. Hass [et al.] // Umfallechirurg. – 1992. – Vol. 95. – P. 189–196.

405. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease / J.R. Bradley // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – № 2. – P. 149–160.

406. Brigger I. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis / I. Brigger // Advanced Drug Discovery Reviews – 2002. – Vol. 1. – P. 631–651.

407. Brik A. B. Mechanisms of Diffusion in Biominerals and Bone Demineralization at Space Flights / A.B. Brik, V.B. Brik // Минерал. журн. – 1998. – Т. 20. – № 5. – С. 46–61.

408. Broulk P. Calcitonin and his role in regulation of calcium-phosphate metabolism / P. Broulk // Cas. Lek. Ces. – 2010. – Vol. 149. – № 6. – P. 285–287.

409. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine poly-styrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines / D.M. Brown, M.R. Wilson, W. MacNee [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 175. – P. 191–199.

410. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry / S.M. Cabarette, S.B. Jaglal, N. Kreiger [et al.] // *CMAJ.* – 2000. – Vol. 162. – P. 1289–1294.

411. Cameron D.A. The ultrastructure of bone / D.A. Cameron // *The biochemistry and physiology of bone.* – New York, London: Acad. Press, 1972. – Vol. 1. – P. 191–231.

412. Charles D. Neuton. Textbook of Small Animal Orthopaedics / D. Neuton Charles, M. David Nunamaker. – N.Y.: J.B. Lippincott Company, 1985. – 564 p.

413. Chavassieux P. Methodologie en histomorphometrie osseuse. Comparison des methodes de mesure / P. Chavassieux, M. Arlot. – Tesi. Lyon, 1984. – 247 p.

414. Cheng M. Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics / M. Cheng, G. Cuda // *Current Opinion Chem. Biol.* – 2006. – Vol. 10. – № 1. – P. 11–19.

415. Christiansen G. Is it possible to predict the past bone loss just after the menopause / G. Christiansen, B. Riis // *Bone and Mineral Research.* – Amsterdam: Elsevier, 1989. – Vol. 10. – P. 317–332.

416. Cogan J.D. Growth disorders caused by genetic defects in the growth hormone pathway / J.D. Cogan, J.A. Phillips // *Adv. Pediatr.* – 1998. – № 45. – P. 337–361.

417. Compston J.E. Sex steroids and bone / J.E. Compston // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81. – P. 419–447.

418. Cote E. Clinical veterinary advisor dogs and cats / E. Cote. – St. Louis, Missouri: Mosby (Elsevier), 2011. – 1738 p.

419. Coughlan A.R. Manual of small animal fracture repair and management / A.R. Coughlan, A. Miller. – United Kingdom, Cheltenham, Shurdington: «BSAVA», 1998. – 336 p.

420. Courpron P. Analyse par l'histomorphometrie osseuse des mecanismes de postoponie du spongieux iliague humain / P. Courpron, P.M. Lepine, P.J. Meunier. – Tesi, Lyon, 1982. – 234 p.

421. Court-Brawn Ch.M. The effect of external sceletal fixation on bone healing and bone blood supply / Ch.M. Court-Brawn // Clin. Ortopaed. – 1985. – Vol. 201. – № 12. – P. 278–289.

422. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures / P. D'Amelio, I. Roato, L. D'Amico [et al.] // Osteoporos Int. – 2011. – № 11. – P. 2869–2877.

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

424. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats / A.D. Delgado-Martinez, M.E. Martinez, M.T. Carrascal [et al.] // J. Orthop. Res. – 1998. – Vol. 16. – P. 650–653.

425. Deutsch A.D. Microspectrophotometric study of the binding of the anionic dye naphtol yellow S by tissue sections and by purified proteine / A.D. Deutch // Lab. Invest. – 1985. – Vol. 4. – P. 324–351.

426. Dhem A. Le marguage du schelette par les tetracyclines / A. Dhem // Simposium CEMO. – 1976. – P. 127–132.

427. Experimental research into the stability of bone plate osteosynthesis as a function of the initial stress in animals / [K. Diehl, J. Harms, U. Hanser, H. Mittelmeier] // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. – 1979. – Vol. 117. – № 4. – P. 710–712.

428. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis / J. Ditrich, E. Kanalis, D. Maina [et al.] // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 104. – № 3. – P. 715–721.

429. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: A randomized placebo-controlled study / A.M. Doetsch, J. Faber, N. Lynnerup [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2004. – Vol. 75. – P. 183–188.

430. Oxygen radical-mediated pulmonary toxicity induced by some cationic liposomes / S. Dokka, D. Toledo, X. Shi [et al.] // *Pharm. Res.* – 2000. – Vol. 17. – P. 521–525.

431. Donald L. Piermattei. Small animal orthopedics and fracture repair (third edition) / L. Piermattei Donald, L. Flo Gretchen. – W.B. Saunders company, Philadelphia, Pennsylvania, 1997. – 743 p.

432. Donald L. Piermattei. An atlas of surgical approaches to the bones and joints of the dog and cat / L. Piermattei Donald, A. Johnson Kenneth. – Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2004. – 400 p.

433. Donald L. Piermattei. Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair / L. Piermattei Donald, L. Flo Gretchen, E. DeCamp Charles. – St. Louis, Missouri: Saunders, 2006. – 818 p.

434. Donald L. Piermattei. Manuel d'orthopedie et traitement des fractures des animaux de compagnie (4e-edition) / L. Piermattei Donald, L. Flo Gretchen, E. De Camp Charles. – Paris, MED'Com, 2009. – 818 p.

435. Donaldson K. Inflammation caused by particles and fibers / K. Donaldson, T. Tran // *Toxicol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 5–27.

436. Effect of dietary phosphate deprivation and supplementation of recipient mice on bone formation by transplanted cells from normal and X-linked hypophosphatemic mice / B. Ecarot, F.H. Glorieux, M. Desbarats [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1992. – Vol. 7. – P. 523–530.

437. Eds D.P. By Parslow Prentice – Hall Basic and clinical immunology / D.P. Eds, A.I. Stites, T.G. Terr // *Intern. Inc.* – 1994. – P. 622 – 629.

438. Einarson L. On the theory of galocyanin chromalum staining and its application for quantitative estimation of basophilia. A selective staining of exquisite progressivity / L. Einarson // *Acta Pthol. Microbiol. Scand.* – 1951. – Vol. 28. – P. 82–102.

439. Elewaut D. The unconventional role of LT alpha beta in T cell differentiation / D. Elewaut, C.F. Ware // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28. – № 4. – P. 169–175.

440. Emmanuel J A polimethylmetacrilate method for large specimens of mineralized bone / J. Emmanuel, R.D. Boebaum // *Stain Techn.* – 1987. – Vol. 62 (6). – P. 401–410.

441. Histological changes in the fracture callus following the administration of water extract of piper sarmentosum (daun kadok) in estrogen-deficient rats / M.A. Estai, I.N. Soelaiman, A.N. Shuid [et al.] // *Iran J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 36. – № 4. – P. 281–288.

442. Bezkenring fracturen müssen Sie stabilisiert werden? / [E. Euler, P. Kruger, A. Betz, L. Schweiberer] // *Unfallchirurg.* – 1992. – Vol. 95. – P. 174–180.

443. Eyres K. Bone loss after tibial fracture / K. Eyres, J. Canis. // *J. Bone Jt. Surgery.* – 1995. – Vol. 77 (B). – № 3. – P. 473–478.

444. Fine K.D. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements / K.D. Fine, Ana CA Santa, J.I. Porter // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P. 396–402.

445. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia / P. Flecknell. –London: Elsevier, 2009. – 300 p.

446. Fossum T.W. Small animal surgery / T.W. Fossum. – St. Louis, Missouri: Mosby inc., 2002. – 1400 p.

447. Fossum T.W. Small animal surgery / T.W. Fossum. – Louis, Missouri: Mosby inc., 2007. – 1610 p.

448. Fossum T.W. Small animal surgery (fourth edition) / T.W. Fossum. – St. Louis, Missouri: Mosby inc., 2013. – 1619 p.

449. Fox S.M. Premature closure of distal radial and ulnar physes in the dog. Part 1. Pathogenesis and diagnosis / S.M. Fox // *Comp. Cont. Educ.* – 1984. – № 6. – P. 127–135.

450. Experimental multiband tetracycline misurament of lamellar osteoblastis activite / [H.M. Frost, H.M.D. Roth., A.L. Villanueva, S. Stanislavljevis] // *Calcif. Tissue Int.* – 1978. – Vol. 36. – P. 1–49.

451. Frost H.M. Some ABCs of sceletal pathophysiology 1: introduction to the series / H.M. Frost // *Calcif. Tissue Int.* – 1989. – Vol. 45. – P. 1–3.

452. Frost H.M. Some ABCs of sceletal pathophysiology 3: bone balance and the delta B.BMU / H.M. Frost // *Calcif. Tissue Int.* – 1989. – Vol. 45. – P. 131–133.

453. Frost H.M. Some ABCs of sceletal pathophysiology 4: the transient steady state distinction / H.M. Frost // *Calcif. Tissue Int.* – 1989. – Vol. 45. – P. 134–136.

454. Gard W. Improved glucose excursion using of implantable real-time continuousness glucose sensor in adults with type 1 diabetes / W. Gard, S. Swartz, S. Edeman // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 738–739.

455. Gluer C.C. How to use ultrasound for risk assessment: a need for defining strategies / C.C. Gluer, D. Hans // *Osteoporosis Int.* – 1999. – № 9. – P. 193–195.

456. Gorsuch T.T. *The Destruction of Organic Matter* / T.T. Gorsuch. – Oxford: Pergamon Press, 1970. – 156 p.

457. Ceramiques macroporeuses en phosphate de calcium: premieres applications pour le comblement de resections osseuses. Communication particuliere. Premier congres europeen d'orthopedie / F. Gouin, N. Passuti, J. Delecrin [et al.] // *Rev Chir Orthop.* – 1993. – № 79. – P. 554.

458. The BMP-2 evaluation in surgery for tibial trauma (BESTT) study group. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of 450 patients / [S.

Govender, C. Csimma, H.K. Genant, A. Valentin-Orpan] // *J. Bone Jt Surg.* – 2002. – Vol. 84A. – P. 2123–2134.

459. The influence of calcium phosphate biomaterials on human bone cell activities. An in vitro approach / M. Gregoiree, I. Orly, J. Menanteau [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1990. – Vol. 24. – № 2. – P. 165–177.

460. Gustilo R.B. Classification of type III (severe) open fractures relative to treatment and results / R.B. Gustilo, R.P. Gruninger, T. Davis // *Orthopedics.* – 1987. – Vol. 10. – № 12. – P.1181–1188.

461. Hainfeld J.F. Nanoprobes USA [Electronic resource] / J.F. Hainfeld, J.W. Dubendorff, F.R. Furuyaj // Access: <http://www.nanoprobes.com>

462. Hamish R. Denny. A Guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery / R. Denny Hamish, J. Steven. – Butterworth, Cornwall, Bodmin: «MPG Books Ltd.», Fourth edition, 2005. – 664 p.

463. Harrison B. Carbon nanotube application for tissue engineering / B. Harrison, A. Atala // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34. – P. 15–22.

464. Heitemeyer U. Die Beachtung der Biologie bei der Plattenosteosynthese / U. Heitemeyer, G. Hierholzer // *OP-Journal.* – 1992. – № 8. – P. 30–36.

465. Nanocs [Electronic resource] / J. Hellberg, P. Lemanczyk, F. Goetz [et al.] // Access: <http://www.nanocs.net>

466. Henderson R Long-Term Results of nonoperatively Treated mayor Pelvic Distruptions / R. Henderson // *Journ. of Orthopaedic Trauma.* – 1989. – № 3. – P. 41–47.

467. Callus formation during healing of the repaired tendon-bone junction. A rat experimental model / N. Hibino, Y. Hamada, K. Sairyō [et al.] // *Bone and Joint Journal.* – 2007. – Vol. 89-B. – №. 11. – P. 1539–1544.

468. Hildebolt C.F. Osteoporosis and oral bone loss / C.F. Hildebolt // *Dentomaxillofac Radiol.* – 1997. – Vol. 26. – № 1. – P. 3–15.

469. In vivo expression of mRNA for the Ca-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridization / P. Hilland, S. Harpes, J. McVey [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1987. – Vol. 105. – № 1. – P. 473–476.

470. Metalnanoschells / L. Hirsch, A. Gobin, A. Lowery [et al.] // *Ann. Biomed. Eng.* – 2006. – Vol. 34. – P. 15–22.

471. Hoet P. Nanoparticles – known and unknown health risks / P. Hoet, I. Bruske-Hohlfeld, O. Salata // *Journal of Nanobiotechnology.* – 2004. – Vol. 2. – P. 123–234.

472. Horton M. Interactions of connective tissue cells with the extracellular matrix / M. Horton // *Bone.* – 1995. – Vol. 17. – № 2 (Suppl). – P. 515–538.

473. Huffer W.E. Morphology and biochemistry of bone remodeling: possible control by vitamin D, parathyroid hormone and other substances / W.E. Huffer // *Lab. inv.* – 1988. – Vol. 54 (4). – P. 418–442.

474. Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo / S. Itoh, M. Kikuchi, J. Tanaka [et al.] // *Biomaterials.* – 2001. – Vol. 22. – № 13. – P. 1705–1711.

475. Jeffcoat M.K. Preterm birth, osteoporosis, and periodontal disease / M.K. Jeffcoat // *Compend Contin Educ Dent Suppl.* – 2000. – № 30. – P. 5–11.

476. Johnson A.L. Atlas of orthopedic surgical procedures of the dog and cat / A.L. Johnson, D. Dunning. – St. Louis, Missouri: «Elsevier Inc.», 2005. – 247 p.

477. Johnson A.L. Guide pratique de chirurgie orthopedique du chien et du chat / A.L. Johnson, D. Dunning. – Paris: MED'COM, 2006. – 247 p.

478. Johnston C. Pathogenesis of osteoporosis / C. Johnston, C. Stemenda // *Bone.* – 1995. – Vol. 17. – № 2 (Suppl). – P. 195–228.

479. Jondal M. Large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep blood cells / M. Jondal, G.A. Holm // *J. Exp. Med.* – 1972. – Vol. 36. – P. 207–215.

480. Judd J. Age dependence of estrogen responsiveness / J. Judd, M. Kremer, M. Oursler // *Calcif. Tissue Int.* – 1995. – Vol. 56. – Suppl. 1. – P. 525–526.

481. Kaneko J.J. Clinical biochemistry of domestic animals / J.J. Kaneko, J.W. Harvey, M.L. Bruss. – London: «Elsevier», 2008. – 916 p.

482. Karsh J. Diagnostic challenges in osteoporosis / J. Karsh // *Can. Fam. Phys.* – 2001. – Vol. 47. – № 6. – P. 1244–1250.

483. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro // C.H. Kasperk, U. Schneider, U. Sommer [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1995. – Vol. 57. – № 2. – P. 120–124.

484. Kempf I. L'apport du verouillage dans l'enclouage centromedullaire des os longs / I. Kempf, A. Grosse, D. Laforgue // *Rev. Chir. Orthop.* – 1978. – Vol. 64. – P. 635–651.

485. Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes / K.J. Kim, W.S. Sung, S.K. Moon [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 18. – № 8. – P. 1482–1484.

486. Kim K.O. The change of collagen in liver tissue and sera of normal rats and liver cirrhosis imbed rats / K.O. Kim, K.Y. Hahn, A.R. Yu // *Korean journal of laboratory animal science.* – 1996. – Vol. 12 (2). – P. 175–177.

487. Kirker-Head C.A. Potential applications and delivery strategies for bone morphogenetic proteins / C.A. Kirker-Head // *Adv. Drug. De-liv. Rev.* – 2000. – Vol. 43. – P. 65–92.

488. Klaue K. Fixation interne des fractures par l'ensemble plaque vis a compression conjuguee / K. Klaue, S.M. Perren // *Helv. Chir. Acta,* – 1983. – Vol. 49. – P. 77–80.

489. Kolar J. Influence of 25-hydroxy-calciferol and calcitonin on experimental fractures / J. Kolar, A. Babicky, J. Blahos // *Acta Chir. Orthop. Traumatol.* – 1979. – Vol. 46. – P. 193–199.

490. Thickness of bone formed at remodeling sites in normal human iliac trabecular bone: variations with age and sex / J. Kragstrup, H.G. Gundersen, F. Melsen, L. Mosekilde // *Metad Bone Dis Rel Res.* – 1983. – Vol. 5. – P. 17–21.
491. Kraus Karl H. Ness External fixation in small animal practice / Karl H. Kraus, James P. Toombs, G. Malcolm. – Oxford, UK, «Blackwell Science Ltd.», 2003. – 233 p.
492. Krook A. IL-6 and metabolism - new evidence and new questions / A. Krook // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – № 7. – P. 1097–1099.
493. Hipoxia reducents CD80 expression on monocytes but enhances their LPS - stimulated TNF – secretion / N. Labat, M. Rahat, M.J. Ballan [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2003. – Vol. 74 (2). – P. 197–205.
494. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions / Y.M. Lee, N. Fujikado, H. Manaka [et al.] // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 805–816.
495. Biomechanical testing of new and old fixation devices for vertical shear fractures of the pelvis / R.K. Leighton, J.P. Waddell, T.J. Bray [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 1991. – № 5 (3). – P. 313–317.
496. Letournel E. Acetabulum fractures classification and management / E. Letournel // *Clin. Orthop.* – 1980. – Vol. 151. – P. 81–106.
497. Ultrafine particles pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage / N. Li, C. Sioutas, A. Cho [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2003. – Vol. 111. – P. 455–460.
498. Libutti S.K. CytImmune [Electronic resource] / S.K. Libutti, A.M.M. Eggermont, D.G.I. Kingston // Access: <http://www.cytimmune.com>
499. Lieberman J.R. Bone regeneration and repair: biology and clinical applications / J.R. Lieberman, G.E. Friedlander. – New Jersey: Humana Press Inc., 2005. – 398 p.
500. Limatibul S. Theophylline modulation of E-rosettc formation an inductor of T-cell maturation / S. Limatibul, A. Shorc // *Clin. and exp. Immunol.* – 1978. – Vol. 33. – P. 503–515.

501. Logan W. Mortality in the London fog incident, 1952 / W. Logan // *Lancet*. – 1953. – Vol. 1. – P. 336–338.

502. Lorenzo A.J. The olfactory neuron and the blood-brain barrier / A.J. de Lorenzo // *Taste and Smell in Vertebrates* (G. Wolstenholme, J. Knight eds.). – London, 1970. – P. 151–176.

503. Lundgren A. Cline Scientific [Electronic resource] / A. Lundgren, M. Berglin // Access: <http://www.clinescientific.com/>

504. Lyritis G.P. Calcitonin effects on cartilage and fracture healing / G.P. Lyritis, P.J. Boscainos // *J. Musculoskel Neuron Interact.* – 2001. – Vol. 2. – № 2. – P. 137–142.

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

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

507. Marvin L. Olmstead. Small animal orthopedics / L. Olmstead Marvin. – St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc., 1995. – 591 p.

508. Dietary Calcium and Phosphorus Ratio Regulates Bone Mineralization and Turnover in Vitamin D Receptor Knockout Mice by Affecting Intestinal Calcium and Phosphorus Absorption / R. Masuyama, Y. Nakaya, S. Katsumata [et al.] // *JBMR*. – 2003. – Vol. 18. – № 7. – P. 1217–1226.

509. Mayo K.M. Quantitative measurement of bone mineral content in normal adult bone / K.M. Mayo // *Brit. J. Radiol.* – 1961. – Vol. 34. – P. 693–698.

510. Mazia D. The cytochemical staining and measurement of protein with mercuric bromphenolblue / D. Masia, P. Brever, M. Alfert // *Biol. Bull.* – 1953. – Vol. 104. – P. 1–57.

511. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / C. Medina, M.J. Santos-Martinez, A. Radomski [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2007. – Vol. 150. – P. 552–558.

512. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart / F.Z. Meerson, V.E. Kagan, Yu.P. Kozlov [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 1982. – Vol. 77. – Issue 5. – P. 465–485.

513. Melchior T.M. Hip and distal arm fracture rates / T.M. Melchior, H. Sorensen // *J. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 236. – № 2. – P. 203–208.

514. Parathormone, calcitonin and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients / Y. Meller, R. Kestenbaum, S. Shany [et al.] // *Clin. Orthop.* – 1985. – № 199. – P. 272–277.

515. Melsen F. Trabecular mineralization lag time determined by tetracycline double-labeling in normal and certain pathological conditions / F. Melsen, L. Mosekilde // *Acta Path. Microbiol. Scand. A*. – 1980. – Vol. 88. – P. 83–88.

516. Technical aspects of the rosette test used to detect human complement receptors B-lymphocytes / N.K. Mendes, N.E.A. Toinai, N.P.A. Silora [et al.] // *Eds. J. Immunol.* – 1973. – № 3. – P. 860–867.

517. Meunier P.J. Histomorphometry of the skeleton, in: *Bone Mineral Research Annual 1* / P.J. Meunier. – Amsterdam: Excerpta Medica, 1983. – 191 p.

518. In vivo Skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVT / L.J. Mortensen, G. Oberdorster, A.P. Penfland [et al.] // *Nano Lett.* – 2008. – Aug 8. – P. 75–84.

519. Muller K.H. Biomechanik des Beckenringes und Verletzungsformen / K.H. Muller, U. Witcel // *Hefte zur Unfallheilkunde*. – Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 1986. – 188 p.

520. Muller M. The AO Classification of Fractures / M. Muller, S. Nasarin, P. Koch. – Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 1987. – 352 p.

521. *Manual of Internal Fixation* / [M. Muller, M. Allgower, R. Schneidert, H. Willenegger]. – Berlin–New York–Heidelberg: Springer-Verlag, 1990. – 750 p.

522. Muller-Farber J. Die Verschiedenen Formen der instabilen Beckenringverletzungen und ihre Behandlung / J. Muller-Farber, K. Muller // Unfallheilkunde. – 1984. – Vol. 87. – P. 441–455.

523. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cell / G. Mundy, B. Bouce, E. Hughes [et al.] // Bone. – 1995. – Vol. 17. – № 2 (Suppl). – P. 715–753.

524. Murphy J.M. IL-3, IL-5, and GM-CSF signaling: crystal structure of the human beta-common receptor / J.M. Murphy, I.G. Young // Vitam. Horm. – 2006. – Vol. 74. – P. 1–30.

525. Neer R.M. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal woman with osteoporosis / R.M. Neer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – № 19. – P. 1434–1441.

526. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans / A. Nemmer, P. Hoet, B. Vanquickenbome [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 411–414.

527. Norris D.O Vertebrate endocrinology / D.O. Norris, J.A. Carr. – London: Elsevier, 2013. – 585 p.

528. Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats / K. Nozaka, N. Miyakoshi, Y. Kasukawa [et al.] // Bone. – 2008. – Vol. 42. – P. 90–97.

529. Oberdorster G. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles / G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster // Environ. Health. Perspect. – 2005. – Vol. 113. – P. 823–839.

530. O'Brien T.R. Epiphyseal plate injury in the dog: a radiographic study of growth disturbance in the forelimb / T.R. O'Brien, J.P. Morgan, P.F. Suter // J. Small Anim. Pract. – 1971. – № 12. – P. 19–28.

531. Ogden J.A. Skeletal Growth Mechanism Injury Patterns / J.A. Ogden // Journal of Pediatric Orthopaedics. – 1982. – Vol. 2. – № 4. – P. 371–377.

532. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function / B. Ongphiphadhanakul, L.G. Jenis, L.E. Braverman [et al.] // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 133. – № 6. – P. 2502–2507.

533. Orwoll E. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men / E. Orwoll // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – № 9. – P. 604–610.

534. Paar O. Strategie der interdisziplinären Frühoperation bei instabiler Beckenverletzung und urogenitalen Begleitläsionen / O. Paar, O. Sohn, M. Kasrck // *Unfallchirurg.* – 1990. – Vol. 93. – P. 353–358.

535. Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats / P. Paavolainen, T. Taivainen, J.-E. Michelsson [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 1989. – Vol. 7. – P. 100–106.

536. Papapoulos S. Glucocorticoids-induced osteoporosis / S. Papapoulos // *World Congress on Osteoporosis*. – Amsterdam, 1996. – P. 89–91.

537. Parfitt A.M. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units / A.M. Parfitt // *Bone Mineral*. – 1988. – Vol. 4. – P. 1–5.

538. Pasco J.A. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study / J.A. Pasco // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182. – № 2. – P. 265–269.

539. Pearse A. Histochemistry / A. Pearse // *Theoretical and Applied*. – London, 1968. – Vol. 1. – P. 543–561.

540. Peterson C. Alterations in calcium intake on peak bone mass in female rat / C. Peterson, K. Eurell, W. Fridman // *J. Bone Miner. Res.* – 1995. – Vol. 10. – № 1. – P. 81–95.

541. Polgenfurst J. Komplikationen der operativen Versorgung von Beckenfracturen / J. Polgenfurst, H. Ender, A. Zadra // *Unfallchirurg.* – 1992. – Vol. 95. – P. 210–213.

542. Prolo D.S. Contemporary bone graft physiology and surgery / D.S. Prolo, G.G. Rodrigo // *Clin. Orthoped.* – 1985. – Vol. 200. – № 11. – P. 322–342.

543. Prylutska S.V. Biological effects of C60 fullerenes in vitro and in a model system / S.V. Prylutska, O.P. Matyshevskaya, I.I. Grynyuk et al. // *Mol. Cryst. Liquid Cryst.* – 2007. – V. 468. – P. 265–274.

544. Raskin R.E. Canine and feline cytology / R.E. Raskin, D.J. Meyer. – St. Louis, Missouri: Elsevier (Saunders), 2010. – 450 p.

545. Rath N. Collagenous bone matrix is a local mitogen / N. Rath, A. Reddi // *Nature.* – 1979. – Vol. 278. – № 5707. – P. 855–857.

546. Ravikumar P. Antifungal activity of extracellularly synthesized silver nanoparticles from morinda citrifolia L / P. Ravikumar, S.S. Kumar // *IJTRA.* – 2014. – Vol. 2. – № 4. – P. 108–111.

547. Recker R.R. Bone histomorphometry: techniques and interpretation / R.R. Recker. – Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983. – 215 p.

548. Redfern D.J. Fractures of the distal tibia: minimally invasive plate osteosynthesis / D.J. Redfern, S.U. Syed, S.J.M. Davies // *Injury. Int. J. Care Injured.* – 2004. – № 35. – P. 615–620.

549. Rikans L.E. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging / L.E. Rikans, K.R. Hornbrook // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* – 1997. – Vol. 1362. – Issues 2–3. – P. 116–127.

550. Ringertz N. Cytochemical demonstration of histones and protamines. Mechanism and specificity of the alkaline bromphenol blue binding reaction / N. Ringertz, A. Zettleberger // *Exptl. Cell. Res.* – 1966. – Vol. 42. – № 2. – P. 243–259.

551. Microdensitometry as a clinical tool for diagnosis the progress of fracture healing / D. Robertson, D. Smith, S. Das [et al.] // *J. Oral Surg.* – 1980. – Vol. 38. – № 5. – P. 740–743.

552. Russell J.L. Clinical utility of demineralized bone matrix for osseous defects, arthrodesis, and reconstruction impact of processing techniques and study

methodology / J.L. Russell, J.E. Block // *Orthopedics*. – 1999. – Vol. 22. – № 5. – P. 524–531.

553. Salter D.M. Electrophysiological responses of human bone cells to mechanical stimulation: evidence for specific integrin function in mechanotransduction / D.M. Salter, J.E. Robb, M.O. Wright // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12. – № 7. – P. 1133–1141.

554. Salter R.B. Injuries involving the epiphyseal plate / R.B. Salter, W.R. Harris // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1963. – Vol. 45. – № 3. – P.587–622.

555. Samuelson D.A. Textbook of veterinary histology / D.A. Samuelson. – St. Louis, Missouri: Saunders (Elsevier), 2007. – 546 p.

556. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes in a canine metaphyseal defect model: radiographic-biomechanical correlation / D.J. Sartoris, R.E. Holmes, A.F. Tencer [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 1986. – Vol. 15. – № 8. – P. 635–641.

557. Sauk J.J. Use of phosphoryn-Ca 2+-collagen composition that mimics a mineralization front in unicortical defects in long bones / J.J. Sauk, C.L. Van Kampen // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1991. – Vol. 25. – P. 609–619.

558. Sayed-Noor A.S. Subtrochanteric displaced insufficiency fracture after long-term alendronate therapy – a case report / A.S. Sayed-Noor, G.O. Sjoden // *Acta Orthop.* – 2008. – Vol. 79. – P. 565–567.

559. Sayed-Noor A.S. Case reports: Two femoral insufficiency fractures after long-term alendronate therapy / A.S. Sayed-Noor, G.O. Sjoden // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – Vol. 467. – P. 1921–1926.

560. Schaer M. *Medecine clinique du chien et du chat* / M. Schaer. – Paris: Masson, 2006. – 576 p.

561. Schaer M. *Clinical medicine of the dog and cat* / M. Schaer. – London: «Mauson Publishing Ltd», 2010. – 792 p.

562. Schatzker J. *The rationale of operative fracture care* / J. Schatzker, M. Tile. – Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 2005. – 668 p.

563. Schebitz H. *Operationen an Hund und Katze* / H. Schebitz, W. Brass. – Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag, 1985. – 476 s.

564. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vivo: modulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ / B. Scheven, J. Maaik, V. Veen [et al.] // *Bone Miner. Res.* – 1995. – Vol. 10. – № 6. – P. 874–880.

565. Schroll A. The importance of magnesium in electrolyte homeostasis / A. Schroll // *J. Magn. Res.* – 1995. – № 8. – P. 64–71.

566. Schwarz T. Veterinary computed tomography / T. Schwarz, J. Saunders. – Oxford: «Wiley-Blackwell», 2011. – 557 p.

567. Minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF): technical feasibility and initial results / [J.D. Schwender, L.T. Holly, D.P. Rouben, K.T. Foley] // *J. Spin. Disord. Tech.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1–6.

568. Seguin F. Das AO – Instrumentarium / F. Seguin, R. Texhammer. – Berlin–Heidelberg–New York: Springer-Verlag, 1980. – 276 p.

569. Seiler H. Zeitpunkt der osteosynthese bei beckenringverletzung / H. Seiler // *Unfallchirurg.* – 1992. – Vol. 95. – P. 181–184.

570. Shedova A. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice / A. Shedova // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 1698–1708.

571. Stimulation by bone sialoprotein of calcification in osteoblast-like MC3T3-E1 cell / H. Shou, H. Takita, R. Fujisawa [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1995. – Vol. 56. – P. 403–407.

572. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues / [A.P. Shpak, A.B. Brik, V.L. Karbovskiy, L.G. Rosenfeld] // *Успехи физики металлов.* – 2003. – Vol. 4. – № 4. – P. 303–336.

573. Singh M. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis / M. Singh // *J. Bone Jt. Surg.* – 1970. – Vol. 52A. – P. 456–468.

574. Inducents on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity / C. Slemenda, T. Reister, S. Hui [et al.] // *J. Pediatrics.* – 1994. – Vol. 125. – № 2. – P. 201–207.

575. Solheim K. The mucopolysaccharides (glycosaminoglycans) in fracture callus / K. Solheim // *Israel. J. Med. Sci.* – 1991. – Vol. 7. – № 3. – P. 416–425.

576. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury post-mortem limbs / H. Stein, S. Sabalo, L. Leichter [et al.] // *Clin. Orthop.* – 1983. – № 174. – P. 181–186.

577. Sturz H. Bedeutung der Osteosynthese und der funktionellen Weiterbehandlung für die Knochenbruchheilung / H. Sturz, L. Oracuk // *OP-Journal.* – 1992. – Bd. 8. – № 1. – S. 69–73.

578. Suckow M.A. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster and other rodents / M.A. Suckow, K.A. Stevens, R.P. Wilson. – London: «Elsevier», 2012. – 1268 p.

579. Sumner-Smith G. Decision making in small animal orthopaedic surgery / G. Sumner-Smith. – Philadelphia, Pennsylvania, B.C. Decker Inc., 1988. – 216 p.

580. Surendiran A. Novel applications of nanotechnology in medicine / A. Surendiran, S. Sandhiya, S.C. Pradhan // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – № 130. – Vol. 12. – P. 689–701.

581. Swinson D.R. Bone growth kinetics / D.R. Swinson, C.S. Tam, R. Reed // *J. Pathol.* – 1975. – Vol. 106. – № 1. – P. 13–16.

582. Tay B.K.B. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone / B.K.B. Tay, V.V. Patel, D.S. Bradford // *Orthop. Clin. North. Am.* – 1999. – Vol. 30. – № 4. – P. 615–623.

583. Osteonectin a bone-specific protein linking mineral to collagen / J. Termine, H. Kleinman, W. Whitson [et al.] // *Cell.* – 1981. – Vol. 26. – № 1. – P. 99–105.

584. Texhammer R. AO/ASIF instruments and implants: A technical manual / R. Texhammer, C. Colton. – Berlin: Springer, 1994. – 564 p.

585. Tile M. Pelvis ring fractures: should they be fixed / M. Tile // *J. Bone Jt. Surg.* – 1988. – Vol. 70. – B. 1. – P. 115–121.

586. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease / S.S. Tinke, J.M. Antonini, B.A. Rich [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1202–1208.

587. Tobias K.M. *Veterinary surgery small animal* / K.M. Tobias, S.A. Johnston. – St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier, 2012. – Vol. I. – 1196 p.

588. Iodine status of New Zealand residents as assessed by urinary iodide excretion and thyroid hormones / C.D. Tomson, A.J. Colls, J.V. Conaglen [et al.] // *Brit. J. Nutr.* – 1997. – Vol. 78. – № 6. – P. 901–912.

589. Toole B.P. Hyaluronan and its binding proteins, the hyaladherins / B.P. Toole // *Curr. Opin Cell Biol.* – 1990. – Vol. 2. – P. 789–844.

590. Triffitt J.T. A comparative study of the exchange in vivo of major constituents of bone mineral / J.T. Triffitt, A.R. Terepka, W.F. Neuman // *Calcif. Tissue Res.* – 1998. – Vol. 2. – № 82. – P. 165–176.

591. Tscherne H. *Fractures with soft tissue injuries* / H. Tscherne, L. Gotzen. – Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 1984 – 166 p.

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

593. Characterization of rhBMP-2 pharmacokinetics implanted with biomaterial carriers in the rat ectopic model / H. Uludag, D. D'Augusta, R. Palmer [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1999. – Vol. 46. – P. 193–202.

594. Unthoff M. The effects of metal plates on posttraumatic remodeling and bone mass / M. Unthoff, M. Finningen // *J. Bone Jt. Surg.* – 1983. – Vol. 65. – № 1. – P. 66–67.

595. Van der Poest Clement E. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture / E. Van der Poest Clement, P. Patka, K. Vandormael // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 586–593.

596. Androgens and bone / D. Vanderschueren, L. Vandenput, S. Boonen [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 389–425.

597. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF- κ B: variations on a common theme / L. Verstrepen, T. Bekaert, T.-L. Chau [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2008. – Vol. 65. – Issue 19. – № 10. – P. 2964–2978.

598. Vuorio E. The family of collagen genes / E. Vuorio // Annu. Rev. Biochem. – 1990. – Vol. 59. – P. 837–872.

599. Wade O.B. Manuel d'orthopedie et traitement des fractures des petits animaux/ O.B. Wade, L. Piermattei Donald, L. Flo Gretchen. – Paris, Maisons – Alfort Cedex, 1994. – 560 p.

600. Wang J. Biomimetic collagen/hydroxyapatite composite scaffolds: Fabrication and characterizations / J. Wang, C. Liu // J. Bionic Eng. – 2014. – Vol. 11. – P. 600–609.

601. Aberrant plex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia / B. Yuan, M. Takaiwa, T.L. Clemens [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – № 2. – P. 722–734.

602. Zachary J.F. Pathologic basis of veterinary disease / J.F. Zachary, M.D. McGavin. – St. Louis, Missouri: «Elsevier», 2012. – 1344 p.

603. Zehetbuer M.J. Nanomaterials by severe plastic deformation / M.J. Zehetbuer, R.Z. Valiev. – New Jersey, Hoboken: «Wiley – Vch», 2006. – 872 p.

604. Zhai Y. Formation of nano-hydroxyapatite on recombinant human-like collagen fibrils / Y. Zhai, F.Z. Cui, Y. Wang // Curr. Appl. Phys. – 2005. – Vol. 5. – № 5. – P. 429–432.

605. Ziegler R. Calcitonin in human pathophysiology / R. Ziegler, U. Deuschle, F. Raul // Hormone Res. – 1984. – Vol. 2. – № 1. – P. 65–73.

ДОДАТКИ

Додаток А

Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА

Міністерство охорони здоров'я України
(назва установи)
01021 м.Київ, вул.Грушевського, 7
(місцезнаходження)
тел.: 253-94-84, 559-29-88

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник державного санітарного лікаря України



М.А. Ситенко

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від "14" 09. 2007р.

№ 05.03.02-07/ 46232

Технічні умови ТУ У 24.6-35291116-001:2007 "Розчини колоїдні наночастинок металів"
(об'єкт експертизи)

код ДКПП: 24.66.48

(код за ДКПП, артикул)

Виробництво розчинів колоїдних наночастинок металів

(сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи)

ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 27, корп. 1, код: 35291116, тел: 524-33-88

(країна, розробник, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", Україна, 03022, м. Київ, вул. Васильківська, 27, корп. 1, код: 35291116, тел: 524-33-88

(заявник експертизи, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи Технічні умови ТУ У 24.6-35291116-001:2007 "Розчини колоїдні наночастинок металів" відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і може бути погоджений (затверджений)

Висновок дійсний до: на термін дії ТУ У 24.6-35291116-001:2007 "Розчини колоїдні наночастинок металів"

При внесенні змін до нормативного документа щодо сфери застосування, умов застосування об'єкта експертизи даний висновок втрачає силу.

Інститут медицини праці АМН України

01033, м.Київ, вул.Саксаганського, 75, тел: (044) 289-96-09,
e-mail: test-lab@ukr.net

(найменування, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

Протокол експертизи

№ 3816 від 13.09.2007 р.

(№ протоколу, дата його затвердження)

Заступник голови експертної комісії

Чернюк В.І.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА САНІТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА

Міністерство охорони здоров'я України
(назва установи)

01021 м.Київ, вул.Грушевського, 7
(місцезнаходження)

253-94-84, 559-29-88

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник головного державного
санітарного лікаря України



Л.М. Мухарська

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи

від 26.09 2008р.

№ 05.03.02-071 62241

Технічні умови ТУ У 24.6-35291116-002:2008 "Розчини комплексні колоїдні наночастинок металів, оксидів металів та гідроксидів металів"

(об'єкта експертизи, виготовлений у відповідності ТУ, ДСТУ, ГОСТ)

код за ДКПП: 24.66.48

(код за ДКПП, артикул)

Виготовлення розчинів комплексних колоїдних наночастинок металів, оксидів металів та гідроксидів металів

(сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи)

ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", Україна, м. Київ, вул. Васильківська, б.27; тел: 257-42-90, код ЄДРПОУ: 35291116

(країна, розробник, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

ТОВ "Наноматеріали і нанотехнології", Україна, м. Київ, вул. Васильківська, б.27; тел: 257-42-90, код ЄДРПОУ: 35291116

(заявник експертизи, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи Технічні умови ТУ У 24.6-35291116-002:2008 "Розчини комплексні колоїдні наночастинок металів, оксидів металів та гідроксидів металів" відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і може бути погоджений (затверджений)

Висновок дієсний до: на термін дії ТУ У 24.6-35291116-002:2008

Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе заявник.

При внесенні змін до нормативного документа щодо сфери застосування, умов застосування об'єкта експертизи даний висновок втрачає силу.

Державна Установа "Інститут медицини праці
АМН України"

Протокол експертизи

Заступник голови експертної комісії

01033, м.Київ, вул.Саксаганського, 75, тел.
приймальня: (044) 284-34-27; e-mail:
yik@nanu.kiev.ua;

секретар експертної комісії: (044) 289-63-94,
e-mail: test-lab@ukr.net

(найменування, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW)

№ 7545 від 24.09.2008р.

(№ протоколу, дата погодження)

Чернюк В.І.

Додаток Б

Технічні умови

ДКПП 21.20.2

УКНД 11.220

ЗАРЕЄСТРОВАНО

ПОГОДЖЕНО

Директор Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, член-кор. НААН, доктор ветеринарних наук, професор, Голова ТК 132 Держспоживстандарту України “Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки”

І. Я. Коцюмбас

“27” травня 2013 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Одеського державного аграрного університету, професор, кандидат біологічних наук

С. С. Корлюк

“15” травня 2013 р.

Суміш наночасток металів “ОСТИВЕТ — І”

для перорального застосування

Технічні умови

ТУ У 21.2-00493008-001:2013

(Уведено вперше)

Дата надання чинності 24.05.2013р.

Чинні до на термін 95%

ТУ У 21.2-00493008-001:2013

ПОГОДЖЕНО

Заступник директора Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок з питань наукового забезпечення стандартизації, сертифікації і державного контролю у ветмедицині, доктор ветеринарних наук

В. О. Величко

“27” травня 2013 р.

РОЗРОБЛЕНО

Доцент кафедри акушерства і хірургії Одеського ДАУ, кандидат ветеринарних наук

А. В. Телятніков
“13” травня 2013 р.

Професор кафедри хірургії ім. І.О. Поваженка НУБіП України, доктор ветеринарних наук

В. Б. Борисевич

“13” травня 2013 р.

ДКПІ 21.20.2

УКНД 11.220

ЗАРЕЄСТРОВАНО

ПОГОДЖЕНО

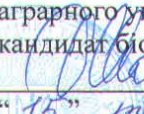
Директор Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, член-кор. НААН, доктор ветеринарних наук, професор, Голова ТК 132 Держспоживстандарту України "Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки"


І. Я. Коцюмбас

"27" травня 2013 р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Ректор Одеського державного аграрного університету, професор, кандидат біологічних наук


С. С. Корлюк

"15" травня 2013 р.

**Суміш наночасток металів "ОСТИВЕТ — II"**

для зовнішнього застосування

Технічні умови

ТУ У 21.2-00493008-002:2013

(Уведено вперше)

Дата надання чинності 27.05.2013 р.

Чинні до на термін дії

ТУ У 21.2-00493008-002:2013

ПОГОДЖЕНО


Заступник директора Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок з питань наукового забезпечення стандартизації, сертифікації і державного контролю у ветмедицині, доктор ветеринарних наук


В. О. Величко

"27" травня 2013 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

Доцент кафедри акушерства і хірургії Одеського ДАУ, кандидат ветеринарних наук


А. В. Телятніков

"13" травня 2013 р.
Професор кафедри хірургії ім. І.О. Поваженка НУБіП України, доктор ветеринарних наук


В. Б. Борисевич

"13" травня 2013 р.

Додаток В
Постанова про затвердження й прийняття до впровадження методичних рекомендацій

ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 1

засідання Науково-методичної ради Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України

21 грудня 2012 року

м. Київ

Присутні: 37 із 42 членів ради

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Розгляд звітів заключних та перехідних науково-дослідних робіт на 2012 рік, які фінансувались за рахунок коштів Державного бюджету України, методичних рекомендацій, вказівок, пропозицій науково-дослідних розробок на 2013 рік

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

1. Застосування наночасток Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак
Розробники: Телятніков А.В. (ОДАУ), Борисевич В.Б. (НУБіПУ), Каплушенко В.Г. (ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології, м. Київ).
Рецензенти: Рубленко С.В. (БНАУ), Красівський А.Й. (Сумський НАУ)).

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Запропоновані колективом науковців методичні рекомендації затвердити і прийняти до впровадження в практику ветеринарної медицини.
2. Зобов'язати авторів методичних рекомендацій надрукувати їх та розіслати до:
 - відділення ветеринарної медицини НААН України;
 - Головні управління ветеринарної медицини АР Крим, областей, міст Києва і Севастополя Держкомветмедицини;
 - ДНКІБШМ;
 - ДНДІЛДВСЕ;
 - факультети ветеринарної медицини вищих навчальних закладів.

Прийнято одногосно членами Науково-методичної ради.

Заступник голови Науково-методичної ради Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України, кандидат ветеринарних наук

В.В. Башинський

Секретар



С.В. Трубка

Додаток Г
Довідки про впровадження рекомендацій у виробництво



ДЕРЖАВНИЙ КОМІТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ УКРАЇНИ

**ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
В МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

пр. Леніна, 288, м. Миколаїв, Україна, 54003
тел. 24-00-23, т/факс 24-00-23, e-mail: vet@upravlinnia.mk.ua
Р/р №35212005000397 ГУДКУ у Миколаївській області м. Миколаїв, МФО 826013
ЄДРПОУ 22440886

29 .12 .2015р. № 01-24/1541/1

ДОВІДКА про впровадження

Дана завідувачу кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету, канд. вет. наук, доценту Телятнікову Андрію Володимировичу в тому, що складені ним «Рекомендації щодо застосування наночасток Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак» розглянуто на нараді начальників управлінь ветеринарної медицини в районах та містах Миколаївської області, схвалені і впроваджуються у виробництво.

Рекомендації вміщують наукові та виробничі дані щодо використання наноаквахелатів металів: Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe; за переломів кісток та їх ускладнень у собак. На підставі проведених гематологічних, біохімічних і рентгенологічних досліджень запропоновані схеми застосування та досліджена дія наноаквахелатів на рівень інтенсивності остеорепації за переломів трубчастих кісток у собак. На підставі рентгеноденситометричних досліджень доведено достовірне збільшення мінеральної насиченості кісток кінцівок у клінічно здорових собак.

В практичних умовах, коли немає можливості встановити характер антибіотикочутливості, більш ніж у третині випадків лікування антибіотиками може виявитись марним або принаймні дуже проблематичним. У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних засобів антисептичної терапії при ранах, що мають місце в зв'язку з відкритими переломами кісток. Розроблений комплекс наноаквахелатів металів: Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe; здатних припиняти ріст і розвиток мікроорганізмів та стимулювати природні захисні

антибактеріальні механізми тваринного організму, доцільно використовувати у практиці ветеринарної медицини.

Начальник головного управління
ветеринарної медицини в
Миколаївській області



О.Р. Калнаус



ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
**ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ
 В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

вул.7-а Пересипська,6, м. Одеса, 65042, тел 716-13-01, факс 712-03-46
 Email: upr@oblvvet.odessa.ua web: www.oblvvet.odessa.ua код ЄДРПОУ 26302951

19.01.2016 р № 40/1 На № _____ від _____

ДОВІДКА про впровадження

Дана завідувачу кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету, кандидату ветеринарних наук, доценту Телятнікову Андрію Володимировичу в тому, що складені ним «Рекомендації щодо застосування наночасток Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак» (затверджені Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України – протокол № 1 від 21 грудня 2012 року) розглянуті на виробничій нараді начальників управлінь ветеринарної медицини в районах та містах Одеської області, схвалені і впроваджуються у виробництво та ветеринарну діяльність.

Рекомендації вміщують наукові та виробничі дані щодо використання наноаквахелатів металів: Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe; при переломах кісток та їх ускладненнях у собак. Представлено схеми їх застосування і дія на рівень інтенсивності остеорепації, що підтверджується за гематологічними, біохімічними та рентгенологічними показниками. Отримані дані дозволяють не тільки використовувати вищезазначені наночастки металів у постфрактурному перебігу лікування уражень кісток, але й використовувати їх з метою профілактики травматичних уражень кісток, наприклад у службовому собаківництві.

Застосування комплексу наноаквахелатів металів, в першу чергу срібла і міді з їх антисептичною активністю в умовах взаємодії мікро- і макроорганізму, є одним з альтернативних способів обробки інфікованих ран. Перспективним у подальшому вдосконаленні антисептичної обробки ран представляється застосування наноаквахелатів металів: Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe; здатних припиняти ріст і розвиток мікроорганізмів та стимулювати природні захисні антибактеріальні механізми тваринного організму.

Начальник головного управління
 ветеринарної медицини в
 Одеській області



П.І. Мельник

Додаток Д

Довідки впровадження матеріалів дисертаційної роботи в навчальний процес під час вивчення дисципліни “Загальна і спеціальна хірургія”, у наукові дослідження університетів

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського державного

аграрного університету

проф. Корлюк С.С.

«15» липня 2016р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Матеріали дисертаційної роботи доцента кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету Телятнікова Андрія Володимировича за темою докторської дисертації «Застосування наночасток металів Mg, Co, Fe, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» використовуються в навчальному процесі та наукових дослідженнях на кафедрі акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету.

Матеріали розглянуті і схвалені на засіданні кафедри акушерства і хірургії факультету ветеринарної медицини (протокол № 10 від «05» липня 2016р.).

Завідувач кафедри акушерства і хірургії

доцент, к. вет. наук

Телятніков А.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Білоцерківського національного
аграрного університету

А.С. Даниленко
04 2016р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Викладені в інформаційному листі доцента кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету Телятнікова Андрія Володимировича дані щодо результатів дисертаційної роботи на тему: «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» використовується у навчальному процесі при вивченні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» та науково-дослідній роботі кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин Білоцерківського національного аграрного університету. Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри хірургії та хвороб дрібних домашніх тварин (протокол № 12 від «26» квітня 2016 р.)


Завідувач кафедри хірургії та хвороб
дрібних домашніх тварин, академік НААН



М.В. Рубленко

Форма

Погоджено
Проректор (відповідальний за
 навчальну роботу)


 Кваша С.М.
 (підпис) (Прізвище, ініціали)

« 10 » 06 2016 р.

Затверджую
Проректор (відповідальний за
 наукову роботу)


 Ібатуллин І.І.
 (підпис) (Прізвище, ініціали)

« 10 » 06 2016 р.

А К Т

про впровадження/використання докторської дисертаційної роботи у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи на тему: «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак», що представлені на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю

16.00.05 – Ветеринарна хірургія

виконаної доцентом кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету

Телятніковим Андрієм Володимировичем

ПБ здобувача

розглянуті на засіданні кафедри хірургії ім. акад. І.О. Поваженка НУБіП України (протокол №15 від 16.05.2016). Результати дослідження впроваджено у навчальну програму кафедри при викладанні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» стосовно стимуляції репаративного остеогенезу в ділянках переломів кісток у собак, при підготовці фахівців ОКР «Бакалавр» та «Магістр» із спеціальності «Ветеринарна медицина» у Національному університеті біоресурсів та природокористування України.

Декан факультету
 ветеринарної медицини,
 професор



М.І. Цвіліховський

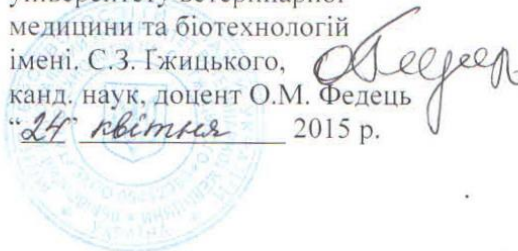
Завідувач кафедри
 хірургії ім. акад. І.О. Поваженка,
 професор



В.П. Сухонос

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
університету ветеринарної
медицини та біотехнологій
імені С.З. Гжицького,
канд. наук, доцент О.М. Федець
“24” квітня 2015 р.



КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

1. Викладені в інформаційному листі доцента кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету Телятнікова Андрія Володимировича дані дисертаційної роботи на тему: «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» використовуються в навчальному процесі при вивченні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» та науково-дослідній роботі кафедри хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.
2. Матеріали розглянуто і схвалено на засіданні кафедри хірургії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького.
Протокол №6 від “06” квітня 2015р.

Завідувач кафедри хірургії,
доцент, канд. вет. наук



Мисак А. Р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Сумського національного
 аграрного університету
 професор Дадика В.І.
 «18» вересня 2015р.




КАРТКА ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Викладені в інформаційному листі доцента кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету Телятнікова Андрія Володимировича дані дисертаційної роботи на тему: «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» використовуються у навчальному процесі та науково-дослідній роботі кафедри хірургії.

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри хірургії (протокол №1 від «2» вересня 2015р.).

Завідувач кафедри хірургії,
 професор, д.вет.наук



Красівський А. Й.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. ректора Дніпропетровського державного
аграрно-економічного університету

професор Кобець А.С.



30 квітня 2015р.

КАРТКА ЗВОРТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ

Викладені в інформаційному листі доцента кафедри акушерства і хірургії Одеського державного аграрного університету Телятнікова Андрія Володимировича дані дисертаційної роботи на тему: «Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак» використовуються в навчальному процесі при вивченні дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія» та науково-дослідній роботі кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин.

Розглянуто та схвалено на засіданні кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин (протокол № 5 від «15» квітня 2015р.).

Завідувач кафедри

хірургії і акушерства с.-г. тварин

доцент, к.б.н.

С. Мас

Масліков С. М.

Додаток Е

Посібник та методичні рекомендації, розроблені на основі
результатів дисертаційної роботи

В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, Н. В. Косинов,
Б. В. Борисевич, В. П. Сухонос, Н. М. Хомин,
А. В. Телятников, Н. А. Волошина, С. М. Ткаченко,
В. А. Дорощук, А. В. Корж, Д. Ю. Литвиненко,
М. А. Кулида, С. Н. Кулинич, В. Б. Борисевич (мл.),
Ю. Б. Борисевич, В. А. Димчев

**НАНОМАТЕРИАЛЫ
И НАНОТЕХНОЛОГИИ
В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ**

УДК 606-022.532:636.09(07)

ББК 48я7

Н25

Борисевич Владимир Борисович, Каплуненко Владимир Георгиевич,
Косинов Николай Васильевич, Борисевич Борис Владимирович,
Сухонос Виктор Петрович, Хомин Надежда Михайловна,
Телятников Андрей Владимирович, Волошина Наталия Алексеевна,
Ткаченко Сергей Михайлович, Дорожук Виктор Александрович,
Корж Анатолий Васильевич, Литвиненко Дмитрий Юрьевич,
Кулида Мария Анатольевна, Кулинич Сергей Николаевич,
Борисевич Владимир Борисович (младший),
Борисевич Юлия Борисовна, Димчев Владимир Афанасьевич

НАНОМАТЕРИАЛЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Под редакцией

доктора ветеринарных наук, профессора В. Б. Борисевича,
доктора технических наук, профессора В. Г. Каплуненко

Н25 Наноматериалы и нанотехнологии в ветеринарной практике /
В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, Н. В. Косинов [и др.]: под редакцией
В. Б. Борисевича, В. Г. Каплуненко. — К.: ВД «Авіцена», 2012. — 512 с.

ISBN 978-966-2144-40-6

В книге представлены характеристики нанобиотехнологии, ее теоретические и практические аспекты и внедрения последних в практику ветеринарной медицины. Отмечается, что наноаквахелаты металлов обладают стимулирующими и антисептическими свойствами, на основе чего разработана комплексная (экзо- и эндогенная) дезинфекция. Биогенно-биоцидный стимулирующий эффект наноаквахелатов металлов в животном организме наименован эффектом Борисевича-Каплуненко-Косинова. Представлена краткая характеристика наиболее значимых препаратов на основе наноаквахелатов металлов – механизм действия, дозирования, пути введения, целесообразность использования при отдельных инфекционно-воспалительных поражениях и травмах. Сделан акцент на преимуществе применения в ветеринарной медицине наноаквахелатов металлов вместо свободных (несвязанных) металлических наночастиц в связи с проблемой токсичности и непредсказуемости действия последних. Основное внимание сосредоточено на лечении болезней животных и птиц. Данное издание является первым такого рода в странах СНГ.

Рецензенты

Издепский Виталий Иосифович, доктор ветеринарных наук, профессор
Калиновский Григорий Николаевич, доктор ветеринарных наук, профессор

ISBN 978-966-2144-40-6

© Борисевич В. Б., Каплуненко В. Г., Косинов Н. В.,
Борисевич Б. В., Сухонос В. П., Хомин Н. М.,
Телятников А. В., Волошина Н. А., Ткаченко С. М.,
Дорожук В. А., Корж А. В., Литвиненко Д. Ю.,
Кулида М. А., Кулинич С. Н., Борисевич В. Б. (младший),
Борисевич Ю. Б., Димчев В. А., 2012

**МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ
ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**РЕКОМЕНДАЦІЇ
ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ НАНОЧАСТОК
Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
І ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК
ТА ОСТЕОМІЄЛІТУ У СОБАК**



ОДЕСА – 2013

УДК: 619:616.71:597.118:636.7 (083.13)

Висвітлено основні аспекти антисептико-стимулюючого впливу наночасток аквахелатів металів Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe та можливі шляхи вирішення питань кісткової патології у собак. Для практикуючих фахівців ветеринарного і біологічного профілів, науковців, студентів, спеціалістів і магістрантів.

Розглянуто та затверджено Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 1 від « 21 » грудня 2012р.)

Рекомендації розробили:

А.В. Телятніков, канд.вет.наук, доцент

(Одеський державний аграрний університет);

В.Б. Борисевич, доктор ветеринарних наук, професор

(Національний університет біоресурсів і природокористування України);

В.Г. Каплуненко, доктор технічних наук

(ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м.Київ)

Рецензенти:

М.Г. Калиновський, доктор ветеринарних наук, професор, зав. кафедри акушерства і хірургії Житомирського національного агроекологічного університету

А.Й. Красівський, доктор ветеринарних наук, професор, зав. кафедри хірургії Сумського національного аграрного університету

С.В. Рубленко, доктор ветеринарних наук, професор кафедри хірургії Білоцерківського національного аграрного університету