

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ТЕЛЯТНИКОВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**



УДК: 619:616.71-001.5:597.116:636.7

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

16.00.05 – ветеринарна хірургія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора ветеринарних наук

Біла Церква – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному аграрному університеті Міністерства освіти і науки України

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

**Офіційні опоненти:** доктор ветеринарних наук, професор,  
академік НААН України  
**Рубленко Михайло Васильович,**  
Білоцерківський національний аграрний  
університет, завідувач кафедри хірургії  
та хвороб дрібних домашніх тварин;

доктор ветеринарних наук, доцент  
**Мисак Андрій Романович,**  
Львівський національний університет ветеринарної  
медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,  
завідувач кафедри хірургії;

доктор ветеринарних наук, професор  
**Горальський Леонід Петрович,**  
Житомирський національний агроєкологічний  
університет, завідувач кафедри анатомії і гістології,  
директор Науково-інноваційного інституту  
тваринництва та ветеринарії.

Захист дисертації відбудеться “27” квітня 2017 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 27.821.02 у Білоцерківському національному аграрному університеті за адресою: 09111, м. Біла Церква, вул. Ставищанська, 126; навчальний корпус № 8, ауд. № 227.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Білоцерківського національного аграрного університету за адресою: 09117, м. Біла Церква, площа Соборна, 8/1.

Автореферат розісланий “7” березня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради \_\_\_\_\_ М.П. Чернозуб

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Травматизм у дрібних домашніх тварин, особливо в умовах великих міст, становить близько 50 % хірургічної патології (Борисевич В.Б., Петренко О.Ф., 2001; Пустовіт Р.В., Данилейко Ю.М., Рубленко М.В., 2006), а серед травм майже 45 % реєструються переломи кісток, лікування яких у собак є надзвичайно складною проблемою (Авраменко Т.О., 2001; Петренко О.Ф., 2002; Хомин Н.М., Мисак А.Р., 2015).

За вивчення репаративного остеогенезу в зв'язку із травмами кісток та їх ускладненнями, дослідники (Петренко О.Ф., 2002; Johnson A.L., 2006 та ін.) переважно звертали увагу на удосконалення накісткового, інтрамедулярного чи зовнішнього черезкісткового остеосинтезу. В ряді робіт (Рубленко М.В., Андрієць В.Г., 2015; Рубленко М.В., Семеняк С.А., 2015) обґрунтовано застосування остеопластичних матеріалів для заміщення кісткових дефектів. Також запропоновані численні способи біологічного, фармакологічного і фізичного впливу для оптимізації репаративного остеогенезу (Грищенко Н.В., 2000; Дорощук В.О., 2004; Київська Г.В., 2007; Пустовіт Р.В., 2008; та ін.).

Водночас завдяки низці робіт (Борисевич В.Б. та співав., 2008, 2010) сформовано новий напрям – нановетеринарія, що включає розроблення нанопристроїв і наноматеріалів для забезпечення діагностики, лікування та профілактики різноманітних хвороб у тварин. Найбільш перспективними для використання у ветеринарії є металеві наночастинки, дія яких ґрунтується на фізичних явищах. Насамперед це стосується гідратованих наночастинок металів, отриманих за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології. Хелатування наночастинок молекулами води дозволяє їм легко проникати через мембрани клітин та проявляти високу біологічну активність. До того ж, гідратовані наночастинки металів, таких як Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, у вигляді колоїдних розчинів вже промислово виготовляються в Україні (Косінов М.В., Каплуненко В.Г., 2007, 2008). Поряд з цим 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 (Shpak A.P. et al., 2003; Hirsch L., Gobin A. et al., 2006).

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,  $\alpha$ -амілаза, 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.

**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 обґрунтовано 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 “Наноматеріали 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”, присвяченій 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.).

**Структура та обсяг дисертації.** Робота складається з вступу, огляду літератури, розділу вибір напрямів досліджень, матеріали і методи виконання роботи, 10 розділів власних досліджень, узагальнення результатів досліджень та їх аналіз, висновків і пропозицій виробництву, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 218 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 36 таблицями та 44 рисунками. Список використаних джерел включає 605 найменування, у тому числі 221 – латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ**

Робота виконана протягом 2007–2016 рр. на лабораторних тваринах із віварію Одеського ДАУ та собаках в умовах ветеринарних клінік м. Одеси з дотриманням біоетичних норм відповідно до Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” від 28.03.2006 р. та “Європейської конвенції про захист хребетних тварин” від 13.11.1987 р. У роботі використовували гідратовані наночастинки наноаквахелатів металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, одержані за допомогою ерозійно-вибухової нанотехнології (ТОВ “Наноматеріали і нанотехнології”, м. Київ).

На першому етапі досліджень вивчали поширеність, структуру та клініко-морфологічну характеристику переломів кісток у собак (n=747). Морфометричні характеристики променевої (n=10) і великогомілкової (n=10) кісток вивчали на трупах собак після їх препарування, повздовжнього і поперечного розпилів, а фізичні – у клінічно здорових собак (n=10) за комп’ютерно-томографічними (КТ) критеріями щільності в одиницях Хаунсфілд. Для визначення гістоморфологічних особливостей діафізів променевої і великогомілкової кісток у клінічно здорових собак віком 1–2 роки (n=5) отримували за ксилазин-кетамінового наркозу біоптати методом економної трепанобіопсії. Гістоморфологічні дослідження проводили і



у собак з переломами кісток передпліччя та гомілки (n=35). Біоптати фіксували у 10%-му формаліні, декальцинували у 7 %-й азотній кислоті, а заморожені та парафінові гістозрізи фарбували гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон.

Доклінічні дослідження суміші наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag проводили на лабораторних тваринах. При дослідженні подразнюючої дії на шкіру і слизові оболонки в дослідну та контрольну групу відбирали по 6 кролів масою 2,2 – 2,4 кг. Площа нанесення наноаквахелатів дорівнювала 5 % від загальної поверхні тіла тварини в дозах від 0,02 до 0,1 мл/см<sup>2</sup> (в концентрації від 100 до 1000 мг/л, розмір наночастинок 1–50 нм) за експозиції 4 год, а реакцію шкіри оцінювали через 1 і 16 год. У контрольній групі проводили аплікацію деіонізованої води. Подразнюючу дію наноаквахелатів металів за внутрішньо-шкірного введення в об'ємі 0,1 мл (200 мг/л) оцінювали за інтенсивністю забарвлення тканин на тлі внутрішньовенного введення 1%-го розчину трипанового синього (1 мл/кг) через 30, 60 і 180 хв. Подразнюючий вплив суміші наноаквахелатів металів на слизові оболонки встановлювали візуальною оцінкою стану кон'юнктиви, рогівки та повік кролів після закапування в око 2 крапель суміші наноаквахелатів металів (100 мг/л).

Оцінку шкірно-резорбтивної дії суміші наноаквахелатів металів (100 мг/л) проводили на білих мишах (n=40) масою 18±2 г за експозиції 2 год/добу протягом 14 діб. У білих щурів (n=40) масою 210±10 г суміш наноаквахелатів металів наносили на попередньо підготовлені ділянки шкіри за щільності нанесення 0,5–0,6 мл/см<sup>2</sup> і експозиції 2 год 7 разів на тиждень.

Для вивчення алергізуючих властивостей суміші наноаквахелатів металів у білих щурів дослідної групи (n=8) на епільовану шкіру наносили по 0,5 мл препарату на площі 5 см<sup>2</sup> при щільності 0,1 мл/см<sup>2</sup> (200 мг/л) 1 раз на добу протягом 18 діб. Перше тестування проводили шляхом нанесення препарату в дозі у 5 разів більшій 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. Контрольним тваринам застосовували лише мінімальні дози.

Вплив перорального застосування наноаквахелатів на показники міцності кісток зейгоподія вивчали на собаках дослідної групи (n=5), яким щоденно задавали по 5 мл суміші рівних частин наноаквахелатів: Mg, Co, Cu, Zn, Ag (концентрація 100 мг/л, розмір наночастинок 1–50 нм, 0,1мл/кг кожного наноаквахелату металу). В контрольній групі тварини (n=5) отримували таку ж кількість води. Протягом 31 доби у тварин визначали показники загального клінічного стану, за рентгенографії на середині діафіза – діаметр кістки, а за допомогою мікрофотометра встановлювали її щільність (рентгеноденситометрія).

У наступній серії дослідів вивчали вплив перорального застосування наноаквахелатів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) на гематологічні показники, неспецифічну резистентність, імунологічний статус та функціональний стан печінки і нирок у клінічно здорових собак. У дослідних групах (по 5 гол) протягом 31 доби щоденно

перорально задавали по 10 мл суміші рівних частин наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag, як зазначено вище, а у контрольних (по 5 гол) – таку ж кількість води.

У тварин визначали загальний клінічний стан та показники крові перед проведенням і під час досліджень на 14-ту і 32-у добу. Кількість гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів і лейкограму визначала загальноприйнятими методами, загального білка – рефрактометром, а білкових фракцій – нефелометрично, активність супероксиддисмутази в еритроцитах та активність каталази в крові – спектрофотометрично, активність ЛФ в сироватці крові – за показником гідролізу  $\beta$ -гліцерофосфату, фагоцитарну активність нейтрофілів – за Е.Ф.Чернушенко та Л.С.Когосовою (1978), БАСК – за О.В.Смирновою (1978), активність бета-лізину – за О.В.Бухарінім (1970), лізоцимну активність – фотокolorиметрично із тест-культурою *Micrococcus lysodecticus* (штам 2655).

В крові також визначали основні імунологічні показники: фракції імуноглобулінів (G, A, M) – методом радіальної імунодифузії за G. Mancini (1970); Т- і В-лімфоцити і їх субпопуляції за M. Jondal et al. (1972) та S. Limatibul et al. (1978).

Вивчення функціонального стану печінки і нирок проводили за активністю індикаторних ферментів у сироватці крові: АсАТ і АлАТ – методом Райтмана і Френкеля; ГГТП – колірною реакцією з L- $\gamma$ -глутаміл-n-нітроаніліном; ЛФ – набором реактивів фірми “SIMKO Ltd”; ЛДГ – методом Савела і Товарека; ХЕ – фотометрично із використанням субстрату ацетилхолін хлориду та  $\alpha$ -амілази – методом Каравея; за вмістом у сироватці крові загального білка і білкових фракцій, білірубіну (метод Ієндрашика в модифікації В.І.Левченка та В.В.Влізла), за рівнем сечовини (реакцією з діацетилмонооксимом), а креатинін – ензиматичною реакцією Яффе.

Оцінку ступеня системних порушень за скелетної травми і їх корекції наноаквахелатами металів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) проводили на 56 щурах-самцях масою 180 – 210 г. Одну групу склали інтактні тварини. Іншим гризунам під ефірним наркозом моделювали закритий перелом діафіза стегнової кістки без наступної іммобілізації. Щурам дослідної групи додатково через 1 год після травми перорально задавали по 1 мл/добу суміші наноаквахелатів (100 мг/л) У щурів контрольної та дослідної груп проводили декапітацію через 10, 25 та 42 доби, серіями по 8 гол. При цьому у сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) за Николайчик В.В. (1991), малонового діальдегіду (МДА) – за Андреєвою Л.И. (1988), концентрацію лимонної, молочної і янтарної кислот, відношення маси надниркових залоз до 100 г маси тіла тварини, а у кістковому регенераті через 42 доби після перелому – вміст загального кальцію і фосфору, колагену і неколагенових білків, лимонної кислоти.

Надалі вивчали вплив наноаквахелатів металів на перебіг репаративного остеогенезу в собак за спонтанних переломів кісток зейгоподія без зміщення уламків. Тваринам накладали іммобілізуючі затвердіваючі пов'язки, дослідним щоденно перорально задавали 10 мл суміші рівних частин наноаквахелатів: Mg, Co,

Cu, Zn, Ag (концентрація 100 мг/л, 0,1мл/кг кожного наноаквахелату металу), а контрольним – таку ж кількість води. У тварин визначали клінічний стан, проводили рентгенографію та гематологічне дослідження на 7, 14 та 28-му добу після виникнення перелому.

У наступній серії дослідів сформували чотири групи (по 5 гол. у досліді та 10 гол. у контролі) собак із закритими переломами променевої і великогомілкової кісток. У першій дослідній групі застосовували екстракортикальний остеосинтез, у другій – остеосинтез ребристим штифтом, третій – штифтом круглого перерізу і у четвертій накладали затвердіваючу декстринову пов'язку. Собакам усіх дослідних груп упродовж 35 днів щоденно перорально задавали суміш рівних частин наноаквахелатів, як зазначено вище. У контрольних групах проводили відповідне лікування, але без застосування наноаквахелатів. Протягом дослідження проводили рентгенологічне дослідження, оцінювали загальний клінічний стан та на 21-у добу після остеосинтезу в сироватці крові визначали загальний кальцій, неорганічний фосфор і лужну фосфатазу.

Далі визначали ефективність різних способів застосування наноаквахелатної терапії, для чого сформували 3 дослідні та контрольну групи по 5 гол. у кожній із закритими переломами кісток передпліччя і гомілки без зміщення уламків. Тваринам першої дослідної групи накладали парафінову затвердіваючу пов'язку та протягом 31-ої доби щоденно перорально задавали по 10 мл суміші наноаквахелатів, у другій дослідній під парафіною пов'язкою залишали шар марлі, до неї підводили тонку канюлю, через яку щоденно (31-у добу) вливали по 10 мл вищезазначеної суміші, а у третій 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 визначали клінічний стан, проводили біохімічні дослідження крові (загальний кальцій, неорганічний фосфор, магній, лужна і кисла фосфатази) на 7-у, 14-у, 24-у добу та рентгенологічний контроль перебігу репаративного остеогенезу.

Вплив наноаквахелатів металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) на мінеральну насиченість кісток вивчали у клінічно здорових і у собак з переломами. Попередньо порівнювали рентгеноденситометричну щільність діяфізів променевих (n=6) і великогомілкових (n=6) кісток у здорових собак (1-2 роки, маса 10–10,5 кг) та рівень мінералізації кісткової тканини: відбирали трепанобіоптати у ділянці діяфізів та спалювали їх у муфельній печі при 500<sup>0</sup>С. Водночас сформували окрему групу (n=5) клінічно здорових собак, яким застосовували наноаквахелати металів перорально у дозі 6 мл 2 рази на добу протягом 30 днів (концентрація 100 мг/л, 0,1 мл/кг кожного наноаквахелату металу). Також мінеральну насиченість кісток кінцівок у динаміці перебігу фрактурної хвороби вивчали за фіксації кісткових уламків гіпсовою пов'язкою. При цьому наноаквахелати металів застосовували (n=5) як і у попередньому випадку, а контрольні собаки (n=5) отримували таку ж кількість води.

Поряд 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) як зазначено вище, а у контрольній (n=5) – таку ж кількість води. Заморожені та парафінові зрізи біоптатів регенератів у період 10–25-ї доби фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, бромфеноловим синім, альциновим синім і проводили ПАС-реакцію.

Вивчення змін системи сполучної тканини за використання наноаквахелатів металів (Mg, Co, Cu, Zn, Ag) провели у двох групах собак з відкритими переломами променевої і великогомілкової кісток. Лікування включало хірургічну обробку рани, остеосинтез та місцеву антисептику. Накладали вікончатую затвердіваючу пов’язку та через канюлю в рану вводили: у контрольних тварин розчин кламоксили в дозі 0,1 мл/кг маси тіла 1 раз на добу; у дослідних – 10 мл комплексу наноаквахелатів металів у концентрації 100 мг/л. У сироватці крові тварин визначали вміст глікопротеїнів за методом О.П. Штейнберга та Я.І. Доценка (1984), глікозаміногліканів – за методом М.Р. Штерна та співавт. (1990), кількість сіалових кислот – методом Гесса (1982).

Відкриті переломи нерідко ускладнюються остеомієлітом, у зв’язку з чим проводили бактеріологічне дослідження ранового ексудату за Т.І. Таммом (1995), яке включало ідентифікацію збудників, їх кількість і чутливість до антибактеріальних препаратів.

За постфрактурного гнійного остеомієліту трубчастих кісток у собак проводили пломбування секвестральної порожнини желатином на фоні терапії цефтріаксоном. Для кожної дослідної групи (по 5 гол.) підбирали контрольні групи (по 5 гол). 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 %-м умістом суміші (1:1) тетрацикліну з ципрофлоксацином – перша дослідна група та 5 %-ї суміші аквахелатів наночастинок металів (Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag) – друга дослідна група. Для ущільнення желатинової маси, останню обробляли 5 %-м розчином формаліну. Для іммобілізації застосовували затвердіваючу парафінову пов’язку, нижній шар якої не просочували парафіном. У хворих тварин проводили клінічні та гематологічні дослідження.

У заключній серії дослідів вивчали особливості перебігу ранового пост-травматичного гнійного остеомієліту у собак за місцевого застосування антибіотикотерапії та суміші наноаквахелатів металів. Бактеріологічно виділяли збудники неспецифічної гнійної інфекції (стафілококи, стрептококи, кишкову паличку тощо). Після знеболювання проводили секвестротомію, накладали затвердіваючу вікончатую парафінову пов’язку, а секвестральну порожнину двічі на день промивали у собак контрольної групи (n=7) кламоксилом, а дослідної (n=7) – сумішшю наночастинок Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag (концентрація 100 мг/л).

Після оперативного втручання усім тваринам проводили курс терапії, що включав димедрол, анальгін, аскорбінову кислоту, кальція глюконат і тетравіт у загальноприйнятих дозах. Також проводили клінічні і біохімічні дослідження крові.

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

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ**

### **Поширеність та клініко-морфологічна характеристика переломів кісток периферичного скелета у собак**

Протягом 2007–2012 рр. у м. Одеса частка переломів кісток серед хірургічної патології становила 8,97 %, з них грудної кінцівки – 30,8 %, тазової – 51,8 %, а решта (17,4 %) – щелеп, хребців і таза.

Встановлено, що найбільша частка закритих фрактур мала місце за травм осового скелета – 81,5 %, дещо менша кісток тазової – 73,6 % і грудної кінцівки – 65,7 %. Водночас найбільшою виявилася частка відкритих переломів у ділянці грудної кінцівки – 29,1 %, дещо меншою – 22,5 % тазової та майже вдвічі (14,6 %) меншою – осового скелета. Відкриті переломи, ускладнені гнійною інфекцією, частіше реєстрували за травм грудної кінцівки – 20,1 %, менше – тазової (15 %) та інших ділянок скелета – 10 %. Надломи і тріщини кісток у загальній структурі переломів були у межах 1,5–3,5 %.

Найбільша частка повних переломів трубчастих кісток припадала на ділянку зейгоподія: ліктьова і променева – 25,6 %, кістки гомілки – 27,6 %. У ділянці стилоподія найбільше травмувалася стегнова кістка – 34,6 %, тоді як плечова – 8,1%. При цьому серед переломів останньої частіше були закриті прості діафізарні – 41,7 %. Переломи стегнової кістки також більше локалізувалися у ділянці діафіза: 38,7 % – прості закриті та 12,3 % – закриті оскольчасті. При чому частка переломів метафіза і епіфіза також була досить великою – 21,1 та 7,8 % і 14,7 та 2,9 %, відповідно. Відкриті ж фрактури стегна (2,5 %) реєструвалися лише в ділянці діафіза.

Переломи кісток зейгоподія у переважній більшості локалізувалися у ділянці діафіза. Відкриті прості фрактури кісток передпліччя становили 22,5 %, а оскольчасті – 6 %, тоді як закриті – 31,1 та 10,6 %, відповідно. Для ділянок метафізів та епіфізів передпліччя більш характерними виявилися закриті прості фрактури – 9,3 та 7,9 %, відповідно.

У ділянці гомілки діафізарні відкриті прості переломи становили 19,6 %, оскольчасті – 9,8 %, а діафізарні закриті – 23,9 та 8 %, відповідно. Метафізарні та епіфізарні прості закриті переломи гомілки дорівнювали 8 та 7,4 %, відповідно. Виявилася досить суттєвою серед травм гомілки частка метафізарних відкритих простих – 14,1 % та оскольчастих – 4,3 % переломів. Частка переломів фаланг пальців була невеликою: 3,2 % – на грудній та 0,9 % – на тазовій кінцівках.

## **Морфологічна характеристика променевої і великогомілкової кісток у собак**

**Анатомо-топографічні та комп'ютерно-томографічні показники променевої та великогомілкової кісток.** За результатами морфометричних вимірювань діаметри кістково-мозкового каналу великогомілкової кістки в ділянках епіфізів і діафіза 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 діафіза, порівняно з великогомілковою кісткою, не мають чіткого взаємозв'язку з частотою діафізарних переломів, що узгоджується із показниками структури переломів.

Приблизно однакова частота діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток у собак, швидше за все, пояснюється більш щільною структурою кісткової тканини променевої кістки в ділянці діафіза (табл. 1). Тобто існує пряма залежність міцності кісткової тканини від ступеня її щільності.

*Таблиця 1*

**Комп'ютерно-томографічні показники щільності променевої  
і великогомілкової кісток у собак в нормі, од.Хаунсфілда (n=10)**

Кістка	Проксимальний епіфіз	Діафіз	Дистальний епіфіз
Променева	1130±0,56	1269±0,96	1246±0,82
Великогомілкова	1562±0,55	1239±1,47	1284±1,59
Значення P	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Гістологічні особливості діафіза променевої і великогомілкової кісток у собак** полягають у наявності одночасно відносно вузьких і відносно широких каналів Гаверса та відсутності чітко вираженої остеонної будови кістки навколо них. На межі цих двох каналних систем розташовується проміжна канална зона, де поруч із вузькими каналами виявляються широкі. У цілому кісткова тканина виглядає дифузно-гомогенно, а остеобласти і остецити в її товщі розташовані невпорядковано. Також виявляються окремі, надзвичайно широкі Гаверсові канали, які заповнені кістково-мозковою тканиною. Компактна речовина не має пластинчастої будови у вигляді концентричних, вставлених один в одного периканальних кісткових футлярів, тобто вона дифузно-гомогенна.

Встановлено, що колаген I типу являє собою основу органічного матриксу кістки, а на осеомукоїд у собак припадає незначна його частина. Тобто колаген кістки відіграє основну роль у фіксації гідроксиапатиту.

У ділянці діафіза променевої й великогомілкової кісток у собак кісткова тканина на межі з ендостом зазнає вираженої преформації – набуває вигляду досить тісно прилягаючих одна до одної, видовжених кісткових пластинок. Останні формують дві взаємно перпендикулярні системи – повздовжню (вздовж довгої кісткової вісі) і циркулярну, розташовану в фронтальній площині (рис. 1).

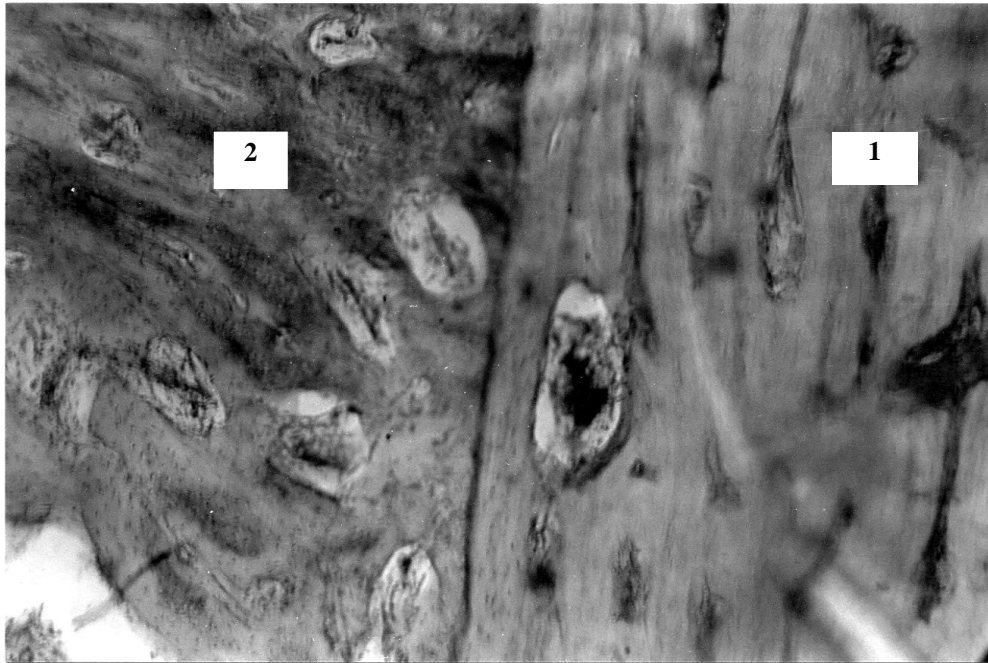


Рис. 1. Діафіз великогомілкової кістки собаки: 1 – повздожня система кісткових пластинок; 2 – циркулярна система кісткових пластинок. Фарбування гематоксиліном Караці та еозином. Зб.×80.

У реакції з пікрофуксином виявляється дефінітивний (зрілий) колаген, який забарвлюється в червоний колір, і незрілий (недостатньо гідроксильований колаген), який сприймає пікринову кислоту і забарвлюється в жовтий колір.

### **Гістоморфологія травм променевої та великогомілкової кісток у собак**

**Гістоморфологічні зміни за діафізарних переломів** променевої та великогомілкової кісток на 7-му добу характеризувалися наявністю волокнистої сполучної тканини та новоутворених елементів кісткової тканини. Кісткова тканина, що починає формуватися в місці перелому, подібна до губчастої кістки з нерівномірним розташуванням остеоцитів і слідів крововиливів. У подальшому, на 14-ту добу, ділянка перелому повністю заповнена новоутвореною губчастою кістковою тканиною з відносно великою кількістю остеоцитів і вузькими каналами Гаверса, поряд з якою на окремих ділянках виявляли невеликі за розмірами ділянки хрящової тканини, що відображає неповну репаративну регенерацію.

Отже, ділянки діафізарних переломів променевої і великогомілкової кісток у собак зрощуються за рахунок формування в них сполучної та кісткової тканини, а місцями це відбувається в послідовності: волокниста сполучна тканина → хрящова → кісткова тканина. В ділянці перелому спочатку утворюється незрілий осейн, який містить недостатню кількість вуглеводневих сполук, а на 14-ту добу вона набуває типової для трубчастої кістки гістоморфологічної картини.

**Гістоморфологічні зміни при забоях у ділянці діафіза** променевої та великогомілкової кісток у перші 3–5 дів характеризуються порушенням кровотоку і набряком у судинних каналах кістки, а також периостеоцитарними набряками

(рис. 2). В кровоносних судинах відбувається стаз і порушення реологічних властивостей крові, більш виражених у речовині губчастої кістки. Це супроводжувалося 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 із кінцевих молекул поліпептидних ланцюгів осеїну.

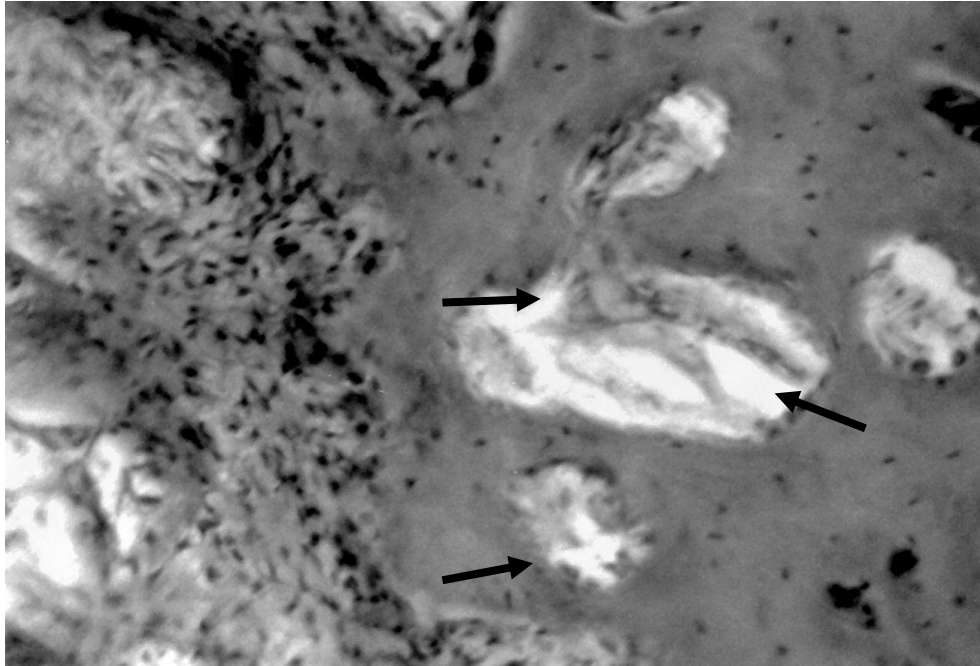


Рис. 2. Ділянка забою діяфіза великогомілкової кістки собаки: набряк у каналах Гаверса (показано стрілками). Фарбування гематоксиліном Караці та еозином. Зб. х 100.

Місцями виявляли мікророзриви кісткової тканини. Тривалий перебіг гістопатологічних змін призводить до дислокаційних порушень мікроанатомічних характеристик остеонної будови кістки, викривлення окремих груп остеонів без помітних макроанатомічних змін самої кістки. В окремих випадках у губчастій речовині всередині кістки на тлі тривалого набряку з явищами крововиливів всередині окремих вічок розвивалася дистрофія, некробіоз і некроз острівців кісткової тканини. Спостерігалися невеликі осередки заміщення кісткової тканини пухкою волокнистою сполучною тканиною, що можна кваліфікувати як остеосклероз.

### **Вивчення місцево-подразнюючого, шкірно-резорбтивного і алергізуючого впливу суміші наноаквахелатів металів на організм лабораторних тварин**

У кролів нашкірна аплікація суміші наноаквахелатів металів не викликала пошкодження шкіри у вигляді еритеми або набряку. За її внутрішньошкірного введення встановлено, що через 30 хв після ін'єкції виявлялася слабка



подразнювальна дія, яка через 1 год була помірною, а через 3 год зменшувалась до слабкої і у наступні періоди спостережень не проявлялась. За нанесення суміші на кон'юнктиву кролів їх клінічний стан суттєво не відрізнявся від здорових тварин. Проте, в період 2, 3 та 5-ї год у дослідних тварин вірогідно прискорювалася частота дихання, що узгоджується з наявністю легкої подразнювальної дії за внутрішньошкірного введення суміші. За візуальної оцінки стану кон'юнктиви, рогівки і повік очей кролів встановлено, що суміш наноаквахелатів металів спричиняє слабке подразнення кон'юнктиви через 1 год після її інстиляції, яке до 5-ої години зникає.

Досліди на білих мишах і щурах засвідчили, що суміш наноаквахелатів не справляє шкірно-резорбтивного ефекту, а за вивчення алергізуючих властивостей її 18-кратна аплікація не спричиняла явищ сенсibiliзації (відсутність гіперемії, набряку шкіри, десквамації).

### **Вплив наноаквахелатів металів на гомеостазологічні показники у клінічно здорових собак**

**Фізичні показники трубчастих кісток.** Протягом усього періоду перорального застосування суміші наноаквахелатів металів показники загального стану тварин, температури тіла, частоти дихання і пульсу визначались у межах фізіологічної норми. При цьому в дослідних тварин діаметр діафіза променевої кістки вірогідно збільшився на 12,4 %, щільність діафіза – на 2,2 %, а показники великогомілкової кістки – на 6,5 % та на 2,5%, відповідно (табл. 2). Тобто суміш наночастинок металів суттєво активізує метаболізм кісткової тканини, зокрема його анаболічну фазу.

*Таблиця 2*

**Показники діаметра (мм) та щільності (мг/мм<sup>3</sup>) променевої і великогомілкової кісток**

Показник	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

**Стан морфологічних і біохімічних показників крові.** За перорального застосування суміші наноаквахелатів металів всі досліджувані морфологічні та біохімічні показники крові не перевищували межі фізіологічної норми, що свідчить про достатню безпеку наноаквахелатів для собак. Водночас через 14 діб від початку їх застосування у дослідних тварин, порівняно з контрольними, підвищився вміст гемоглобіну на 12,5 %, еритроцитів – на 22 %, загального білка – на 4,5 %, зросла

активність супероксиддисмутази – на 5,8 %, каталази – на 2,6 % та лужної фосфатази – на 28,5 %. На 32-у добу у тварин дослідної групи показники також виявилися вищими, ніж у контролі: гемоглобін – на 16,8 %, еритроцити – на 32,8 %, лейкоцити – на 5,4 %, загальний білок – на 3,6 %, альбуміни – на 5,8 %, альфа-глобуліни – на 17,9 %, бета-глобуліни – на 14,8 %, гама-глобуліни – 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.

**Стан показників неспецифічної резистентності.** За перорального застосування наноаквахелатів металів у сироватці крові собак через 14 діб вірогідно підвищилися, порівняно з контролем, показники лізоциму – на 18,2 %, бета-лізину – на 15,0 %, бактерицидної активності сироватки крові (БАСК) – на 7,3%. Через 32 доби вони також виявилися вищими: на 36,8 %; 25,4 та 12,2 %, відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

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

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

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

Поряд з цим фагоцитарний індекс нейтрофілів крові у собак дослідної групи виявився більшим, ніж у тварин контрольної групи, на 9,3 % ( $P < 0,05$ ) і лише на 32-гу добу, тоді як фагоцитарне число збільшилося на 58,2 % уже на 14-у добу, а на 32-гу добу – на 69,3 % ( $P < 0,001$ ). Ймовірно, це зумовлено посиленням під впливом наноаквахелатів металів насамперед активності рецепторного апарату фагоцитів, а не оновленням всієї популяції циркулюючих нейтрофілів.

**Стан показників специфічного імунітету** характеризувався в досліді та в контролі практично однаковими величинами, що свідчить про абсолютну безпечність перорального застосування наноаквахелатів металів для імунної функції

тваринного організму. Водночас за їх застосування спостерігалася певна тенденція до посилення імунологічної реактивності.

**Функціональний стан печінки і нирок.** За перорального введення наноаквахелатів металів зміна активності цілої низки ферментів сироватки крові не мала вірогідного характеру. Тобто вони не впливали на процеси трансамінування і стан плазматичних мембран клітин печінки. Водночас під впливом наноаквахелатів металів посилювалася білок- і сечовиносинтезувальна та пігментна функції печінки, що супроводжувалося підвищенням, порівняно з контролем, умісту в 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 відбувалися в межах показників фізіологічної норми.

При цьому збільшення вмісту в крові сечовини, креатиніну та білірубіну в межах норми відображає посилення функції гепатобіліарної системи і нирок.

Отже, пероральне застосування суміші наноаквахелатів металів сприяє покращенню морфометричних і фізичних характеристик кісткової тканини на фоні анаболічного ефекту, підвищення гемопоетичної та неспецифічної імунологічної активності.

#### **Вплив наноаквахелатів на метаболічні фактори травматичної хвороби за модельних переломів кісток**

За модельного перелому стегнової кістки у щурів відбувалося вірогідне підвищення вмісту в сироватці крові молекул середньої маси, малонового діальдегіду, молочної, янтарної та лимонної кислот, а також збільшення маси надниркових залоз, що є свідченням розвитку стресової реакції, посилення анаеробного гліколізу, ендотоксикозу та компенсаторного посилення енергетичного балансу. Водночас у випадку перорального застосування суміші наноаквахелатів ці явища були менш виражені. Так, на 10-у 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-у 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 ( $P < 0,001$ ).

При цьому в щурів, яким застосовували наноаквахелати металів, спостерігали більш раннє користування травмованою кінцівкою, швидке зменшення набряку м'яких тканин, практично відсутність больової реакції уже через 5–7 діб після перелому та порушень динаміки приросту маси тіла. На 42-у 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 ( $P < 0,05$ ).

Отже, пероральне застосування наноаквахелатів за переломів трубчастих кісток зменшує прояв синдромів травматичної хвороби та сприяє формуванню повноцінного кісткового регенерату.

### **Клініко-експериментальне обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів кісток у собак**

**Клініко-гематологічна характеристика консолідації закритих переломів кісток за перорального застосування наноаквахелатів металів.** За клініко-рентгенологічними показниками, термін консолідації закритих без зміщення діафізарних переломів кісток передпліччя чи гомілки у собак дослідної групи із пероральним застосуванням наноаквахелатів металів становив  $31,3 \pm 0,67$  доби, а у тварин контрольної групи був у 1,2 раза ( $P < 0,01$ ) більшим –  $36,5 \pm 1,08$  доби. Пероральне давання наноаквахелатів металів, порівняно з контролем, уже через 7 діб супроводжувалося підвищенням 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 %. Через 14 діб вміст гемоглобіну в крові, порівняно з контролем, був вищим на 25,4 %, еритроцитів – на 10,2 %, загального білка – на 10,2 %, глюкози – на 13,5 %, кальцію – на 11,5 %, за одночасного зменшення вмісту лейкоцитів – на 31,8 %, фосфору – на 16,6 %. Через 28 діб, порівняно 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 одночасного зменшення вмісту лейкоцитів на 35,5 %, фосфору – на 4,08 %. Поряд з цим, починаючи з 7-ї доби, у тварин дослідної групи динамічно нормалізувалася структура лейкограми.

**Клініко-біохімічна характеристика впливу перорального застосування суміші наноаквахелатів металів за різних методів остеосинтезу.** За будь-якого способу з'єднання кісткових уламків у тварин дослідних груп, порівняно з контрольними, мало місце прискорення репаративного остеогенезу і, відповідно, вірогідне скорочення 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 ( $P < 0,05$ ). Причому у контрольній групі за накладання затвердіваючої пов'язки частота ускладнень (несправжній суглоб, гіпертрофічний мозоль тощо) виявилася у 1,5 раза більшою, ніж за остеосинтезу штифтом круглого перерізу (недосконалий спосіб інтрамедулярного остеосинтезу). Натомість у випадках екстракортикального остеосинтезу та остеосинтезу ребристим штифтом загоєння переломів відбувалося без ускладнень.

Поряд з цим у дослідних групах за перорального застосування наноаквахелатів металів були вірогідно більшими, ніж у контрольних, такі показники:

у першій групі (імобілізація затвердіваючою пов'язкою) – активність лужної фосфатази на 19 %, кількість загального кальцію – на 33,7 % та неорганічного фосфору – на 7,1 %; у другій групі (імобілізація інтрамедулярними штифтами двох типів) – активність лужної фосфатази – на 19,7 %, кількість загального кальцію – на 24,1 % та неорганічного фосфору – на 11 %; у третій групі (імобілізація екстракортикальною накладною пластиною) – активність лужної фосфатази – на 15,2 %, кількість загального кальцію – на 15,8 % та неорганічного фосфору – на 9 %. При цьому найменше зазначені показники змінювалися у випадку екстракортикального остеосинтезу, що зумовлено відносно меншим рівнем операційної травми, максимально можливим зближенням і знерухомленням кісткових уламків.

**Способи застосування наноаквахелатів металів за лікування закритих переломів трубчастих кісток.** Порівнюючи пероральний, аплікаційний і перорально-аплікаційний способи застосування суміші наноаквахелатів металів за закритих діафізарних переломів без зміщення, встановили найбільшу ефективність перорально-аплікаційного способу, який, порівняно з контролем, прискорював перебіг зрощення переломів трубчастих кісток у 1,4 раза ( $P < 0,01$ ), хоча й інші способи сприяли його скороченню в 1,1–1,2 раза ( $P < 0,05$ ).

За результатами рентгенологічних досліджень на 14-ту добу лікування за перорально-аплікаційного застосування наноаквахелатів металів відбувається урівноваження запальної реакції та формування сполучнотканинного мозоля. На 21-шу добу щілина перелому у тварин дослідної групи майже не диференціювалась, тоді 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'являлися вогнища остеопорозу. На 27-му добу у собак дослідної групи ділянка зламу була заповнена щільними гомогенними тінями з формуванням 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 консолідації  $22,0 \pm 0,67$  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 біохімічного дослідження на 14-ту добу у дослідних собак, порівняно з інтактними тваринами, встановлено підвищення активності ЛФ на 15,8 % ( $p < 0,05$ ) і КФ на 18,1 % ( $p < 0,05$ ), відповідно, що свідчить про одночасну виражену активність остеобластів і остеокластів.

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

### **Вплив наноаквахелатів металів на щільність і мінеральну насиченість трубчастих кісток за переломів у собак**

Визначення мінеральної насиченості кісток методами рентгеноденситометрії і спалювання трепанобіоптатів давали аналогічні результати, тобто метод рентгеноденситометрії об'єктивно оцінює стан мінеральної насиченості трубчастих кісток.

В інтактних тварин за застосування наноаквахелатів металів вірогідно посилюється ( $P < 0,05 - 0,001$ ) мінеральна насиченість променевої і великогомілкової кісток. Так, щодо променевої кістки, то на 10-ту добу вона збільшувалася на 8,8 %, на 20-ту – ще на 6,5 %, а на 30-ту добу становила 128,3 % відносно початку досліджу. Мінеральна насиченість великогомілкової кістки збільшувалася на 10-ту добу – на 4,8 %, на 20-ту – ще на 3,0 %, а на 30-ту добу становила 116,0 %. Більш виражене у клінічно здорових собак збільшення мінеральної насиченості променевої кістки, ніж великогомілкової кістки, очевидно, зумовлено дещо більшим статичним навантаженням на грудну кінцівку.

За перебігу репаративного остеогенезу встановлено, що у контрольних собак рівень мінералізації кісткової тканини не досягав показника інтактних тварин, тоді як у дослідних, навпаки, мінеральна насиченість променевої кістки становила 107,0 % від початкового рівня, а великогомілкової кістки – 105,4 % ( $P < 0,05$ ). 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.

### **Гістобіохімічне обґрунтування застосування наноаквахелатів металів за переломів трубчастих кісток у собак**

#### **Динаміка гістоморфологічних змін у випадку закритих переломів.**

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 відповідно до інтенсивності та специфічності гістохімічної реакції були глікозаміноглікани: переважно гіалуронат і хондроїтин, а меншою мірою – хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат і кератан-сульфат. 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. Накопичення у фрактурній щілині глікозаміногліканів у собак контрольної групи призводить до утворення тут значної кількості хрящової тканини, що є відображенням неповної регенерації.

При цьому надмірна кількість брадитрофної 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

лише на підставі оксидотичного обміну речовин закономірно утворюється кісткова тканина.

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

Гістоморфологічно спостерігалось утворення волокнистої сполучної тканини, в складі якої пучки колагенових волокон були упаковані досить щільно. Інтенсивною була проліферація фібробластів. Оскільки колагенові волокна в складі кісткової тканини здатні інтенсивно приєднувати кришталіки гідроксиапатиту, то це сприяє інтенсифікації формування кісткового мозоля.

Наноаквахелати металів сприяють виразній преформації кісткового мозоля, оскільки в тканині фрактурної щілини утворювалися чітко контуровані канали, в яких виявляли досить велику кількість остеобластів. 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 остеоцити розташовані в широких камерах і досить неупорядковано. Кісткові пластинки в цей період остеогенезу ще не диференціюються. Надалі в ній чітко диференціюються канали Гаверса та групи кісткових пластинок. Проте, на відміну від типової трубчастої кістки, канали Гаверса ще мають дещо різні розміри, остеоцити знаходяться в досить широких камерах і кістковий матрикс ще не повністю зафарбовується кислим фуксином.

Дистрофічні й некробіотичні явища, які відбуваються в щілині перелому, можуть суттєво впливати на перебіг фази гідратації 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 днів змінювалася вираженою проліферацією фібробластів. Остання супроводжувалася продукуванням основної речовини (матриксу) сполучної тканини (рис. 3). В дослідній групі відповідні зміни пришвидшувались на 3–5 днів (рис. 4).

У контролі через 22–25 днів утворювалася чітко сформована тканина кісткового мозоля зі звуженими каналами Гаверса, оточеними остеоноподібними структурами, в яких виявлялися численні остеоцити, розташовані в широких камерах. Фрактурний мозоль блідо зафарбовувався гематоксилином і еозином унаслідок вираженого склерозу і гіалінозу.

У дослідній групі на 19–20-ту добу фрактурний мозоль набував вигляду кісткової тканини, щільність якої значно перевищувала таку кінців кісткових уламків, які мозоль міцно з'єднував між собою. При цьому кісткові уламки старої кістки у ділянці перелому чітко диференціювалися від новоутвореної кісткової тканини за характером зафарбовування гістологічних зрізів методом Ван Гізон.

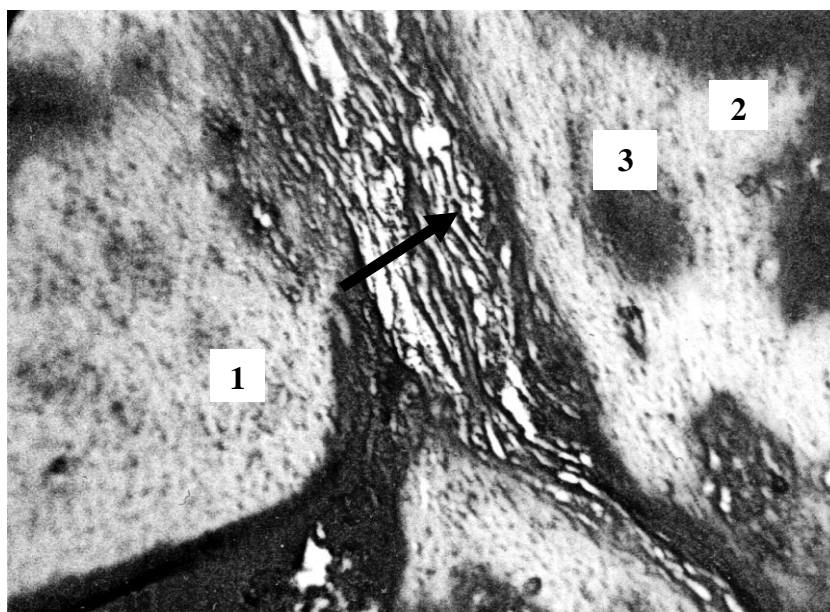


Рис. 3. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки контрольної собаки:  
1 – фібробластна реакція з утворенням матриксу; 2 – незрілий кістковий матрикс;  
3 – зрілий кістковий матрикс, забарвлення за Ван Гізон; зб. х 60.

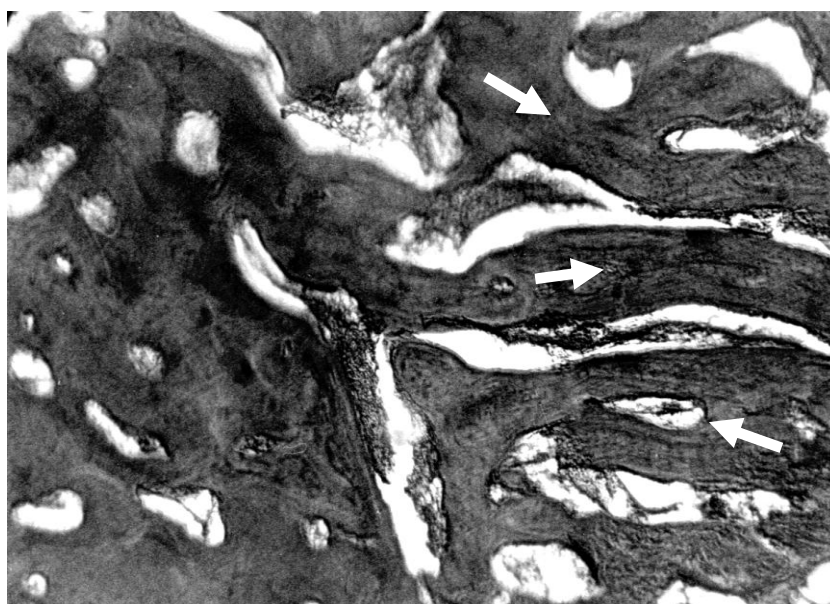


Рис. 4. Ділянка щілини перелому великогомілкової кістки дослідної собаки: новоутворена кісткова тканина (показано стрілками); забарвлення за Ван Гізон; зб. х 60.

За фарбування різними гістохімічними методами, було встановлено, що в собак, яким застосовували наноаквахелати металів, у ділянці щілини перелому значно знижується вміст глікозаміногліканів, дещо знижується інтенсивність реакції на глікопротеїни, натомість виразно інтенсифікується реакція на катіонні білки. Останні, очевидно, сприяють інтенсивному місцевому формуванню і відкладанню кристаликів кісткового гідроксиapatиту.

**Динаміка показників метаболізму сполучної тканини за відкритих переломів кісток.** Під час вивчення патогенетичних механізмів реакції сполучної



тканини за відкритого перелому кісток уміст глікопротеїнів у сироватці крові дослідних собак, порівняно з контрольними, був вірогідно меншим на 6-у 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.

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.

### **Використання наноаквахелатів металів за остеомієліту різної етіології у собак**

**Бактеріологічні дослідження за відкритих переломів.** За результатами бактеріологічних досліджень ранових ексудатів від 75 собак з відкритими переломами кісток виявлено дві групи тварин: одна ( $n=40$ ), в ранах яких 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 становила  $10^6$ – $10^8$ , тобто перевищувала критичний рівень –  $10^5$ , що зумовлює виникнення ранового нагноєння.

За визначення чутливості цих мікроорганізмів до антибіотиків встановлено, що, за винятком *Cl. sporogenes*, всі інші мікроорганізми виявились резистентними до більшості антибактеріальних засобів. Найбільшу антибіотикорезистентність виявили у *Str. fecalis*, *Staph. epidermidis*, *Cl. perfringens*. Це свідчить про необхідність використання альтернативних антисептичних засобів для лікування відкритих переломів кісток у тварин.

**Лікування постфрактурного гнійного остеомієліту.** 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 опірної кінцівки.

Застосування ущільненої желатинової пломбувальної пасти супроводжувалося вірогідним прискоренням одужування хворих тварин, термін його у першій дослідній групі, де застосовували антибіотик, дорівнював  $43,4 \pm 1,3$  доби, а у другій дослідній групі з наноаквахелатами –  $38,6 \pm 0,49$  діб ( $p < 0,01$ ). Водночас у контрольних групах термін одужання становив  $49,2 \pm 0,58$  і  $48,4 \pm 0,51$  діб, відповідно.

Застосування за постфрактурного гнійного остеомієліту желатинової пломбувальної маси з умістом антибіотиків і наноаквахелатів металів, порівняно з контролем, супроводжувалося підвищенням вмісту у крові гемоглобіну у собак першої дослідної групи – на 27,5 %, а другої дослідної групи – на 35,4 %. При цьому

кількість еритроцитів, відповідно, збільшувалася на 9,2 % та на 12,7 %, а лейкоцитів – знижувалася на 32,4 % та на 36,2 %.

У структурі лейкограми, порівняно з контролем, виявлено такі зміни: 1) зниження вмісту еозинофілів: в першій дослідній групі – на 66 %, у другій дослідній групі – на 55,6 %; 2) паличкоядерних нейтрофілів – на 21 %, на 31,3 %, відповідно; 3) підвищення вмісту сегментоядерних нейтрофілів у крові тварин другої дослідної групи на 12,6 %; 4) зростання вмісту лімфоцитів у першій дослідній групі на 23,6 %; 5) зниження вмісту моноцитів: у першій дослідній групі – на 23,5 %, у другій дослідній групі – на 22,9 %.

Серед біохімічних показників, порівняно з контролем, виявлені такі зрушення: 1) підвищення вмісту загального білка в крові тварин першої дослідної групи на 12,5 %, у другій дослідній групі – на 8,8 %; 2) зростання вмісту глюкози: у першій дослідній групі – на 17 %, у другій дослідній групі – на 15,5 %; 3) збільшення вмісту загального кальцію: у першій дослідній групі – на 14,1%, у другій дослідній групі – на 17,1%; 4) зниження вмісту неорганічного фосфору, відповідно, на 17,39 % та 5,3 %.

**Особливості перебігу та лікування посттравматичного гнійного остеомієліту.** У хворих тварин була підвищена температура тіла, спостерігалось прискорене дихання і пульс у перші 5–10 діб перебігу гнійного остеомієліту. Рентгенологічно чітко вирізнялася секвестральна порожнина із секвестром. У собак контрольної групи, починаючи з 9–10 доби, а у собак дослідної групи – з 6–7 доби, температура тіла, частота дихання і пульсу були у межах верхньої границі норми. У контрольних собак протягом 9–10 діб, а у дослідних – 5–6 діб з нориць виділявся гнійний ексудат з крупинками “кісткового піску” та крапельками жиру. Мало місце виражене кульгання опірної кінцівки. Пальпаторно встановлювали болючість по всій довжині кістки, деяку горбкуватість її поверхні.

У цілому ефективність лікування посттравматичного гнійного остеомієліту кламоксилом LA становила 71 %, тоді як наноаквахелатної терапії – 100 %. При застосуванні антибіотикотерапії після зняття іммобілізуючої пов'язки у 2 тварин з 7 внаслідок форсованого спірання на травмовану кінцівку стався “патологічний перелом”, зумовлений, очевидно, зниженням міцності кістки і остеорегенерату в ділянці консолидації.

Показник активності в крові ЛФ у хворих на остеомієліт до операції в обох групах собак був дещо нижчим за показник норми. У 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, порівняно з антибіотикотерапією, на 10-ту і 14-ту добу посилило активність ферменту, відповідно, на 14,35 % ( $P < 0,05$ ) і на 25,73 % ( $P < 0,001$ ), що зумовлено підвищенням активності остеобластів.

Уміст загального білка в крові тварин дослідної групи протягом усього періоду лікування, порівняно з контрольною групою, був вищим від 2,5 до 6,6 г/л ( $P < 0,01$ ).

Збільшення рівня глюкози в крові з моменту оперативного втручання і до закінчення дослідження спостерігалось в обох групах тварин. Проте, у собак дослідної групи її вміст, порівняно з тваринами контрольної групи, був вірогідно вищим на 5-ту добу, на 10-ту та на 14-ту добу.

У собак дослідної групи після операції вміст у сироватці крові загального кальцію, порівняно з контрольними тваринами, був вищим на 5-ту добу в 1,2 рази, на 10-ту добу – в 1,1 рази, на 14-ту добу – в 1,1 рази ( $P < 0,05$ ). Одночасно спостерігався більший вміст неорганічного фосфору на 5-у добу – в 1,2 рази, на 10-ту добу – в 1,4 рази, на 14-ту добу – в 1,1 рази ( $P < 0,001$ ).

Отже, досить високий рівень лікувальної ефективності наноаквахелатів металів за посттравматичного гнійного остеомієліту в собак супроводжується підвищеним анаболічно-енергетичним потенціалом та кістковим метаболізмом.

## 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 апікаційний, пероральний і апікаційно-пероральний способи застосування наноаквахелатотерапії за переломів кісток і остеомієлітів, що скорочують термін їх лікування в 1,2–1,4 рази.

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 діяфіза.

3. Комп'ютерно-томографічна щільність великогомілкової кістки, порівняно з променевою, більша у ділянках епіфізів, особливо проксимальних – в 1,4 рази ( $P < 0,001$ ), але у ділянці діяфіза більша на 2,4 % ( $P < 0,001$ ) щільність променевої кістки. Приблизно однакова кількість діяфізарних переломів променевої і великогомілкової кісток у собак, незважаючи на меншу в 1,5–1,7 рази ( $P < 0,001$ ) товщину стінок першої, зумовлена більшою щільністю кісткової тканини променевої кістки в ділянці діяфіза. Тобто має місце пряма залежність міцності кісткової тканини від ступеня її щільності.

4. Компактна речовина променевої і великогомілкової кісток у ділянці діяфіза у собак характеризується дифузною-гомогенною структурою з відносно невпорядкованим розташуванням остеоцитів, густо пронизана судинними каналами. В ділянці діяфіза кісток зейгоподія виділяються зони вузьких (90–110 мкм) та

широких (530–1100 мкм) і змішана зона каналів Гаверса. На межі з ендоостом 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/см<sup>2</sup> не спричинює реакції шкіри. За внутрішньошкірного введення суміші через 30 хв спотерігається слабка подразнювальна дія, що зникає протягом 3 год, а в період 2–5-ї год у тварин прискорюється частота дихання. Суміш наноаквахелатів металів спричинює слабе 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-у добу – на 69,3 % (P<0,001).

9. Під впливом наноаквахелатів металів посилюється білок- і сечовино-синтезувальна 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 рази, 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 рази ( $P < 0,01$ ), 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 рази ( $P < 0,05$ ); за остеосинтезу ребристим штифтом – у 1,2 рази ( $P < 0,05$ ); за остеосинтезу штифтом круглого перерізу – в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ); за використання затвердіваючої пов'язки – в 1,2 рази ( $P < 0,05$ ). 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 рази ( $P < 0,01$ ). Це супроводжується на 14-у 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 вмісту 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/Хаunsfіeld.

3. Наноаквахелатну стимуляцію зрощення кісткових уламків слід проводити сумішшю наноаквахелатів Mg, Co, Cu, Zn, Ag: препарат “Остивет-І” відповідно до технічних умов (Технічні умови України: ТУ У 21.2 – 00493008 – 001:2013 Суміш наночастинок металів “Остивет – І” 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 желатиною формалінізованою (затвердіваючою) пастою, що містить 5 %-ву суміш наноаквахелатів металів (препарат “Остивет-ІІ”).

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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Навчальний посібник

1. Наноматеріали и нанотехнологии в ветеринарной практике [навчальний посібник] / [Борисевич В.Б., Каплуненко В.Г., Косинов Н.В., Борисевич Б.В., Сухонос В.П., Хомин Н.М., Телятніков А.В., Волошина Н.А., Ткаченко С.М.,

Дорошук В.А., Корж А.В., Литвиненко Д.Ю., Кулида М.А., Кулинич С.Н., Борисевич В.Б. (младший), Борисевич Ю.Б., Димчев В.А.]. – К.: ВД “Авиценна”, 2012. – 512 с. (*Дисертант є співавтором розділу “Ураження кісток у собак”*).

### Науково-методичні рекомендації

2. **Телятніков А.В.** Застосування наночастинок Ag, Cu, Zn, Co, Mg, Fe для лікування і профілактики переломів кісток та остеомієліту у собак: метод. рек. (Схвалені і рекомендовані до видання Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України) / **А.В. Телятніков**, В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко. – Одеса, 2013. – 20 с. (*Дисертант запропонував оригінальний метод діагностики щільності трубчастих кісток кінцівок у собак, проводив дослідження та брав участь у підготовці рекомендацій до друку*).

### Список статей, опублікованих у фахових виданнях

3. Телятніков А.В. Ензимобіохімічні реакції у клінічно здорових собак при застосуванні нанотехнології / А.В. Телятніков // Біологія тварин. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 357–360.

4. Телятніков А.В. Вплив наноаквахелатів металів на імунобіологічну реактивність клінічно здорових собак / А.В. Телятніков // Вісник Полтав. держ. аграр. акад. – 2010. – № 3(58). – С. 146–148.

5. Лікування переломів кісток у собак із застосуванням наноаквахелатів металів / [В.Б. Борисевич, О.Ф. Петренко, В.П. Сухонос, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов, **А.В. Телятніков**] // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип.4 (76). – С. 27–30. (*Дисертант брав участь у проведенні біохімічних досліджень крові та лікуванні хворих тварин*).

6. Телятніков А.В. Вплив наночастинок 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. – 2010. –Т. 12, № 2 (44). – С. 301–306.

7. Телятніков А.В. Вплив наноаквахелатів на неспецифічну резистентність клінічно здорових собак / А.В. Телятніков // Наук. вісник Нац. ун-ту біоресурсів і природокористування України. – 2010. – Вип. 151. – Ч.1. – С. 283–288.

8. Телятніков А.В. Вивчення шкірно-резорбтивного та алергізуючого впливу наноаквахелатів металів на тварин / А.В. Телятніков // Наук. вісник Луган. нац. аграр. ун-ту. – 2011. – № 31. – С. 200–203. – Серія “Ветеринарні науки”.

9. Телятніков А.В. Вивчення місцево-подразнювального 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.

10. 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. – 2011. – Вип. 23, ч. 2. – Т. 2. – С. 426–428.



11. Телятніков А.В. Рентгенівський і біохімічний контроль за перебігом лікування травм кісток собак наноаквахелатами металів / А.В. Телятніков // Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин і ДНДКІ вет. препаратів та кормових добавок. – Львів, 2011. – Вип.12. – № 3–4. – С. 235–238.

12. 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.

13. 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”. – Сімферополь, 2011. – Вип. 133. – С. 205–209. – Серія “Ветеринарні науки”.

14. 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”. – Сімферополь, 2011. – Вип. 139. – С. 185–189. – Серія “Ветеринарні науки”.

15. 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.

16. Телятніков А.В. Мікрофлора ран при відкритих переломах у собак / А.В. Телятніков // Наук. праці Південного філіалу НУБіП України “Кримський агротехнологічний університет”. – Сімферополь, 2012. – Вип. 144. – С. 173–178. – Серія “Ветеринарні науки”.

17. Телятніков А.В. Гістологічна будова діафіза променевої і великогомілкової кісток у собак / А.В. Телятніков // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 568–573.

18. Телятніков А.В. Наноаквахелати металів в лікуванні закритих переломів кісток у собак / А.В. Телятніков // Вісн. Житомир. нац. агрокол. ун-ту: наук.-теор. зб. – 2012. – Вип. № 1 (32). – Т.3. Ч.2. – С. 197–201.

19. 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.

20. Телятніков А.В. Лікування відкритих переломів трубчастих кісток у собак за допомогою наночастинок металів / А.В.Телятніков // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2014. – Вип. 13 (108). – С. 252–254.

**Публікації в зарубіжних виданнях та виданнях України,  
які включені до міжнародних науково-метричних баз**

21. Телятніков А.В. Особенности лечения гнойного остеомиелита у собак с применением наночастиц металлов / А.В. Телятніков // Вестник Воронеж. гос. аграр. ун-та. – 2013. – Вип.3 (38). – С. 98–102.

22. Телятников А.В. Перспективы применения наночастиц металлов в лечении посттравматического гнойного остеомиелита у собак / А.В. Телятников // Учёные записки УО ВГАВМ. – Витебск, 2014. – Т.50. – Вып. 2. – Ч. 1. – С. 237–240

23. Телятников А.В. Вплив наночастинок металів на гематологічні показники і строки загоєння при закритих переломах кісток у собак / А.В. Телятников // Вісник Сумськ. нац. аграр. ун-ту. – 2014. – Вып. 6 (35). – С. 81–84.

24. Телятников А.В. Комп'ютерно-томографічні дослідження у профілактиці захворювань кісток собак / А.В. Телятников // Тваринництво України. – 2014. – № 10. – С. 31–35.

25. Телятников А.В. Гістопатологічні зміни ділянки перелому трубчастих кісток у собак під впливом препарату “ОСТИВЕТ – 1” / А.В. Телятников // Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць. – Біла Церква, 2015. – Вып. 2 (122). – С. 137–143.

### **Технічні умови України**

26. Технічні умови України: ТУ У 21.2 – 00493008 – 001:2013 Суміш наночасток металів “Остивет – I” для перорального застосування / **Телятников А.В.**, Борисевич В.Б. – Львів, 2013. – 26 с. (*Дисертант виконував експериментальні дослідження та брав участь в оформленні технічних умов*).

27. Технічні умови України: ТУ У 21.2 – 00493008 – 002:2013 Суміш наночасток металів “Остивет – II” для зовнішнього застосування / **Телятников А.В.**, Борисевич В.Б. – Львів, 2013. – 26 с. (*Дисертант виконував експериментальні дослідження та брав участь в оформленні технічних умов*).

### **Телятников А.В. Застосування наночасток Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за переломів кісток та їх ускладнень у собак. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія. – Білоцерківський національний аграрний університет, Міністерство освіти і науки України, Біла Церква, 2017.

Дисертація присвячена вивченню дії остеотропних наноаквахелатів металів Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag за різних видів переломів кісток без зміщення та зі зміщенням кісткових уламків, а також за розвитку гнійного остеомиєліту у собак.

Висвітлено морфометричні та фізичні особливості променевої і великогомілкової кісток у собак за норми та різних типів травм. Доклінічними дослідженнями доведено нешкідливість та безпечність суміші наноаквахелатів металів.

Досліджені особливості системного впливу суміші наноаквахелатів металів за модельного перелому стегнової кістки у щурів та характер їх впливу на зрощення перелому. Встановлена позитивна динаміка перебігу остеорепарації закритих переломів кісток у собак із використанням суміші наноаквахелатів металів за різних методів остеосинтезу і способів її застосування за рахунок посилення щільності кісткової тканини, підвищення білоксинтезувальної функції печінки та

неспецифічної імунологічної реактивності, що дозволяє прискорити зрощення переломів у 1,2–1,3 рази.

Проведені дослідження мікрофлори ранового ексудату за відкритих переломів кісток у собак та удосконалено методи лікування сумішшю наноаквахелатів металів гнійного остеомієліту різної етіології у собак.

**Ключові слова:** собаки, переломи кісток, остеомієліт, наноаквахелати металів: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, мінеральна щільність, остеорепація.

**Телятников А.В. Применение наночастиц Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag при переломах костей и их осложнениях у собак.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 16.00.05 – ветеринарная хирургия. – Белоцерковский национальный аграрный университет, Министерство образования и науки Украины, Белая Церковь, 2017.

Диссертация посвящена изучению действия остеотропных наноаквахелатов металлов: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag при различных видах переломов костей без смещения и со смещением костных отломков, а также при развитии гнойного остеомиелита у собак.

Проведен анализ заболеваемости собак костными фрактурами. Представлена морфофункциональная характеристика лучевой и большеберцовой костей собак на основании анатомо-топографических, компьютерно-томографических и гистологических исследований.

При анализе заболеваемости собак с хирургической патологией установлено, что переломы костей составляют 8,97 %. Из них переломы костей грудной и тазовой конечностей составляют 30,8 и 51,8 %, соответственно. В 17,4 % случаев отмечали переломы костей других частей тела (челюстей, позвонков, таза и т.д.). Открытые переломы трубчатых костей конечностей собак в 68,2% случаев происходят с выраженными симптомами гнойного остеомиелита. Наибольшая часть переломов приходится на участок зейгоподия: локтевая и лучевая кости – 25,6 %, кости голени – 27,6 %, то есть примерно поровну в общем количестве переломов трубчатых костей.

Методом компьютерно-томографического исследования установлены показатели плотности эпифизарных и диафизарных участков лучевой и большеберцовой костей собак в норме. Примерно одинаковые статистические показатели переломов этих костей в области диафизов при значительно меньшем диаметре костно-мозгового канала и толщине стенки лучевой кости в области диафиза, по сравнению с большеберцовой костью, объясняется компенсаторным увеличением ее плотности на 2,4 %.

На основании особенностей гистологического строения предложено выделять в области диафиза лучевой и большеберцовой костей собак зону узких, широких и смешанную зону каналов Гаверса. На границе с эндоостом диффузно-гомогенная

костная ткань приобретает плотную пластинчатую структуру с костными ламеллами, расположенными в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. В реакции с пикрофуксином выявляется дефинитивный (зрелый) коллаген, который окрашивается в красный цвет, и незрелый (недостаточно гидроксированный коллаген), который воспринимает пикриновую кислоту и окрашивается в желтый цвет.

При фрактурных повреждениях диафиза лучевой и большеберцовой костей у собак, кроме участков кости с выраженными изменениями как в губчатом, так и компактном костном веществе и приближенных к щели перелома, наблюдаются участки, характерные при ушибе костей. В случаях ушибов выявляется нарушение кровотока в них, отёк и гемостазиологическая реакция.

Изучен характер действия на кожу и слизистые оболочки смеси наноаквахелатов металлов на организм лабораторных животных (кролики, крысы, мыши) и доказано, что вышеуказанная смесь не обладает раздражающим кожно-резорбтивным эффектом, токсичными и алергизирующими свойствами.

Установлена абсолютная безопасность и определённое стимулирующее влияние смеси наноаквахелатов металлов на: прочность костей предплечья и голени, состояние гематологических и биохимических показателей, неспецифическую резистентность, иммунную функцию, состояние печени и почек клинически здоровых собак.

Исследованы особенности системного воздействия смеси наноаквахелатов металлов на экспериментальный перелом бедренной кости у крыс и характер их влияния на сращение перелома.

Установлена положительная динамика течения остеорепаляции закрытых переломов костей у собак с применением смеси наноаквахелатов металлов при различных методах остеосинтеза и способах их применения, под контролем гематологических, биохимических, рентгенологических показателей, а также сроков заживления этих костей. Независимо от метода фиксации костных отломков (консервативный или различные методы остеосинтеза), пероральное применение смеси наноаквахелатов металлов Mg, Co, Cu, Zn, Ag способствует интенсификации репаративного остеогенеза еще на стадии образования мягкой соединительнотканной фрактурной мозоли, что приводит к сокращению сроков сращения закрытых переломов трубчатых костей в 1,2–1,3 раза. Наноаквахелатная стимуляция сращения костных отломков смесью металлов может быть проведена в трех вариантах: пероральном, местно-аппликационном и перорально-аппликационном. При этом наиболее эффективным оказалось перорально-аппликационное наноаквахелатное лечение фрактурной болезни в случаях закрытых переломов без смещения отломков. По сравнению с контролем, применение этого способа наноаквахелатной стимуляции сопровождалось ускорением начала опоры на травмированную конечность и окончательным исчезновением хромоты в 1,4 раза.

Кроме того, установлено ускорение в обратную сторону изменений гистопатологических характеристик закрытых переломов костей при относительно

широкой щели перелома, а также системы соединительной ткани в связи с открытым переломом этих костей под влиянием наноаквахелатов металлов.

Доказано увеличение минеральной плотности лучевой и большеберцовой костей у собак в норме и при их переломах при пероральном применении наноаквахелатов металлов.

Проведены исследования микрофлоры раневого экссудата при открытых переломах костей у собак. Представлены усовершенствованные методики лечения смесью наноаквахелатов металлов гнойного остеомиелита разной этиологии у собак под контролем клинических, гематологических, биохимических исследований, а также сроков заживления пораженных костей.

**Ключевые слова:** собаки, переломы костей, остеомиелит, наноаквахелаты металлов: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag, минеральная плотность, остеорепаляция.

**Telyatnikov A.V. Use of nanoparticles of Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag at fractures of bones and their complications in dogs.** – The manuscript.

The thesis for a degree of the doctor of veterinary sciences in the specialty 16.00.05 – veterinary surgery. – Bila Tserkva National Agricultural University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Bila Tserkva, 2017.

The thesis is devoted to action studying the bone localization of nanoaquakhelat of metals: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; at different types of fractures of bones without shift and with displaced osteal fragments, and also in connection with development of a purulent osteomyelitis in dogs.

Morphometric and physical features of radial and tibial bones in dogs are presented at various types of injuries. By preclinical trials it is proved harmless and safety of an admixture of nanoaquakhelat of metals.

Features of systemic influence of an admixture of nanoaquakhelat of metals at model fracture of a femur in rats and the nature of its influence on a fracture adnation are investigated. Positive dynamics of an osteoreparation current of the closed fractures of bones in dogs with use of an admixture of nanoaquakhelat of metals at various methods of an osteosynthesis and ways of their use is established, due to intensifying of density of a bone tissue, rising of protein-synthesizing function of a liver function of a liver and a nonspecific immunologic reactivity that allows to accelerate accretion of fractures by 1,2 - 1,3 times.

Researches of a microflora of a wound exsudate at open fractures of bones in dogs and improved methods of treatment by an admixture of nanoaquakhelat of metals of a purulent osteomyelitis of various etiology in dogs are improved.

**Keywords:** dogs, fractures of bones, osteomyelitis, nanoaquakhelat of metals: Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Ag; mineral density, osteoreparation.

Підписано до друку 28.02.2017

Формат 60×90 1/16 Ум. др. арк. 1,9. Тираж 100. Зам. 071

ФОП Васильєв, св. № 065147

09100, Біла Церква, бул. Олександрійський, 86. тел. 6-32-51