

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМЕНИ И. Т. ТРУБИЛИНА»



На правах рукописи

РОДИН Матвей Игоревич

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СПОСОБОВ ЛОКАЛЬНОЙ
СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У ЖИВОТНЫХ

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор,

академик Российской академии наук

Кощаев Андрей Георгиевич

Краснодар 2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МРТ - магнитно – резонансная томография

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

АЛТ (АлАт) – аланинтрансаминаза (аланинаминотрансфераза)

АСТ (АсАт) – аспартаттрансаминаза (аспартатаминотрансфераза)

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ВМРs – костные морфогенетические белки

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

ВМАС – аспирационный концентрат костного мозга

LC-DCP – динамическая компрессионная пластина ограниченного контакта
(Limited-Contact Dynamic Compression Plate)

FGF – фактор роста фибробластов

IGF-I – инсулиноподобный фактор роста I

IGF-II – инсулиноподобный фактор роста II

TGF- β – трансформирующий фактор роста β

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

EGF – эпидермальный фактор роста

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

ESGF – фактор роста эндотелиальных клеток

A-PRP – обогащенная тромбоцитами аутоплазма

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современные клинические подходы к активации регенерации костной ткани.....	11
1.2 Механическая стабильность и роль механической стимуляции в регенерации костной ткани	23
1.3 Системная активация регенерации костной ткани.....	31
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Материалы и методы исследования.....	36
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Изучение влияния аутологичных способов стимуляции репаративного остеогенеза.....	49
3.1.1 Воздействие А-PRP–терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей.....	49
3.1.2 Изучение возможностей влияния костного ауторегенерата на репаративный остеогенез и сравнительный анализ средств его стимуляции.....	54
3.2 Изучение способов механической стабильности совмещённых отломков трубчатых костей и их роли в регенерации костной ткани...	66
3.2.1 Значение аппаратных компоновок монологической комбинации с угловой опорой в оптимизации репаративного остеогенеза.....	66
3.2.2 Сравнительная характеристика различных систем чрескостного остеосинтеза для обеспечения репаративной регенерации костной ткани у мелких домашних животных.....	77
3.2.3 Эффективность устройства для антисептической композиции при использовании спице – стержневых аппаратов внешней фиксации отломков костей.....	89

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	102
5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
Выводы.....	117
Практические предложения.....	119
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	119
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В связи с ростом частоты травматических повреждений в современной травматологии все большее внимание уделяется ускорению консолидации отломков костей. По данным различных источников, задержки в консолидации отломков костей наблюдаются, примерно, в 40% случаев. Эта статистика подчеркивает острую необходимость разработки эффективных методик стимуляции репаративного остеогенеза [4, 39, 44 и др.].

Контроль клеточной пролиферации, дифференцировки и точного перемещения клеток является одним из основных условий сохранения жизни высших организмов. При правильной организации эти процессы вносят существенный вклад в правильное развитие организма и его способность защищаться от различных внешних факторов. В частности, в тканях, характеризующихся непрерывной регенерацией, необходим строгий контроль за пролиферацией стволовых клеток [18, 36, 45 и др.].

От гормонов эти клетки отличает происхождение: факторы роста обычно секретируются недифференцированными клетками, распределенными по различным тканям, и их влияние может носить эндокринный, паракринный или аутокринный характер.

Важно подчеркнуть роль механической стабильности в обеспечении эффективного восстановления костной ткани, особенно в сложных случаях, характеризующихся значительными костными дефектами или нарушением процесса заживления. Механическая стабильность представляет собой четвертую составляющую "алмазной концепции" заживления переломов, дополняя воздействие osteoconductive каркаса, факторов роста и остеогенных клеток, которые являются неотъемлемой частью сложного процесса восстановления костной ткани [37, 74, 92, 168, 180].

Неоценим вклад специалистов (В.А. Лукьяновский, 1984; И.Б. Самошкин, 1987; А.Д. Белов, М.В. Плахотин, Б.А. Башкиров и др. 1990; Г.А. Илизаров с сотр., 1994; В.Б. Борисевич, 1994; Н.А. Козлов, 2000; А.И. Майоров, 2001; Х. Шебиц, В. Брасс, 2001; И.Б. Самошкин, С.В. Тимофеев, С.А. Слесаренко, 2002; С.В. Тимофеев, К.Л. Мальцев, 2003; Ю.А. Ватников, 2004; С.Ю. Концевая, 2004; В.В. Анников, 2006; Н.В.

Сахно, 2012; А.Н. Блаженко с соавт., 2019; А.Г. Кошцаев с соавт., 2022; И.Г. Киселев с соавт., 2023, A.D. Elkins, 1993; H.R. Denny, 2000 и др.) которые изучали вопросы совершенствования стимуляции репаративного остеогенеза у животных.

Степень разработанности проблемы. Поиск методов терапии позволяющих сократить сроки реабилитации пациентов, является актуальной темой исследований в травматологии и ортопедии. В настоящее время в научном сообществе ведется активная разработка фармакологических средств, способствующих ускоренной регенерации костной ткани как в экспериментальных, так и в клинических условиях.

Несмотря на перманентное совершенствование хирургических методов лечения переломов, использование современных материалов и передовых технологий внутреннего остеосинтеза и аппаратов внешней фиксации, до сих пор преобладающими проблемами остаются несращение или замедленное сращение отломков костей. Доскональный анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о возрастающем значении местных факторов, которые могут существенно влиять на процесс регенерации и восстановления костной ткани.

Очевидным является необходимость дальнейших всесторонних и глубоких исследований, направленных на разработку и совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных.

Цель и задачи исследований. Целью работы являлось совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных.

Для достижения намеченной цели необходимо было решить следующие задачи:

- изучить воздействие А-PRP–терапии на репаративную регенерацию костной ткани животных;
- провести сравнительный анализ аутологичных средств стимуляции репаративного остеогенеза у мелких домашних животных;
- установить влияние аппаратных компоновок монолатеральной комбинации с угловой опорой на оптимизацию репаративного остеогенеза;

- представить сравнительную характеристику различных систем для обеспечения чрескостного остеосинтеза у мелких домашних животных;
- определить эффективность устройства для применения антисептической композиции при использовании спице - стержневых аппаратов внешней фиксации отломков костей;
- рассчитать экономическую эффективность аутологичного способа стимуляции репаративного остеогенеза.

Объект исследования. Объектом для исследования послужили мелкие домашние продуктивные – кролики, овцы и непродуктивные животные – собаки, кошки.

Предмет исследования. Предметом исследований явились переломы костей конечностей и использование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных.

Научная новизна. Впервые для стимуляции репаративного остеогенеза при свежих переломах трубчатых костей конечностей у животных были проведены комплексные исследования по применению аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы (А-PRP-терапия). Для локальной стимуляции репаративного остеогенеза был применён ауторегенерат, который явился эффективным и перспективным средством позволяя не выполнять резекцию крыльев подвздошных костей с целью их трансплантации в зону дефекта кости. Впервые, на основании сравнительного иммуноферментного анализа установлено, что наибольшим остеогенным потенциалом обладают ауторегенерат, полученный по оригинальной методике, и взвесь аспирата костного мозга. Установлено, что наиболее предпочтительный период блокирования области коленного сустава аппаратом внешней фиксации составляет от 2-х до 3-х недель независимо от возраста животного. Показана высокая эффективность для спице-стержневых аппаратов внешней фиксации устройства для применения антисептической композиции с целью профилактики гнойно-воспалительных процессов костных и мягкотканых структур. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом НИР Кубанского ГАУ, регистрационный номер № 121032300041-1, Тема № 13, Раздел 13.2.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретически обосновано, что фактор роста фибробластов – FGF1 и костный морфогенетический белок 7 – BMP7 являются наиболее важными цитокинами, влияющими на процесс репаративного остеогенеза. Установлено, что эффективным и перспективным средством локальной стимуляции репаративного остеогенеза является ауторегенерат, а его трансплантация является высокоэффективной и достаточно несложной процедурой. Применение компонок монологической комбинации с угловой опорой для лечения внутрисуставных переломов коленного сустава, а так же дистальных околосуставных переломов бедренной кости у собак и кошек целесообразно с точки зрения необходимости защиты оперируемой области от силовых воздействий во время заживления перелома. Для обеспечения функционального многообразия аппаратных комбинаций, конструкции исследуемые в работе, используют радиусные компоненты (кольца и их производные), которые берут свое начало от колец, представленных в системе Илизарова. Расширяет клинический диапазон применения аппаратных конструкций для чрескостного остеосинтеза наличие специальных зажимных устройств в системах. Увеличивает технологические возможности применения аппаратов наружной фиксации при необходимости пространственного управления аппаратными конструкциями как при операциях, так и в послеоперационном периоде - использование поворотных механизмов в виде кронштейнов.

Научные разработки и положения диссертационного исследования внедрены в учебный процесс по курсам «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая и частная хирургия» и научно – исследовательскую работу пяти аграрных вузов России (Кубанский ГАУ, Воронежский ГАУ, Горский ГАУ, Донской ГАУ, Южно–Уральский ГАУ), а также работу трёх ветеринарных клиник (Бион +, ДЖиМ, Vita).

Методология и методы исследований. Научные труды отечественных и зарубежных учёных по теме диссертационной работы в области ветеринарной хирургии явились методологической основой исследований. При выполнении работы применялись общепринятые в ветеринарной практике и специальные

методы исследований: клинические, рентгенографические, биохимические, морфологические, лабораторные, иммунологические. Аналитические данные, полученные в ходе экспериментальных работ, обрабатывались методом вариационной статистики.

Степень достоверности и апробация результатов. Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научных конференциях профессорско-преподавательского состава Кубанского ГАУ (2019 – 2023 гг.), учёных советах факультета ветеринарной медицины и факультета пищевых производств и биотехнологий Кубанского ГАУ (2020 – 2024 гг.), III Национальной конференции: «Научно-технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения» (Краснодар, 2019); 75-й научно - практической конференции студентов «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, 2020); VI Международной научно - практической конференции «Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции» (Краснодар, 2020); II Всероссийской (с международным участием) научно - практической конференции молодых учёных АПК «Актуальные вопросы развития отраслей сельского хозяйства: теория и практика» (Ростов – на – Дону - Таганрог, 2020); 75-й научно - практической конференции «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, 2020); V Национальной конференции: «Научно - технологическое обеспечение агропромышленного комплекса России: проблемы и решения» (Краснодар, 2020); V Международной конференции: «Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов» (Краснодар, 2020); 76-й научно - практической конференции студентов по итогам НИР за 2020 год (Краснодар, 2020); 12-й Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии (Москва, 2022); 12-й Международной научно - практической конференции «Вызовы современности и стратегии развития общества в условиях новой реальности» (Москва, 2022); Всероссийской научно - практической конференции. Курская ГСХА: «Теоретические и практические аспекты инновационных достижений в зоотехнии и ветеринарной медицине» (Курск, 2022),

II Международной научно – практической конференции «Современные проблемы в животноводстве: состояние, решения, перспективы» (Краснодар, 2024).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- воздействие А-PRP–терапии на репаративную регенерацию костной ткани;
- анализ аутологичных средств стимуляции репаративного остеогенеза в сравнительном аспекте;
- оптимизация репаративного остеогенеза под влиянием аппаратных компоновок монологической комбинации с угловой опорой;
- характеристика различных систем для обеспечения чрескостного остеосинтеза у мелких домашних животных в сравнительном аспекте;
- устройство для применения антисептической композиции при использовании спице - стержневых аппаратов наружной фиксации;
- экономическая эффективность аутологичного способа стимуляции репаративного остеогенеза.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из них 5 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получено два патента РФ на изобретение, опубликованы методические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследований, заключение, список литературы и приложения. Работа представлена на 150 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 30 рисунков. Список литературы включает 258 источников, в том числе - 154 на иностранном языке.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные клинические подходы к активации регенерации костной ткани

Кость обладает врожденной способностью к регенерации, проявляющейся как часть процесса восстановления после травмы, а также во время развития скелета и постоянного ремоделирования взрослого организма [121, 162]. Процесс регенерации кости включает в себя хорошо организованный набор биологических событий, таких как костная индукция и проводимость. Эти события охватывают разнообразные типы клеток и сложные молекулярно-сигнальные механизмы, которые происходят в определенной последовательности и местоположении, направленные на оптимизацию восстановления скелета и его функций [142, 156].

Процесс воспроизведения нормального скелетогенеза, который включает интрамембранозное и эндохондральное окостенение, это наиболее часто встречающаяся в клинической практике форма костной регенерации [43, 155]. В отличие от других, костная ткань имеет исключительную способность к заживлению переломов без образования рубцовой ткани.

После регенерации костной ткани большинство переломов срастается, и кость восстанавливается с ее первоначальными характеристиками, практически неотличимыми от неповрежденной кости [94, 161].

Тем не менее, существуют ситуации, при которых процесс регенерации костной ткани нарушается. Например, около 13% переломов большеберцовой кости связаны с замедленным сращением или его полным отсутствием. Помимо переломов, существуют и другие ортопедические и челюстно-лицевые состояния, где необходимо стимулировать регенерацию кости, превышающую естественные возможности организма. Речь идет о восстановлении целостности скелета, что необходимо в случаях значительных дефектов костной ткани, возникающих под воздействием различных факторов, таких как травмы, инфекции, иссечение опухолей, аномалии развития скелета, а также при нарушении регенеративных механизмов организма, в частности при аваскулярном некрозе и остеопорозе. В динамичной клинической практике множество сценариев могут препятствовать

или нарушать стандартный процесс регенерации костной ткани. В связи с этим врачи сталкиваются с разнообразными вариантами лечения, каждый из которых предназначен для ведения сложных клинических случаев, представляющих собой не только сложные медицинские проблемы, но и имеющих значительные социально-экономические последствия.

Среди множества доступных методов, способствующих регенерации костной ткани, такие методики, как дистракционный остеогенез и костный транспорт, заняли прочные позиции [117, 213]. Эти методики играют ключевую роль не только в стимулировании, но и в облегчении сложного процесса восстановления костной ткани, особенно в случаях, характеризующихся сложностью и уникальностью.

Эти методы включают в себя постепенное разделение костных частей для поощрения регенерации между ними.

Другие методы включают разнообразные процедуры костной пластики, такие как использование аллотрансплантатов и заменителей костных трансплантатов, аутологичных костных трансплантатов, а также применение факторов роста [173, 174].

Метод Маскеле, двухэтапная процедура, также применяется для регенерации костной ткани и восстановления больших дефектов костей. Этот метод основан на идее "биологической" мембраны, которая формируется после применения на первом этапе цементного спейсера и позволяет на втором этапе внедрить неваскуляризированный аутооттрансплантат [35, 216].

Биофизическую стимуляцию для усиления регенерации костной ткани также используют, включая импульсные электромагнитные поля (ПЭМФ) и низкоинтенсивный импульсный ультразвук (ЛИПУС) [188, 246, 257].

Кроме того, существуют различные методы устранения потери костной массы и деформаций конечностей, такие как применение наружных фиксаторов, методика Илизарова [118, 214] и комбинированные подходы с использованием интрамедуллярных гвоздей и дистракционных устройств [247, 248]. Несмотря на их эффективность, эти методы имеют технические сложности, потенциальные

осложнения, и требуют продолжительного лечения, что также может повлиять на психологическое состояние пациента [116, 212].

Костная пластика - это хирургическая процедура, часто используемая в ортопедической практике для улучшения процесса регенерации костной ткани. Аутокость, извлеченная из собственного организма пациента, считается наилучшим материалом для таких операций. Она обладает всеми необходимыми свойствами, такими как остеоиндукция (активация белков и факторов роста, стимулирующих образование костной ткани), остеогенез (наличие клеток-предшественников костной ткани) и остеокондукция (способность обеспечивать структурную поддержку) [34, 122].

Аутокость может быть применена в различных формах, включая трикортикальные трансплантаты, которые используются для поддержки структуры, васкуляризированные костные трансплантаты, применяемые для восстановления больших костных дефектов, и аваскулярные трансплантаты, применяемые для лечения аваскулярного некроза [166, 226].

Для извлечения аутологичной кости чаще всего используют передний и задний участки гребня подвздошной кости таза. Современные методы включают в себя использование интрамедуллярного канала длинных костей как альтернативного источника костного материала с помощью системы Рассверливание-Расширитель-Ирригатор-Аспиратор (РИА). Эта система была спроектирована для снижения негативных последствий рассверливания при введении гвоздей для фиксации переломов длинных костей и обеспечивает доступ к большому объему собственной костной ткани [25, 176].

Важно подчеркнуть, что аутологичная кость практически не вызывает иммунных реакций и риска передачи инфекций, так как она является собственной тканью пациента. Однако процедура извлечения костного трансплантата может быть хирургически сложной и сопровождаться дискомфортом и осложнениями для пациента. Кроме того, существуют ограничения по объему доступной аутологичной кости, и этот метод может потребовать существенных финансовых затрат [147, 229, 258].

Существует несколько альтернатив аутологичной костной трансплантации, которые рассматриваются в медицинской и ветеринарной практике. Одной из таких альтернатив является аллогенная костная трансплантация, где используются кости, полученные из трупов человека или животного, либо от живых доноров. Этот метод позволяет избежать проблем, связанных с процессом извлечения собственной кости, и предоставляет широкий выбор форм трансплантатов, включая деминерализованный костный матрикс, кортикальные трансплантаты, остеохондральные и цельные костные сегменты, чтобы удовлетворить потребности пациента.

Несмотря на преимущества аллогенных трансплантатов, они обладают ограниченными остеоиндуктивными свойствами и лишены клеточного компонента, так как донорские трансплантаты проходят обработку, включающую облучение или сублимационную сушку. Это может вызвать вопросы относительно их иммуногенности, риска отторжения и возможности передачи инфекций. Кроме того, стоимость аллогенных трансплантатов может быть высокой [169, 177].

Еще одной альтернативой являются заменители костных трансплантатов, которые созданы на основе синтетических или природных биоматериалов. Эти материалы представляют собой скаффолды, способствующие миграции, пролиферации и дифференцировке костных клеток, способствуя тем самым регенерации костной ткани. В этой области используются разнообразные биоматериалы, такие как коллаген, гидроксиапатит, β -трикальцийфосфат, кальцийфосфатные цементы и стеклокерамика [170, 178].

Особое внимание уделяется использованию металлических или титановых сетчатых клеток в сочетании с губчатыми костными аллотрансплантатами, деминерализованным костным матриксом или собственной костью для восстановления крупных костных дефектов. Эти методы обеспечивают необходимую структурную поддержку при реконструкции костей [192, 211].

Существуют ограничения и недостатки в современных стратегиях усиления регенерации костной ткани. Несмотря на отчасти удовлетворительные результаты, их применение ограничено, и возникают разногласия в отношении их

эффективности и экономической целесообразности. Кроме того, на данный момент нет доступных гетерологичных или синтетических альтернатив, которые могли бы конкурировать с естественной костью по биологическим или механическим свойствам [255].

Исследования в области регенерации костей продолжаются, и новейшие методы позволяют более глубоко понимать этот процесс на клеточном и молекулярном уровнях. Введение новых методов, таких как трехмерный микрокомпьютерный томографический анализ, конечно-элементное моделирование и нанотехнологии, позволяет детально исследовать механические свойства костных регенератов на микроскопическом уровне.

Последние достижения в области клеточной и молекулярной биологии открыли новую эру в понимании сути формирования костной ткани. Эти открытия позволяют исследователям глубоко проникнуть в мир костеобразующих клеток и точно определить гены и белки, играющие ключевую роль в сложной системе регенерации костей и сращения переломов.

Кроме того, научное сообщество активно участвует в создании и совершенствовании трансгенных моделей животных. Эти модели служат бесценным инструментом, позволяющим заглянуть во внутреннюю работу конкретных генов, связанных со сложными процессами регенерации. Благодаря этим усилиям мы можем раскрыть ранее скрытые аспекты этих важнейших биологических механизмов.

В настоящее время применяются новые методы лечения, дополняя или заменяя традиционные подходы. Однако, независимо от выбранного метода, главная цель остается постоянной: обеспечить оптимальные условия для эффективной регенерации костей, включая поддержку остеокондуктивных матриц, активацию остеоиндуктивных факторов, стимуляцию остеогенных клеток и обеспечение необходимой механической стабильности для заживления переломов, согласно принципам "алмазной концепции" [172, 203].

Костные морфогенетические белки (BMPs) и другие факторы роста.

Несколько ключевых молекул, которые регулируют этот сложный физиологический процесс было выявлено [153] при углубленном изучении процессов заживления переломов и регенерации костной ткани на молекулярном уровне. Некоторые из этих молекул уже используются в клинической практике, а другие находятся на стадии исследования с целью усиления регенерации костей.

Наибольшее внимание уделяется BMPs, так как они представляют собой мощные остеоиндуктивные факторы. Они активируют мезенхимальные стволовые клетки и другие остеопрогенераторы, способствуя их делению и дифференцировке в остеобласты. Результаты всесторонних исследований убедительно подтверждают безопасность и эффективность костных морфогенетических белков как заменителей остеоиндуктивных костных трансплантатов в области регенерации костной ткани. Показательным свидетельством их надежности является клиническое разрешение на медицинское применение BMP-2 и BMP-7, выданное в 2002 и 2001 годах соответственно [33, 47]. Эти молекулярные агенты служат широкому спектру клинических целей, решая различные задачи, включая несращения костей, открытые переломы, асептический некроз костей и критические костные дефекты [16, 254].

В настоящее время идут исследования по созданию инъекционных препаратов для малоинвазивного применения и новых носителей для долгосрочной и целевой доставки BMPs [9, 127].

Исследования в области регенерации костной ткани не ограничиваются костными морфогенетическими белками (КМБ), а изучают широкий спектр факторов роста. Эти факторы роста выполняют различные функции, в том числе способствуют хемотаксису, ангиогенезу и пролиферации клеток [179, 240]. Среди них следует отметить фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста- β , сосудистый эндотелиальный фактор роста [1, 154].

Эти факторы не ограничиваются индивидуальным применением, но и изучаются в комбинации, как в контролируемых лабораторных условиях (*in vitro*), так и в живых организмах (*in vivo*), получая при этом различные по своим

последствиям результаты [175, 241]. На данном этапе в области регенерации костей и заживления мягких тканей широко используется богатая тромбоцитами плазма (PRP). PRP состоит из плазменной фракции собственной крови человека или животного, характеризующаяся повышенной концентрацией тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. В настоящее время этот метод является предметом интенсивных исследований, поскольку он способен локально стимулировать регенерацию как костей, так и мягких тканей [2, 244].

"Ортобиология" и концепция стимулирования местной "биологии" с помощью факторов роста, особенно BMPs (морфогенетические протеины кости), которые являются самыми мощными остеоиндуктивными молекулами, имеют потенциал для эффективной поддержки регенерации костной ткани и ускорения заживления костей, сокращая сроки лечения переломов. Их применение в клинической практике, как самостоятельно, так и в сочетании с костными трансплантатами, постоянно расширяется. Однако существуют значительные проблемы, связанные с их использованием, включая вопросы безопасности из-за необходимости использования высоких концентраций факторов роста, чтобы достичь желаемых остеоиндуктивных эффектов, а также высокие затраты на лечение и риск развития эктопического костеобразования [5, 107].

В данный момент BMPs также активно применяются в области костно-тканевой инженерии. Однако существует необходимость в дальнейших исследованиях, например, в определении оптимальной дозировки и обеспечении стабильной и биологически адекватной концентрации фактора роста в месте регенерации кости. Также рассматривается возможность применения "коктейля" других факторов роста, которые продемонстрировали перспективные результаты в доклинических и начальных клинических исследованиях [181]. Одним из обнадёживающих подходов для оптимальной доставки факторов роста в будущем в области костно-тканевой инженерии является использование технологии наночастиц [8, 149].

Тем не менее, из-за ограниченного современного понимания этих факторов, вызовом остается воспроизведение регенерации костной ткани *in vivo* в лабораторных условиях, что требует дополнительных исследований и разработки.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Для успешной регенерации костной ткани требуется наличие достаточного количества определенных клеток, таких как мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и остеопрогениторы. Современные методы доставки этих остеогенных клеток непосредственно на место регенерации включают использование костномозгового аспирата из гребня подвздошной кости. Этот метод также содержит факторы роста и продемонстрировал свою эффективность, представляя при этом минимально инвазивную процедуру, способствующую улучшению процесса костной репарации [6, 160].

Тем не менее, следует отметить, что концентрация и качество МСК могут значительно варьировать в зависимости от различных факторов, таких как индивидуальные особенности, место аспирации и методы обработки костного мозга [103, 159]. Например, аспирационный концентрат костного мозга (ВМАС) рассматривается как эффективное средство для поддержки костной пластики и стимуляции регенерации кости [126, 227].

Однако существуют значительные трудности с контролем качества и доставкой необходимого количества МСК и остеопрогениторов для достижения желаемых репаративных результатов. В настоящее время проводятся исследования в области количества доступных клеток и разнообразных источников МСК [228].

Новые подходы к сбору клеток, их последующей экспансии *in vitro* и имплантации представляют собой перспективу, но сопряжены с высокими затратами, рисками инфекций и долгими временными рамками [138, 165, 215]. Альтернативные источники клеток, такие как периферическая кровь и мезенхимальные клетки-предшественники из различных тканей, также активно изучаются [217, 218, 219, 238, 251].

Важно отметить, что эффективность МСК, полученных из жира, для регенерации костной ткани вызывает дискуссии, и некоторые исследования на

животных моделях указывают на их менее высокую эффективность по сравнению с МСК, полученными из костного мозга. Также данные о клинической значимости циркулирующих МСК остаются неопределенными [148, 186, 198].

Изучение роли МСК в репарации переломов остается недостаточно исследованным, в основном из-за ограниченной доступности "МСК in vivo". Последние исследования указывают на обильное присутствие МСК костного мозга in vivo как в нормальных, так и в патологически измененных костях. Эти данные открывают новые перспективы для изучения фенотипов МСК in vivo в условиях разрушения и могут привести к улучшению результатов лечения переломов на основе биологических механизмов [193, 209].

Каркасы и заменители костей.

Синтетические костные заменители и биоматериалы уже успешно применяются в медицинской практике для остеоиндукции, не обладая при этом остеоиндуктивными или остеогенными свойствами. Существует разнообразие таких синтетических материалов, включая гидроксиапатит, бета-трикальцийфосфат, кальциевые фосфатные цементы и стеклокерамику [167, 171]. Они используются как дополнение или альтернатива аутологичным костным трансплантатам, поскольку способствуют миграции, пролиферации и дифференцировке костных клеток, что способствует регенерации кости.

Синтетические материалы наиболее успешно применяются при замещении крупных костных дефектов, где они могут использоваться совместно с аутологичными костными трансплантатами, факторами роста или клетками. Кроме того, существуют небиологические остеоиндуктивные субстраты, такие как биосовместимые металлы, включая пористый тантал, которые лишены иммуногенности [164].

Научные исследования активно ведутся в направлении усовершенствования механических характеристик и биосовместимости костных скаффолдов. Также исследуются методы, стимулирующие адгезию, рост и дифференцировку остеобластов, а также способы поощрения развития сосудов и костной ткани. В этой связи изучаются биodeградируемые и биоактивные трехмерные пористые

каркасы, а также новаторские подходы, включая использование нанотехнологий. К примеру, создаются магнитные биогибридные пористые скаффолды, которые служат связующим компонентом для коллагена и способствуют регенерации костной ткани при воздействии внешнего магнитного поля. Исследуются также инъекционные скаффолды, что делает процесс их применения более удобным и эффективным [108, 109, 190].

Тканевая инженерия.

Тканеинженерный подход представляет собой перспективную стратегию в медицине и ветеринарии для регенерации костной ткани. Его целью является создание новых функциональных тканей, контролируемых с использованием клеток, вместо простой имплантации неорганических структур. Этот подход представляет собой альтернативу традиционным методам лечения, объединяя принципы ортопедической хирургии с знаниями из биологии, физики, материаловедения и инженерии. В медицине тканеинженерия обладает огромным потенциалом [235, 239].

Основой данного метода является объединение клеток-предшественников, таких как мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и зрелые клетки для остеогенеза, с биосовместимыми каркасами в трехмерной структуре ткани. Этот процесс позволяет создавать и поддерживать костную ткань с использованием соответствующих факторов роста. Такой подход особенно ценен для лечения больших дефектов кости, где требования к трансплантационному материалу очень высоки. На данный момент существуют композитные трансплантаты, включающие в себя синтетические или биоабсорбируемые скаффолды, которые засеваются костным мозговым аспирантом или факторами роста, предоставляя альтернативу аутологичным костным трансплантатам [182, 197].

Последние десятилетия принесли существенные технические прорывы в области тканеинженерии костей. Углубленное понимание молекулярных и клеточных процессов заживления костей позволило провести множество исследований на животных и начать экспериментальные клинические исследования с использованием тканеинженерных конструкций для локальной

регенерации кости. На данный момент уже проведено несколько клинических исследований, включая использование МСК для восстановления костных дефектов на длинных костях и в области лица и челюсти. Эти исследования продемонстрировали ускорение процесса остеогенеза под воздействием МСК, но, тем не менее, для полной регенерации костей иногда требуется дополнительное вмешательство. Более того, тканеинженерные методы успешно применяются для ускорения заживления переломов и увеличения качества срачивания кости с имплантатами при эндопротезировании суставов. Эти результаты можно назвать многообещающими в отношении дальнейшего развития и распространения методов тканеинженерии в медицине [110, 143, 253].

Область костно-тканевой инженерии представляет собой перспективное направление в биологии, которое объединяет разнообразные дисциплины. Она открывает новые горизонты в лечении состояний, требующих регенерации костной ткани. Однако перед широким клиническим применением этой технологии существует ряд важных вопросов, которые требуют дальнейших исследований.

Одним из таких вопросов является потенциальный риск мутаций или эпигенетических изменений у культивированных клеток, который может привести к развитию опухолей. Несмотря на это, данные как из исследований *in vitro*, так и *in vivo* свидетельствуют о минимальном риске опухолевой трансформации [139, 145, 221].

Дополнительно, проведены долгосрочные исследования на 41 пациенте, которым пересаживали аутологичные мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга для регенерации хряща. За 11 лет и 5 месяцев не было выявлено ни одного случая опухолевой трансформации, что подчеркивает безопасность этого подхода [231, 237].

Другой важной проблемой является достижение эффективной и высокой плотности клеточной популяции в трехмерных биоразлагаемых каркасах. Для решения этой проблемы проводятся исследования в области биореакторных технологий, и работа над разработкой новых методов продолжается [150, 232].

Свойства биоразлагаемых скаффолдов играют важнейшую роль в сохранении целостности локальных тканей и способствуют долгосрочному ремоделированию костной ткани. Для улучшения этих свойств исследователи активно занимаются разработкой трехмерных пористых структур, работающих на различных уровнях сложности. Эти конструкции тщательно подбираются для поддержки важнейших клеточных процессов, включая прикрепление, миграцию, пролиферацию и дифференцировку, которые имеют решающее значение для успешной регенерации костной ткани [20, 256].

Генная терапия.

Еще одним перспективным направлением в области инженерии костной ткани является генная терапия. Ученые активно работают над использованием генной терапии в качестве метода доставки факторов роста. Фундаментальный принцип этого подхода заключается в переносе генетического материала в клетки-мишени, что позволяет им непрерывно вырабатывать биологически активные факторы роста. Такое постоянное производство способствует стимулированию и регулированию необходимых процессов роста в течение длительного времени, что является перспективным направлением для развития методов регенерации костной ткани.

Существует несколько способов передачи генов, включая использование вирусных (трансфекция) и невирусных (трандукция) векторов. Также существуют два основных метода: *in vivo* и *ex vivo*. При *in vivo* методе генетический материал непосредственно вводится в организм, что технически более просто, но вызывает опасения в плане безопасности. Метод *ex vivo* предполагает сбор клеток, их генетическую модификацию вне организма, а затем возврат в организм. Этот метод более сложен с технической точки зрения, но обеспечивает более высокий уровень безопасности, так как позволяет провести предварительное тестирование клеток [137, 140].

Генная терапия для доставки факторов роста, включая BMPs несмотря на вызовы, такие как стоимость, эффективность и биологическая безопасность, уже продемонстрировала многообещающие результаты в экспериментах на животных.

Всё это наглядно демонстрирует перспективы для дальнейшего изучения и применения этой стратегии в медицине и ветеринарии, включая область регенерации костной ткани [21, 129].

Таким образом, обладая врождённой способностью к регенерации большинство переломов срастается и кость восстанавливается. Существуют ситуации, при которых процесс регенерации костной ткани нарушается (например каждый 7 – 8 случай перелома большеберцовой кости).

Среди множества доступных методов, способствующих регенерации костной ткани, такие методики, как дистракционный остеогенез и костный транспорт, заняли прочные позиции. Эти методики играют ключевую роль не только в стимулировании, но и в облегчении сложного процесса восстановления костной ткани, особенно в случаях, характеризующихся сложностью и уникальностью.

Эти методы включают в себя постепенное разделение костных частей для поощрения регенерации между ними.

Другие методы включают разнообразные процедуры костной пластики, такие как использование аллотрансплантатов и заменителей костных трансплантатов, аутологичных костных трансплантатов, а также применение факторов роста.

1.2 Механическая стабильность и роль механической стимуляции в регенерации костной ткани

Существует еще один не менее важный фактор, способствующий успешной регенерации костной ткани кроме внутренних способностей кости к самовосстановлению и рассмотренных ранее методов,. Этим фактором является обеспечение необходимой механической стабильности, которую можно достичь различными методами стабилизации и использованием фиксирующих устройств. Эта проблема становится особенно актуальной в случаях, связанных с большими дефектами кости или нарушением процесса ее заживления.

Механическое окружение, в котором находится кость, играет ключевую роль в концепции успешного заживления переломов, дополняя такие аспекты, как применение остеокондуктивных каркасов, факторы роста и остеогенные клетки. Эти разнообразные элементы взаимодействуют в процессе восстановления костной ткани, и обеспечение необходимой механической стабильности становится неотъемлемой частью этого процесса [11, 183].

В процессе регенерации кости существуют промежуточные ткани, такие как волокнистая соединительная ткань, хрящ и тканевая кость, которые играют важную роль. Они предшествуют окончательному формированию костной ткани, обеспечивая начальную механическую стабильность и служат основой для дифференцировки ткани. Механическая нагрузка влияет на процесс регенерации, и разное распределение напряжений способствует или ингибирует дифференциацию различных типов тканей [7, 205].

Считается, что высокие уровни деформации способствуют образованию волокнистой соединительной ткани, более умеренные нагрузки стимулируют образование хряща, а еще меньшие уровни способствуют оссификации. Концепция межфрагментарного деформирования Перрена используется для объяснения различных паттернов заживления переломов, предполагая, что деформация, приводящая к разрушению здоровой кости, определяет верхний предел, который может выдержать ткань в процессе восстановления [10, 230].

Недавние крупномасштабные исследования значительно расширили наши представления о том, как механическая стабильность и механическая стимуляция влияют на сложные процессы регенерации костной ткани и заживления переломов [19, 194]. Эти исследования были проведены *in vivo* и позволили сделать ряд выводов о роли деформации и механической стимуляции, включающей как компрессию, так и дистракцию, в сложном процессе формирования костной ткани при заживлении переломов.

На начальных стадиях заживления переломов, механическая стимуляция, очевидно, способствует образованию костной мозоли, но не способствует ее окостенению. При ранней стадии заживления костей менее жесткая механическая

стабилизация вызывает длительную фазу регенерации хондральной кости, в то время как внутримембранозное окостенение не зависит от уровня механической стабильности [13, 191].

С другой стороны, более жесткая механическая фиксация уменьшает размеры костной мозоли и количество фиброзных тканей [15, 245]. На более поздних стадиях регенерации кости меньшая механическая стабильность ингибирует формирование мостиков мозоли и уменьшает их жесткость. Кроме того, исследования *in vitro* подтвердили, что механическая стабилизация влияет на различные типы клеток, участвующих в регенерации костной ткани, и реакции клеток на механическую стимуляцию зависят от величины деформации и фенотипа клеток [24, 195].

Механическая стабильность имеет важное значение в регенерации кости. Исследования на животных показали, что даже небольшие движения между фрагментами кости способствуют образованию новых сосудов в области перелома, особенно ближе к надкостнице. С другой стороны, увеличение подвижности фрагментов приводит к уменьшению образования сосудов и формированию большего количества фиброзной ткани, что также сказывается на минерализации костной ткани в начальной стадии регенерации [144, 189].

Поддержание механической стабильности также играет важную роль при использовании дополнительных методов для усиления репарации кости. Это способствует успешной интеграции и васкуляризации имплантированных трансплантатов или скаффолдов, а также обеспечивает их последующее ремоделирование [120, 184].

Процесс регенерации кости после повреждения или утраты играет важную роль в восстановительных процессах организма. Однако существующие данные о методах фиксации и стимуляции репаративного остеогенеза которые используются для лечения мелких домашних животных с переломами трубчатых костей остаются противоречивыми и не предоставляют четких рекомендаций [136, 151, 249].

Ключевым элементом в репаративной регенерации кости является образование костной мозоли, которая подвергается определенным изменениям в процессе развития. На ранних этапах восстановления перелома кости образуются два типа костной мозоли, периостальная – формируется остеобластами по всему периметру вокруг костных отломков и эндостальная - подобно периостальной костной мозоли путем привлечения и активизации остеогенных клеток формирует коллагеновые волокна и хрящ в костномозговой полости, создавая мягкую мозоль на месте перелома [22, 23, 27, 185].

Регенерация кости – это сложный процесс, который подвержен влиянию нескольких факторов. Важными аспектами этого процесса являются состояние сосудов, питание надкостницы и нервная система.

Сосуды играют важную роль в регенерации кости, так как они обеспечивают костную ткань необходимыми питательными веществами. Повреждение сосудов может замедлить процесс регенерации, особенно в случае открытых переломов, где кроме повреждения костей, также происходит повреждение мышц, нервов и сосудов.

Надкостница, соединяющая кость с окружающими мягкими тканями, также играет важную роль в регенерации. Её непрерывная связь с мягкими тканями обеспечивает костную ткань необходимыми питательными элементами, что способствует образованию костной ткани [14, 187].

Процесс регенерации костной ткани в значительной степени зависит от адекватности кровоснабжения. Многочисленные факторы, включая анемию, воздействие холода, боли и других факторов, способны существенно затруднить естественный приток крови, что приводит к заметному замедлению процесса регенерации костной ткани [75, 88, 124].

Более того, нервная система играет ключевую роль в сложном процессе регенерации костной ткани. Любая форма повреждения нерва в месте перелома, особенно сопровождающаяся болевым раздражением, способна вызвать спазм сосудов. Эти спазмы, в свою очередь, затрудняют приток крови, что в конечном итоге препятствует процессу регенерации. Важно подчеркнуть, что нервы также

оказывают существенное влияние на организацию и регуляцию многогранных процессов, связанных с регенерацией кости.

Заживление переломов в суставах имеет свои особенности, обусловленные анатомией и биологическими особенностями суставных структур [141, 146, 158].

В пределах суставов важно отметить отсутствие надкостницы - структуры, которая обычно играет ключевую роль в образовании костной мозоли при переломах. В этом случае кровяной сгусток, который обычно закрывает щель между переломами костей, оказывается под воздействием синовиальной жидкости, что создает серьезное препятствие для развития костной мозоли в межсуставном пространстве между переломами.

Поэтому при суставных переломах часто формируются только фиброзные сращения, что влечет за собой полную утрату функции сустава. В некоторых случаях, особенно при нарушении кровоснабжения и питания тканей, может возникнуть псевдоартроз, когда отломки не срастаются [40, 134, 135, 252].

Для более точного описания процессов сращения костных отломков были введены понятия первичного и вторичного сращения [42, 52, 53, 86]. При первичном сращении, при условии, что расстояние между отломками составляет 50–100 мкм и сохраняется их стабильное положение, заживление происходит относительно быстро, и образование костной мозоли происходит в интермедиарном пространстве. При наличии диастаза, то есть зазора между костными фрагментами размером менее 50 мкм, создается препятствие для роста сосудов, что приводит к задержке рассасывания концов фрагментов до начала костеобразования. Стабильный остеосинтез ускоряет восстановление кровоснабжения и способствует развитию остеогенной ткани, что приводит к формированию костных балок и позволяет осуществить костное сращение без образования хряща.

В случаях вторичного сращения первичное образование костной мозоли происходит преимущественно с периостальной стороны, и эта мозоль в значительной степени состоит из хрящевой ткани. Причина этого явления кроется в недостаточной васкуляризации. Недостаточное кровоснабжение не препятствует

полностью образованию хрящевой мозоли, однако серьезные нарушения васкуляризации могут препятствовать образованию регенеративной ткани, в том числе хрящевой, что подтверждается различными исследованиями [32, 41, 63, 125, 128].

Сегодня наши знания о процессах регенерации кости при ее повреждениях и переломах глубоки и подробны, что дает нам ценные инструменты для решения практических задач в медицине и ветеринарии [71, 72, 73, 157].

Многочисленные исследования подтверждают, что успешное восстановление кости в значительной степени опирается на состояние обладающих остеогенным потенциалом тканей организма и степень кровоснабжения поврежденной области [28, 31, 115]. Поддержание нормального кровоснабжения способствует более быстрой регенерации поврежденных участков [29, 49, 61, 62].

Таким образом, ключевым фактором для успешного остеогенеза и достижения хороших клинических результатов является точное выставление костных отломков и их устойчивая фиксация, при этом важно сохранить функциональность окружающих суставов и конечности на протяжении всего периода курации [130, 131, 199].

Полная неподвижность в случае переломов диафизов, при правильной анатомической сборке отломков помогает предотвратить разрушение костных краев и способствует первичному образованию костной ткани через эндост и, в меньшей степени, периост. При наличии хорошего местного артериального кровоснабжения, сопровождающегося интенсивной васкуляризацией, первичное костное сращение происходит за счет дифференцировки остеоидной ткани регенерата в костную, и хрящевая и соединительнотканная ткани не образуются.

Необходимо избегать избыточной травматизации мягких тканей и длительных воспалительных процессов. Также следует избегать травмы костных отломков при их выставлении, так как это может замедлить процессы регенерации и сроки сращения.

Продолжительная подвижность костных отломков и раздражение области перелома могут нарушить кровоснабжение, ускорить образование хрящевой

мозоли и замедлить остеобластические процессы. Поэтому важно минимизировать период нестабильности отломков, чтобы предотвратить развитие различных псевдоартрозов, лечение которых обычно представляет сложности [57, 64, 80].

Для того чтобы способствовать естественному процессу формирования костной ткани, необходимо создать условия, благоприятные для заживления раны. Состояние раневого покоя играет ключевую роль в развитии тканевых структур, их последующей трансформации в нормальную костную мозоль и, в конечном итоге, в полноценную костную ткань.

Для достижения раневого покоя необходима стабильная иммобилизация костных фрагментов при переломе, а также бдительная и постоянная оценка стабильности перелома в послеоперационном периоде. Задача обеспечения эффективной стабилизации становится особенно сложной при переломах в динамических сегментах, так как это затрудняет создание идеальных условий для фиксации поврежденной кости, о чем свидетельствуют результаты исследований [99, 196, 200].

При разработке протоколов лечения переломов костей конечностей у различных видов животных, таких как собаки и кошки, необходимо учитывать их уникальные биомеханические характеристики, которые могут существенно различаться у разных видов. Глубокое понимание этих особенностей является основополагающим элементом при разработке лечебных стратегий, обеспечивающих наиболее благоприятные исходы для этих животных.

По мнению И.Г. Киселева (2021) и других отечественных и зарубежных специалистов, при переломе верхней конечности, с точки зрения биологии человека (*Homo Sapiens*), пациент может на продолжительное время избегать активной нагрузки на оперированную конечность. Это обеспечивает контролируемость области перелома и исключает чрезмерное воздействие на чрескостные элементы вживленные в кость, такие как стержни и спицы. Подобные условия раневого покоя обеспечивают контролируемое воздействие на фиксированную переломную область, независимо от выбранного метода [60, 93, 98].

Напротив, собаки и кошки неконтролируемо используют травмированную конечность при движении даже если травмированная конечность не имеет прямого контакта с поверхностью. Активные движения в итоге создают динамизацию в переломной области, а возникающие в переломной области вибрации оказывают постоянное неконтролируемое воздействие на чрескостные элементы используемые при внешней фиксации расшатывая их. [76, 201, 233].

Различия в постоперационной активности иммобилизированных конечностей у различных видов животных необходимо учитывать при разработке методов фиксации переломов, так как в итоге фиксация влияет на процесс заживления кости.

Например, у прооперированных животных возникают затруднения в поддержании постоянного мышечного тонуса конечности на которую установлен тот или иной фиксатор, что приводит к появлению ротационных движений особенно при подъеме конечности. Со временем подвижность прооперированной конечности увеличивается, что способствует усилению внешнего воздействия на крепежные элементы (стержни, пластины, аппараты). Как результат возникает нестабильность переломной области, что может привести к формированию псевдоартрозов, что осложняет процесс лечения или в некоторых случаях делает заживление кости невозможным [70, 84, 90].

Следует подчеркнуть, что существующие подходы к лечению переломов костей периферического скелета у животных, основанные на принципах чрескостного остеосинтеза, с учетом биомеханической перспективы и анатомические нюансы конечностей собак и кошек могут улучшить прогноз заживления кости. [97, 133, 210]. При этом не проведение анализа статистических данных и изучение оперативных методик может привести к принятию непоследовательных решений при выборе методов стабилизации переломов костей, что может сказаться на процессе заживления кости.

В настоящее время наиболее применяемые методы интрамедуллярный остеосинтез, накостный остеосинтез как погружные методы и различные модификации аппаратов внешней фиксации [132, 202, 203] в совокупности

составляют современный комплекс доступных методов лечения переломов костей у животных которыми располагают ветеринарные врачи в современных условиях.

Понимание процесса заживления различных костей периферического скелета костей у собак и кошек с точки зрения биомеханики положительно сказывается на процессе заживления. Так например переломы плечевой кости представляют собой уникальную проблему, поскольку они происходят в биомеханическом контексте, где грудная конечность выступает в качестве естественного амортизатора при движении и всегда вовлекается в движение независимо имеется ли на нее опороспособность или нет, в отличие от большеберцовой кости которая может быть прижата к задней части бедра и в какой то степени стабилизирована естественным образом даже при нефиксированном переломе.

Следует также отметить, что мышечная масса тазобедренной группы, выполняющей функцию, сходную с плечевой, лучше приспособлена к гашению вибраций, возникающих при движении, по сравнению с грудным поясом [30, 51, 250]. Это подчеркивает исключительную важность учета этих различных биомеханических факторов при лечении переломов костей у животных.

Таким образом, существует еще один не менее важный фактор, способствующий успешной регенерации костной ткани кроме внутренних способностей кости к самовосстановлению и рассмотренных ранее методов,. Этим фактором является обеспечение необходимой механической стабильности, которую можно достичь различными методами стабилизации и использованием фиксирующих устройств. Эта проблема становится особенно актуальной в случаях, связанных с большими дефектами кости или нарушением процесса ее заживления.

1.3 Системная активация регенерации костной ткани

Существует несколько подходов к усилению процесса регенерации костной ткани, которые представляют интерес для медицинской и ветеринарной практики.

Один из таких методов заключается в использовании системных препаратов, включая гормон роста (ГР) и паратиреоидный гормон (ПТГ), с целью ускорения процесса костной репарации. Научные исследования указывают на положительное воздействие ГР на процессы заживления переломов, но важно тщательно изучить вопросы, связанные с безопасностью и оптимальной дозировкой при его системном применении.

Также проводятся исследования, которые демонстрируют, что периодическое введение ПТГ может способствовать как губчатой, так и кортикальной регенерации кости, увеличивать ее массу и механическую прочность при сохранении удовлетворительного профиля безопасности. На текущий момент уже существуют два аналога ПТГ (ПТГ 1-34 и ПТГ 1-84), которые применяются в клинической медицине для лечения остеопороза, и проводятся исследования их потенциального использования для усиления репарации кости при сложных переломах и несращениях [50, 77, 78, 236, 242].

Помимо анаболических агентов, в медицинской практике используются антирезорбтивные методы лечения, которые могут быть применены для повышения минеральной плотности костной ткани в процессе регенерации и ремоделирования кости, уменьшая резорбцию. Препараты, такие как бифосфонаты и ранелат стронция, способствуют укреплению кости, изменяя ее оборот [234, 243].

Кроме того, исследования показали, что агонисты рецепторов простагландинов EP2 и EP4 могут быть эффективными анаболическими средствами для лечения остеопороза и усиления регенерации костей. Эти рецепторы способствуют скелетной регенерации как в кортикальных, так и в губчатых участках кости [54, 56, 202].

Исследования продолжают выявлять изменения на клеточном и молекулярном уровне, которые сопровождают повышенную способность к костеобразованию. Редкие генетические заболевания, такие как фибродисплазия (*ossificans progressiva*), могут предоставить уникальные механизмы системной регенерации костной ткани, что может послужить основой для разработки новых методов лечения.

В клинической медицине возникает множество ситуаций, когда усиленное восстановление костной ткани становится необходимым как в локальном, так и в системном масштабе. Современная медицинская практика включает в себя целый ряд методик, направленных на ускорение и развитие сложного процесса регенерации костной ткани. Важно, что при этом учитываются уникальные возможности и особенности заживления, присущие каждому конкретному случаю [55, 67].

Расширение представлений о биологии костной ткани с особым вниманием к молекулярным тонкостям привело к появлению целой волны инновационных терапевтических подходов. Это позволяет заглянуть в будущее и увидеть потенциал дальнейших достижений и усовершенствований в ближайшие годы. Однако, существуют некоторые пробелы в наших знаниях, особенно в отношении клеточных механизмов, ответственных за регенерацию костной ткани внутри организма человека и животного. Дальнейшие исследования в этой области могут стать ключом к разработке более эффективных стратегий восстановления костного скелета.

В будущем контроль над процессом регенерации костной ткани, при помощи стратегий, имитирующих нормальные процессы костеобразования, может способствовать успешному управлению состояниями, которые требуют усиления восстановления костей. Это, в свою очередь, может снизить заболеваемость и долгосрочные расходы на лечение таких состояний. Исследования продолжаются во всех соответствующих областях, и есть надежда, что многие костные заболевания, связанные с травмами, хирургическими резекциями, старением или нарушениями метаболизма и генетикой, смогут быть успешно лечены с использованием новых протоколов регенерации костной ткани, охватывающих как локальные, так и системные методы для достижения оптимальных результатов [58, 87, 89, 104].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургических методов лечения переломов, внедрение современных материалов и технологий для внутреннего остеосинтеза, доступность аппаратов внешней фиксации, сохраняются

существенные проблемы. Эти проблемы проявляются в виде замедленного заживления переломов, а в некоторых случаях и полного отсутствия процесса заживления.

Всесторонний обзор доступной литературы подчеркивает актуальность использования местных факторов, способствующих восстановлению и регенерации костной ткани. Однако, несмотря на обширный объем исследований, проведенных в этой области, остается множество вопросов, на которые нет ответов, что подчеркивает необходимость продолжения поисков и исследований в этом перспективном направлении [65, 66, 83].

* * *

Процесс регенерации кости включает в себя хорошо организованный набор биологических событий, таких как костная индукция и проводимость. Эти события охватывают разнообразные типы клеток и сложные молекулярно-сигнальные механизмы, которые происходят в определенной последовательности и местоположении, направленные на оптимизацию восстановления скелета и его функций.

Среди множества доступных методов, способствующих регенерации костной ткани, такие методики, как дистракционный остеогенез и костный транспорт, заняли прочные позиции. Эти методики играют ключевую роль не только в стимулировании, но и в облегчении сложного процесса восстановления костной ткани, особенно в случаях, характеризующихся сложностью и уникальностью.

Эти методы включают в себя постепенное разделение костных частей для поощрения регенерации между ними.

Другие методы включают разнообразные процедуры костной пластики, такие как использование аллотрансплантатов и заменителей костных трансплантатов, аутологичных костных трансплантатов, а также применение факторов роста.

Существует еще один не менее важный фактор, способствующий успешной регенерации костной ткани кроме внутренних способностей кости к

самовосстановлению и рассмотренных ранее методов,. Этим фактором является обеспечение необходимой механической стабильности, которую можно достичь различными методами стабилизации и использованием фиксирующих устройств. Эта проблема становится особенно актуальной в случаях, связанных с большими дефектами кости или нарушением процесса ее заживления.

Несмотря на совершенствование хирургических методов лечения переломов, использование современных материалов и передовых технологий внутреннего остеосинтеза и аппаратов внешней фиксации, до сих пор преобладающими проблемами остаются несращение или замедленное сращение переломов. Доскональный анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о возрастающем значении местных факторов, которые могут существенно влиять на процесс регенерации и восстановления костной ткани.

Очевидным является то, что несмотря на значительный объем исследований в этой области, многие важнейшие вопросы остаются без ответа. Это подчеркивает необходимость дальнейших всесторонних и глубоких исследований, направленных на устранение недостатка практических данных.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2019 по 2023 г.г. в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО Кубанского государственного аграрного университета имени И.Т. Трубилина (Кубанского ГАУ), регистрационный номер № 121032300041-1, Тема № 13, Раздел 13.2 на базе кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики. Алгоритм исследования представлен в общей схеме исследований (рис.1).

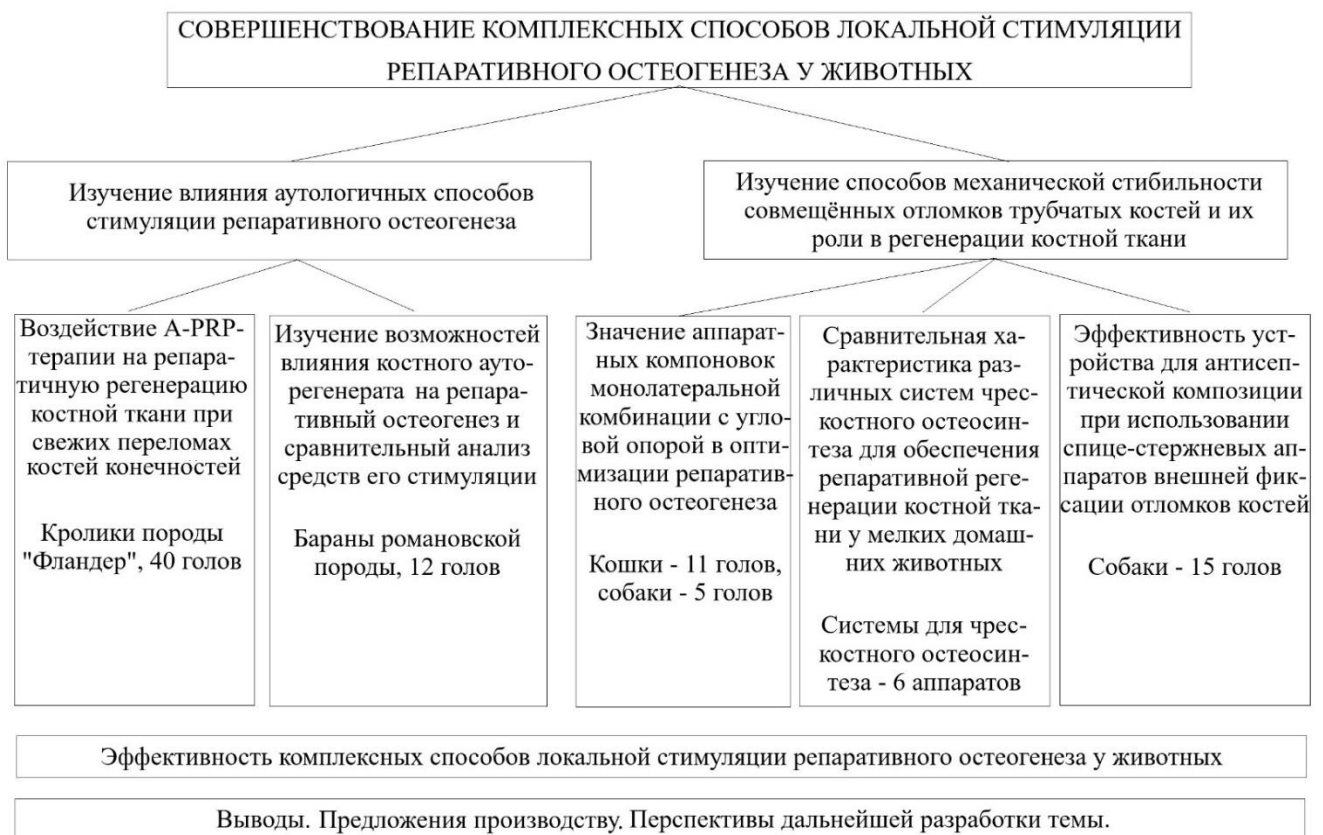


Рисунок 1 – Общая схема исследований

Материалом исследований послужили кролики породы фландр возрастом 11 - 12 месяцев, бараны романовской породы в возрасте 1 - 1,5 лет, а также породистые и беспородные собаки и кошки.

В исследованиях использованы клинические, физиологические, рентгенографические, морфологические, биохимические, иммунологические и другие методы. В работе придерживались правил проведения медико-

биологических экспериментов. Особое внимание уделяли подбору аналогов, обеспечивали аналогичные условия кормления и содержания животных в течение всего периода исследования. После проведения экспериментов мы тщательно документировали и анализировали полученные результаты для последующей интерпретации.

Для анализа состава крови использовалось современное оборудование. Для общеклинического обследования использовался автоматический гематологический анализатор Abacus junior vet, компании Diatron (Австрия). Биохимический анализ крови проводился с помощью автоматического биохимического анализатора компании Hospitex Diagnostics Eos Bravo forte, (Италия).

Рентгенографические исследования проводили в рентгено - диагностическом отделении ветеринарной клиники Кубанского ГАУ с использованием ветеринарного рентгеновского аппарата Eso Ray Orange - 1040 HF, выходной мощностью 2,4 кВт (Южная Корея).

Магнитно-резонансную томографию проводили в диагностическом ветеринарном центре магнитно-резонансной томографии «СФЕРА» в г. Краснодар на аппарате Siemens, мощностью 1 Тесла (Германия).

С целью изучить механизм и влияние терапии препаратами аутологичной плазмы (А-PRP) на регенеративные процессы костной ткани конечностей был проведен эксперимент. Исследование проводилось на взрослых кроликах (11-12 мес.) породы фландр 40 голов. Исследования проводились совместно с сотрудниками кафедры ортопедии, травматологии и ГПХ Кубанского ГМУ и медицинского центра "В надежных руках".

С учётом принципа парных аналогов животных распределили на две равноценные группы по 20 особей в каждой. Животным из опытной группы на 5-е сутки после остеотомии вводили богатую тромбоцитами плазму в место перелома, а в контрольной группе воздерживались от применения А-PRP-терапии.

Для воспроизведения костного дефекта, имитирующего признаки фрагментарного перелома, животные находились под общим наркозом. Затем с

высокой точностью проводили процедуру остеотомии, ориентируясь на среднюю треть большеберцовой кости и используя долото и проволочную пилу. После того как костные фрагменты были правильно сопоставлены, мы тщательно фиксировали костные отломки с помощью четырех спиц Киршнера. Операционные раны были тщательно ушиты, а на окружающие участки нанесены 10% ихтиоловая мазь и спрей Террамицин. После этого мы наложили стерильные повязки для дополнительной защиты. В течение последующих 7 дней животные получали индивидуально подобранную схему антибиотикотерапии, дополненную поливитаминами инъекциями, направленными на ускорение процесса послеоперационного восстановления.

Инъекция богатой тромбоцитами плазмы (A-PRP) в объеме 2 мл была проведена на 5 сутки после остеотомии всем животным опытной группы. Аутологичную плазму из крови ушной вены кролика получали путем однократного центрифугирования на оборудовании отечественной компании «Русвиск». Исходная концентрация тромбоцитов в крови кролика составляла в среднем $108 \pm 16,9$ тыс./мкл, в то время как в обогащенной тромбоцитами плазме эта концентрация возрастала до $405,5 \pm 74,2$ тыс./мкл.

Обогащение плазмы тромбоцитами проводили методом "плазмолифтинга" с помощью центрифуги Hettich Eba 20. Иммунологические и гистоморфологические исследования проводили в лаборатории Кубанского ГМУ по общепринятым методикам.

Рентгенографические исследования для контроля регенеративных процессов в месте экспериментального перелома проводили на 7, 14 и 21-е сутки после операции. Полученные через 3 недели после операции образцы костной мозоли подвергли гистологическому анализу. На протяжении всего эксперимента проводили оценку активности и общего состояния животных.

На 21-й день эксперимента два животных из каждой группы были этически выведены из эксперимента путем введения избыточной дозы нейролептанальгетиков для проведения последующего гистологического исследования.

Гистологическое исследование проводилось по протоколу, включающему ряд четко определенных этапов. Вначале образцы фиксировали нейтральным 10%-ным раствором формалина, приготовленным в фосфатном буфере. Затем образцы подвергались декальцинации с помощью раствора, состоящего из Трилона Б и 40% едкого натра, смешанного с дистиллированной водой. После декальцинации образцы подвергались обезвоживанию, а затем заливались в парафин-целлоидин, для получения гистологических срезов стандартной толщины 5,0 мкм.

Для подсчета площади коллагеновых волокон, окрашенные эозином и гематоксилином Майера гистологические срезы микроскопировали при увеличении $\times 300$. Для обеспечения статистической достоверности результатов для каждого параметра анализ проводили минимум в 5 полях зрения. При оценке использовали показатель относительной объемной плотности (ООП) выраженный как отношение площадей коллагеновых волокон I типа к общей площади тканевых элементов на микрофотографии.

Оценку абсолютной числовой плотности (АЧП) клеток в гистологическом срезе проводили на площади $0,077 \text{ мм}^2$ при общем увеличении $\times 300$, использовали не менее пяти полей зрения для каждого параметра.

На первом этапе исследования мы провели сравнительный анализ средств, которые могут стимулировать процесс репаративного остеогенеза. Этими средствами были красный костный мозг (ВМАС), плазма, обогащенная тромбоцитами (А - PRP) и ауто - регенерат (полученный коллективом под руководством профессора А.Н. Блаженко по нашей собственной методике). Для этой цели мы использовали иммуно - ферментный анализ, который позволил нам определить уровень известных факторов роста в каждом из этих средств.

Для получения образца красного костного мозга у 6-ти баранчиков опытной группы (из 12-ти животных, которых разделили на 2 группы) выполняли пункцию крыла подвздошной кости, извлекая 15-20 мл костного мозга. Кроме того, в день хирургического вмешательства мы тщательно собирали образцы крови, которые использовали для последующей подготовки, включающей выделение обогащенной тромбоцитами плазмы и плазмы нативной крови.

Для получения ауторегенерата использовали уникальную методику. Она заключалась в проведении остеотомии крыловидного гребня подвздошной кости долотом, в результате чего формировалась костная травма, представленная на рис. 2.

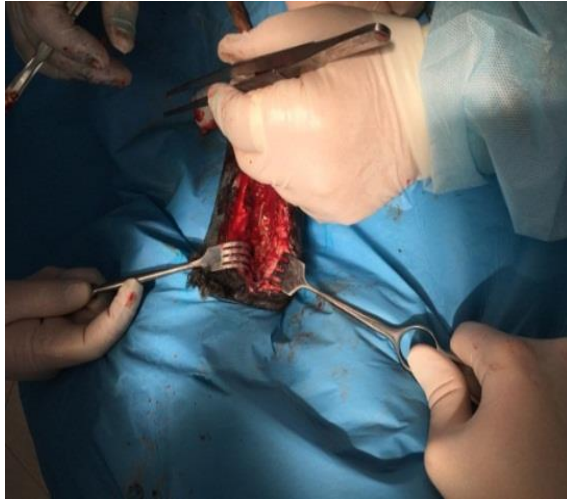


Рисунок 2 - Остеотомия крыловидного гребня подвздошной кости

Размеры этой травмы составляли 50,0 мм в длину, 10,0 мм в ширину и 30,0 мм в глубину, что соответствует объему 15 000 мм³ или 15,0 мл. В течение 5-7 дней началась ауторегенерация, в результате которой образовался кровяной сгусток, как показано на рис. 3. Из сгустка выделяли жидкий компонент для иммуноферментного и морфологического анализа. Сгусток был выделен для морфологического исследования с целью количественной оценки его клеточного состава.

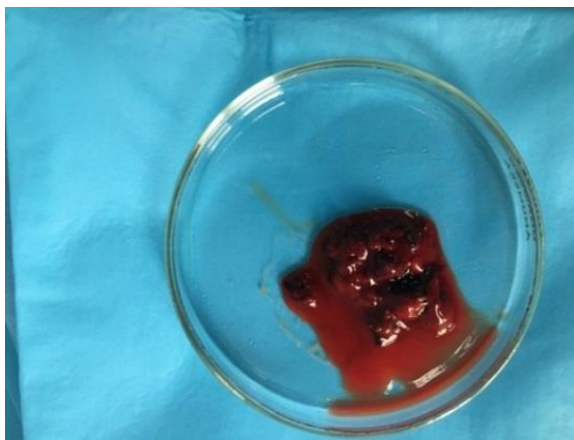


Рисунок 3 - Ауторегенерат, полученный из крыловидного гребня подвздошной кости

Научно-исследовательская работа в области иммунологии была осуществлена с участием сотрудников лаборатории Кубанского ГМУ. Для проведения анализа концентрации различных цитокинов, включая TGF β 1, FGF1, BMP6, PDGFAB, IGF1 и BMP7, мы применили метод иммуноферментного анализа (ИФА). Для выполнения этого анализа использовались соответствующие тест-системы, поставляемые компанией Cloud-Clone Corp из США.

Для вычисления концентрации Transforming Growth Factor Beta 1 использовали SEA124Ov ELISA Kit, для Bone Morphogenetic Protein 6 - SEA646Ov ELISA Kit, для Platelet Derived Growth Factor AB - SEA436Ov ELISA Kit, для Bone Morphogenetic Protein 7 - SEA799Ov ELISA Kit, для Fibroblast Growth Factor Acidic - SEA032Ov ELISA Kit и для Insulin Like Growth Factor 1 - SEA050Ov ELISA Kit.

Данный мониторинг был проведен в соответствии с протоколом, предоставленным производителем соответствующих тест-систем. Результаты скрининга были измерены с использованием произведенного в США микропланшетного ридера FilterMax F5.

Иммуногистохимический анализ проводили используя следующие наборы: DF6395 SPP1 Antibody, 100 мкл.; AF0564 MRC2 Antibody, 100 мкл.; DF12303 Osteocalcin Antibody, 100 мкл.; AF5193 BMP7 Antibody, 100 мкл.

Выполнены четыре измерения для каждого биологического образца и результаты представили в форме медианы, третьего и первого квартиля (Me [Q3; Q1]).

По общепринятой методике проводилась гистоморфологическая оценка тканей. Сначала биологические образцы погружали в 10% нейтральный забуференный раствор формалина швейцарской фирмы Histolab и оставляли для фиксации на 3-5 дней. После фиксации образцы тщательно промывались в проточной воде в течение 60 минут.

Для обработки материала использовалось следующее оборудование немецкой компании Leica: прибор TP1020 который является автоматизированным гистопроцессором, специально предназначенным для фиксации, дегидратации и инфильтрации образцов тканей, подготовку парафиновых блоков проводили на модульной станции для заливки ткани в парафин EG1150H, а для нарезки

препаратов применяли ротационный микротом с ручным управлением RM2235. Толщина срезов, полученных в ходе работы, составляла 5 мкм. Препараты окрашивали по стандартной методике с применением гематоксилина и эозина.

Для микроскопии препаратов использовали универсальный люминесцентный японский микроскоп Olympus CX4.

Обработку полученных результатов выполняли в среде программы для статистической обработки данных StatSoft 2009. Учитывая небольшой объем выборки и ненормальное распределение данных, мы представили результаты в форме медианы, первого и третьего квартиля (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий мы использовали U-критерий Манна-Уитни.

На втором этапе исследования провели острый эксперимент, целью которого было выяснение влияния трансплантации костного ауторегенерата на сложный процесс репаративного остеогенеза, включающий как консолидацию переломов, так и восстановление хирургически индуцированных костных дефектов. Исследования базировались на результатах, полученных в ходе начального этапа, которые опирались на клинические наблюдения, рентгенографическую оценку, гистологические и иммуногистологические исследования.

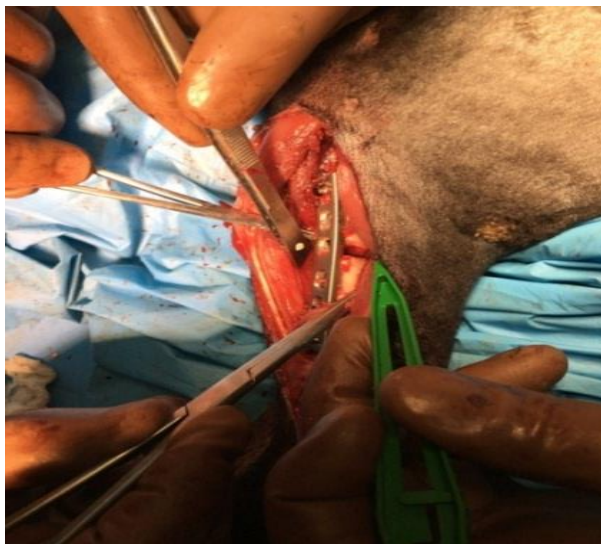


Рисунок 4 - Выполнение накостного остеосинтеза
(модель перелома большеберцовой кости)

В опытной группе животным проводили остеотомию крыловидного гребня подвздошной кости по разработанной нами методике. Затем, на 5-е сутки после

остеотомии крыла подвздошной кости, мы создали модель перелома большеберцовой кости с клиновидным дефектом. Для стабилизации переломанных костных фрагментов применялся накостный остеосинтез с использованием ограниченно контактной динамической компрессионной пластины (LC-DCP), фиксируемой кортикальными винтами. Эти процедуры наглядно представлены на рис. 4 и 5.



Рисунок 5 - Ранний послеоперационный период
(рентгеновский снимок)

С целью профилактики перелома пластины наложена лангетная повязка из полимерного материала (рис. 6).



Рисунок 6 - Лангетная повязка из полимерного материала

В контрольной группе животных была создана аналогичная модель

перелома, но дополнительная локальная стимуляция репаративного остеогенеза не проводилась.

Напротив, каждому животному опытной группы именно в момент создания модели перелома большеберцовой кости трансплантировали костный ауторегенерат (рис. 7).



Рисунок 7 - Трансплантация ауторегенерата

Для изучения способов механической стабильности и уточнения роли механической стимуляции в регенерации костной ткани использовали ветеринарный ортопедический набор «Vosys - Ортіма».

А



Б



Рисунок 8 - А - кошка с наложенной аппаратной конструкцией на бедро и голень; Б - собака с наложенной аппаратной конструкцией на бедро и голень (оба снимка сделаны перед демонтажем аппаратов). Видны изогнутые опоры с закрепленными на них полифункциональными моноблоками (по И.Г. Киселеву, 2023)

Для лечения животных с переломами в области коленного сустава использовали моноблоки полифункциональные без отжимного штока, стержни для чрескостного введения различного диаметра в зависимости от размеров животного, а также опоры разного диаметра с изгибом 125 - 130 грд. (рис.8 а, б).

Всего было проведено 16 операций (прооперированы 5 собак и 11 кошек). Собаки поступали весом от 4 до 15 кг. Возрастом от 5 до 38 мес. Кошки по возрасту были от 4 до 41 мес. Весом от 1,2 - до 5-и кг. Используемые опоры были диаметром 3, 4 и 5 мм. Смонтированные конструкции применяли при следующих видах переломов (Таблица 1).

Таблица 1 - Регистрируемые в нашем исследовании переломы (М)

Вид животного	Эпифизиолиз	Пресуставной перелом	Внутрисуставной перелом	Сочетанный перелом	Всего
Собаки	3	2	0	0	5
Кошки	4	2	3	2	11

С целью сравнения характеристик различных систем: Г.А. Илизарова (страна производитель РФ), Imex (страна производитель США), Киршнера (страна производитель ФРГ), Securos (страна производитель США), Ad Maiora (страна производитель Италия) и Vosys-Optima (страна производитель РФ, автор проекта

И.Г. Киселев) для обеспечения чрескостного остеосинтеза у мелких домашних животных в современной ветеринарной практике мы проанализировали возможности сборки аппаратных конструкций из деталей исследуемых систем с точки зрения аппаратных конфигураций.

С целью изучения эффективности применения устройства для антисептической композиции при использовании спице - стержневых аппаратов наружной фиксации в ветеринарную клинику БИОН + были доставлены 15 беспородных собак с открытыми оскольчатыми переломами правой (8 голов) и левой голени (7 голов).

Операции включали в себя открытую репозицию костных отломков, а затем фиксацию их с помощью дуго-кольцевого аппарата. В разные плоскости проксимального и дистального отломков было установлено 6 резьбовых чрескостных фиксаторов, обеспечивающих надежную фиксацию с использованием кольцевых аппаратных опор.

Операционную рану, образованную для доступа к отломкам кости, закрыли 7 - 9-ю петлевидными швами (в зависимости от длины раны) и осуществили дренирование с использованием синтетического дренажа. По завершении операции, к проксимальной опоре аппаратной конструкции были прикреплены один 8-канальный коллектор и один 4 - канальный коллектор.

Из 8 - канального коллектора было проведено 6 капиллярных трубок, каждая из которых направлена к одному из шести введенных чрескостных стержней. Капиллярные трубки соединили с аппликаторами, размещенными на стержнях через марлевую прокладку, предварительно уложенную на обезжиренную кожу в местах входа и выхода спиц.

Дополнительно, на область операционной раны накладывали не широкую марлевую салфетку, на которую расположили 3 прямоугольных аппликатора, соединенных с 4 - канальным коллектором. Лишние патрубки коллекторов закрыли заглушками. Для введения разработанной и апробированной И. Г. Киселевым антисептической композиции использовали инъекционный шприц с объемом 20 мл.

Для контроля уровня пропитки марлевых салфеток этой композицией использовали предложенный автором эталонный объем в 5 мл, а для профилактики операционной раны, согласно рекомендациям автора, объем увеличивали в 2 раза - до 10 мл. Введение композиции в дозировках 5 и 10 мл проводилось один раз в 48 часов в расчете на 7 процедур. На 14 - й день после операции проводилась клиническая оценка области выхода стержней из кожи.

Все эксперименты, связанные с животными, были проведены в строгом соответствии с законодательством и нормативными актами, включая Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 года № 708н "Об утверждении Правил лабораторной практики". Мы также придерживались директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года, имеющей непосредственное отношение к защите животных, используемых в научных целях, и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, применяемых в экспериментах и научных исследованиях, утвержденной 18 марта 1986 года в Страсбурге.

Исследования проводили соблюдая "Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных" (приказ Минвуза СССР от 13 ноября 1984 года № 742) и современные Принципы надлежащей лабораторной практики, которые вступили в силу в России с 2010 года и включают в себя соблюдение международных стандартов GLP (надлежащей лабораторной практики) в доклинических, вне клинических и экспертных исследованиях.

Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Кубанского ГАУ было одобрено проведение исследований, как указано в протоколе № 80 от 27.09.2021 г.

Экономическую эффективность хирургических операций и хирургических способов лечения животных определяли по формуле: $Эр = Mx \cdot Рас - (От + Мз + Осс + Омс + Опо + Аос) : Зв$ где, Mx – количество животных, подвергнутых хирургическим операциям и хирургическому лечению, гол.; $Рас$ – расценки на хирургические операции или лечение хирургическим способом, руб.; $От$ – оплата труда ветеринарного врача – хирурга, его помощников и подсобных рабочих, участвующих в осуществлении хирургических операций и лечении животных,

руб.; Мз – материальные затраты на хирургические операции и лечение животных, руб.; Осс – отчисление на социальное страхование; Омс – отчисление на медицинское страхование; Опо - отчисление на пенсионное обеспечение, по нормам, установленным Правительством Российской Федерации, руб.; Аос – амортизация основных средств ветеринарной службы по годовым нормам, утвержденным Правительством Российской Федерации, руб.; Зв – затраты на хирургические операции и хирургическое лечение животных, руб.

Данные, полученные в ходе исследований, были подвергнуты биометрическому анализу с использованием стандартного программного обеспечения Microsoft Excel 2016. При необходимости сравнения средних значений в нормально распределенных группах, мы использовали t-критерий Стьюдента. Весь статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica 13.3, разработанной компанией StatSoft.Inc.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4

3.1 Изучение влияния аутологичных способов стимуляции репаративного остеогенеза

3.1.1 Воздействие А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей

В связи с ростом частоты травм, приводящим к значительным негативным последствиям, перед травматологией встают все более сложные преграды. В этой связи ускорение процесса сращения костных отломков становится одной из первоочередных задач. Следует отметить, что результаты исследований проливают свет на тревожную статистику, согласно которой почти 40% случаев переломов подвержены замедлению сращения костных отломков, что подчеркивает острую необходимость разработки технологий, способных ускорить сложный процесс репаративного остеогенеза [59, 68].

Хорошо зарекомендовавшей себя методикой усиления регенерации костной ткани является А-PRP-терапия. Этот метод предусматривает введение непосредственно в место перелома аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, которая содержит разнообразные тромбоцитарные факторы роста, включая IGF-I, IGF-II, PDGF, VEGF, ECGF, TGF, FGF и др. Следует отметить, что лечение с помощью А-PRP получило широкое признание и применение в ортопедии и травматологии [69, 82].

В ортопедии важнейшую роль в лечении дегенеративных и дистрофических заболеваний крупных суставов играет А-PRP-терапия. К тому же, она является базисом в использовании минеральных или синтетических трансплантатов для замещения поврежденной костной ткани [79, 225].

Несмотря на значительные успехи в использовании богатой тромбоцитами плазмы в терапевтических целях, её применение для лечения свежих переломов костей конечностей остается относительно малоизученной областью научных исследований. Эта малоизученность подчеркивает значимость и актуальность

нашего эксперимента, в котором предпринята попытка осветить потенциал и эффективность богатой тромбоцитами плазмы в этой новой области.

На первом этапе эксперимента мы тщательно собирали данные, используя клинические наблюдения, рентгенографический анализ и гистологические исследования. В процессе всесторонней оценки регулярно проводились клинические и рентгенографические исследования на 7, 14 и 21-й дни, что позволило получить несколько заслуживающих внимания результатов.

К седьмому дню после операции у шести животных из исследуемой группы наблюдались ранние признаки образования костной мозоли, которые к 14-му дню распространились на всех животных этой группы. В контрольной группе, напротив, на 7-й день подобные признаки наблюдались только у одного животного, а на 14-й день их число возросло до шести кроликов.

На 21-й день были получены убедительные доказательства полной консолидации у десяти животных из исследуемой группы. В отличие от них, в контрольной группе аналогичные результаты были получены только у пяти животных. Это несоответствие было зафиксировано рентгенографическим анализом, который показал более выраженные рентгенографические признаки сращения переломов в исследуемой группе (рис. 9 А) по сравнению с контрольной группой (рис. 9 Б), что отмечено стрелками на рисунках.

Кроме того, мы отметили явные поведенческие различия между двумя группами. Животные в исследуемой группе демонстрировали более высокий уровень активности и заметно ускоренные темпы репаративных процессов в зоне перелома по сравнению с аналогами из контрольной группы (см. рис. 9 А и Б).

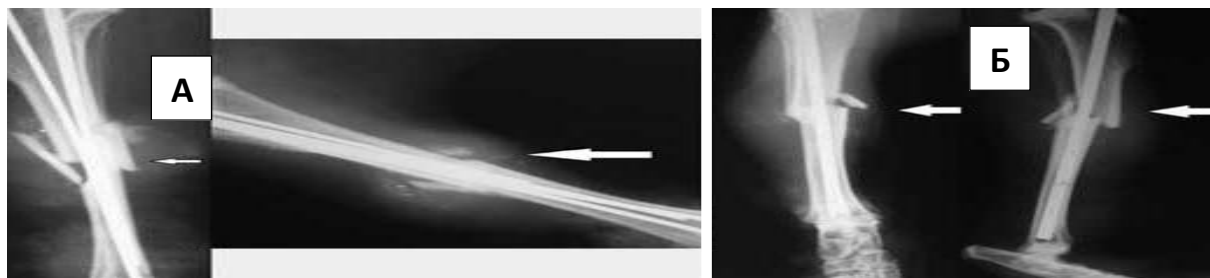


Рисунок 9 - Рентгенограмма места перелома на 7-е сут., где А - опытная группа, Б - группа контроля, стрелкой указана зона перелома

На рентгенограммах выполненных через 14 дней после операции отчетливо заметны обозначенные стрелкой на рисунке 10 костные мозоли с заметными в размерах различиями. Время исследования соответствует девяти дням после введения PRP.

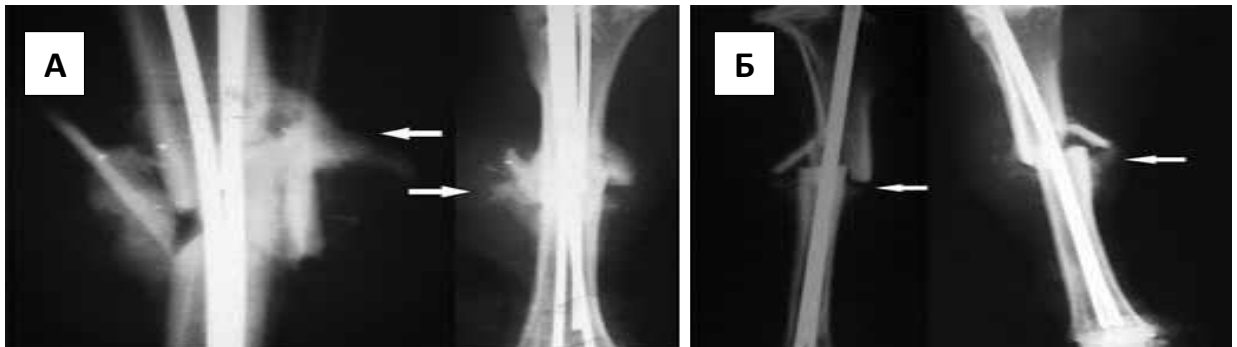


Рисунок 10 - Рентгенограмма места перелома на 14-е сут., где А - опытная группа, Б - группа контроля, стрелкой указана зона перелома

На рентгенограммах 21 дня отмечаются выраженные различия в размерах костной мозоли обозначенные стрелкой на рисунке 11. Кроме того, по сравнению с животными контрольной группы, у животных опытной группы отмечали повышенный уровень активности. Время исследования соответствует 16 дням после введения PRP.



Рисунок 11 - Рентгенограмма места перелома на 21-е сутки, где опытная (А) и контрольная - (Б) - группы и З – зона формирования костной мозоли

На 21-й день исследования мы провели гистологическую оценку качества костной мозоли у двух животных из каждой рассматриваемой группы, как показано на рисунке 12.

В опытной группе были отмечены существенные изменения. Костная мозоль, обозначенная стрелкой 1 на рис. 12 А, имела значительную ширину. Кроме того,

мезенхима, обозначенная стрелкой 3 на рис. 12 Б, демонстрировала мощное развитие, без признаков трансформации в жировую ткань. Важно отметить, что секвестрация костных фрагментов полностью отсутствовала, а костные лакуны содержали большое количество клеточных элементов, как показано стрелкой 5 на рис. 12 Б.

В контрольной группе костная мозоль (показана стрелкой 1 на рисунке 12 В) имеет умеренную ширину, и развитие хрящевой ткани (показано стрелкой 2 на рисунке 12 Г) хорошо выражено. Мезенхима (показана стрелкой 3 на рисунке 12 Г) частично трансформирована в адипоциты (показано стрелкой 4 на рисунке 12 Г), а в костных лакунах содержится умеренное количество клеточных элементов (показано стрелкой 5 на рисунке 12 Г).

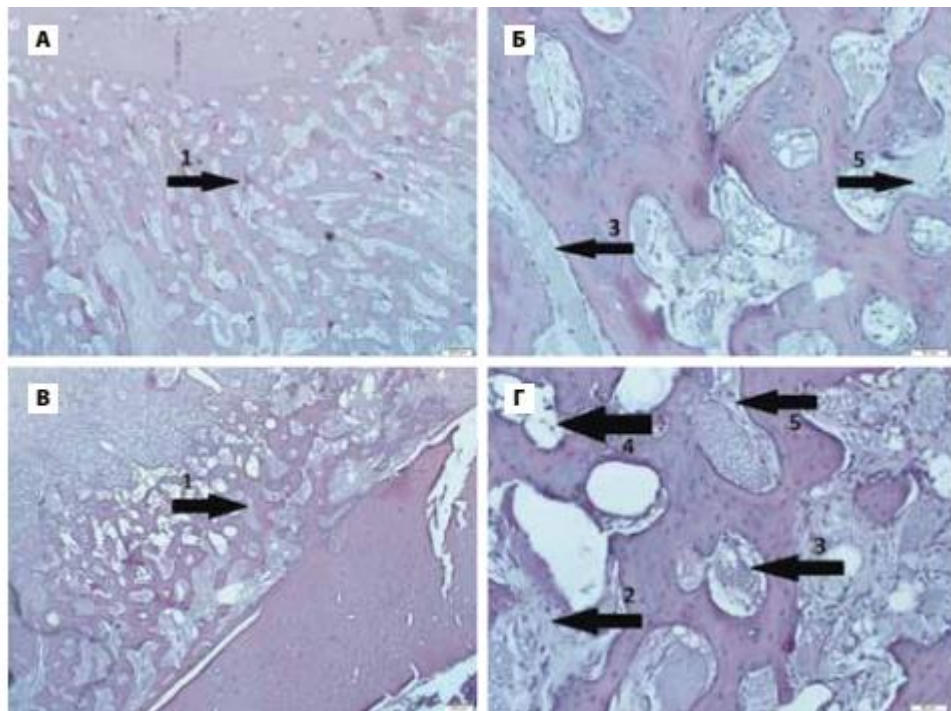


Рисунок 12- А, Б - опытная группа, В, Г - группа контроля
(Морфологическое исследование на 21-е сутки)

Первый этап нашего исследования дает четкие доказательства того, что богатая тромбоцитами плазма крови вносит существенный вклад в активацию процессов репаративного остеогенеза при недавних переломах костей конечностей у животных.

В области травматологии и ортопедии существует множество методик, способствующих регенерации поврежденной костной ткани. Среди этих методик

А-PRP-терапия занимает лидирующее положение благодаря своей высокой эффективности, экономичности и безопасности [95].

Тромбоциты играют ключевую роль в опосредовании различных биологических эффектов, что можно объяснить наличием в их альфа-гранулах семи важнейших факторов роста. Среди этих факторов роста такие общеизвестные названия, как фактор роста эндотелиальных клеток (ESGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста II (IGF-II), инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF).

Кроме того, тромбоциты содержат богатый набор других биохимических компонентов - от ионов Ca^{++} и K^+ до АДФ, АТФ и целого ряда цитокинов, таких как гистамин, серотонин, дофамин и простагландины. В них также присутствуют факторы свертывания крови, как лизоцим, хемокины, кислотные гидролазы, эластазы, катепсины D и E, протеазы, а также различные антибактериальные и противогрибковые белки [91]. Заслуживает внимания тот факт, что некоторые белки среди них могут обладать антисептическими свойствами, что повышает их значимость в физиологических процессах.

Замечательной особенностью тромбоцитов является их обширный набор, включающий более 1500 нативных белков, что наделяет эти клетки редкой способностью воздействовать на множество репаративных и физиологических процессов в тканях и органах в целом [96].

Одна из наиболее ярких терапевтических методик, использующих потенциал аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (А-PRP-терапия), отличается рядом неоспоримых преимуществ:

Непревзойденная биосовместимость - этот метод является воплощением биосовместимости, что обеспечивает его безопасность при применении.

Гарантия отсутствия инфекций - А-PRP-терапия практически не несет риска инфицирования, что повышает ее надежность как метода лечения.

Пролонгированное действие - Эффект от применения препарата сохраняется в течение длительного времени, что обеспечивает длительный эффект.

Мягкое воздействие на ЖКТ - важно отметить, что данная терапия обеспечивая минимальное нарушение работы организма не оказывает негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт.

Наконец - экономичность, стоимость курса А-PRP-терапии отличается доступностью, что делает ее доступным методом лечения для широкого круга лиц.

Расчет экономической эффективности применения кролика А-PRP-терапии показал ее эффективность на 1 руб. затрат – 2,45 руб., а экономический эффект от введения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы собакам составил в среднем 1547 руб./гол. (по ценам 2023 г.).

Использование в качестве стратегии стимуляции репаративного остеогенеза аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (А-PRP-терапия) при недавних переломах костей конечностей представляет собой экономически выгодный и чрезвычайно эффективный вариант лечения. Примечательно, что при переломах дистального метаэпифиза лучевой кости этот подход значительно сокращает сроки консолидации отломков, достигая существенного улучшения на $9,5 \pm 1,1\%$. Однако следует подчеркнуть, что обогащенная плазма обладает ограниченными остеоиндуктивными свойствами, что указывает на необходимость проведения широких исследований для всестороннего изучения возможностей данной методики в травматологии и ортопедии.

3.1.2 Изучение возможностей влияния костного ауторегенерата на репаративный остеогенез и сравнительный анализ средств его стимуляции

Нарушение консолидации отломков - актуальная проблема с которой сталкивается современная травматология и ортопедия. Эта проблема обусловлена множеством факторов, включающих как местные, так и системные воздействия, которые в совокупности препятствуют процессу восстановления. Последствия этих

факторов не только осложняют лечение пациентов с переломами, но и значительно увеличивают общие затраты, связанные с их лечением. В связи с этим поиск персонализированных и локализованных подходов к лечению, направленных на эффективную стимуляцию зоны репаративного остеогенеза, становится одной из первостепенных задач современной медицины и ветеринарии [81, 100].

В современной медицине и ветеринарии существует целый ряд методов лечения, которые могут применяться как по отдельности, так и в сочетании друг с другом для облегчения и улучшения процесса репаративного остеогенеза. К таким методам относится дистракционный остеосинтез - метод контролируемого разъединения костей с последующим их выравниванием для стимуляции заживления костной ткани. Кроме того, в нашем распоряжении имеются различные методы костной пластики, включая использование аутологичных костных трансплантатов, которые предполагают забор костного материала из собственного организма пациента для стимулирования заживления [101, 224].

Использование аутологичных костных трансплантатов сопряжено с рядом сложностей, в частности, с возможностью длительного болевого синдрома, риском повреждения нервов и артерий, подверженностью инфекционным заболеваниям. Применение синтетических трансплантатов, в свою очередь часто связано с более высокой стоимостью по сравнению с аутологичными вариантами, а их свойства, как правило, ограничиваются остеокондуктивными характеристиками. Поэтому перспективным направлением является сочетание возможностей аутоотрансплантатов с синтетическими материалами [102, 123].

Другим методом, который все более распространяется, является локальная стимуляция репаративного остеогенеза с использованием цитокинов или факторов роста. Среди таких методов выделяется введение аспирата костного мозга (ВМАС), применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) и использование синтезированных факторов роста, таких как костные морфогенетические белки (BMPs), факторы роста фибробластов (FGF) [105] и другие [106, 223].

В настоящее время наиболее перспективными для стимуляции репаративного остеогенеза, среди факторов роста, выделяются BMPs. Они

обладают широкой клинической изученностью, однако их применение при травматических состояниях все еще требует дополнительных исследований. Основной проблемой их широкого использования является высокая стоимость.

Существующие методики стимуляции репаративного остеогенеза в травматологии и ортопедии демонстрируют относительно удовлетворительные результаты, однако они также имеют свои недостатки. В настоящее время не разработаны сравнимые по биомеханическим свойствам с натуральной костью синтетические аналоги. Такие методы как PRP и BMPs, демонстрируют противоречивые результаты применения, а технология аутооттрансплантации из гребня подвздошной кости в контексте повсеместного применения имеет высокую сложность и ряд технических ограничений. Необходимо разрабатывать учитывающие индивидуальные особенности пациентов, дополнения к существующим подходам и альтернативные методы лечения.

Данное исследование ставит своей целью изучить количественное распределение наиболее известных факторов роста в условиях применения разных методов стимуляции локального репаративного остеогенеза.

Результаты сравнительного анализа содержания способных стимулировать репаративный остеогенез факторов роста представлены в виде графика (рис.13). Исследование проводили с помощью иммуноферментного анализа.

При этом установлено превалирование определенного рода цитокинов в ауторегенерате: наибольшая концентрация у факторов роста фибробластов FGF1 и морфогенетического белка костей 7 - BMP7. Такие факторы как инсулиновый фактор роста IGF1, трансформирующий фактор роста бета TGFb и костный морфогенетический белок 6 BMP6 напротив, присутствовали в сравнительно меньших концентрациях.

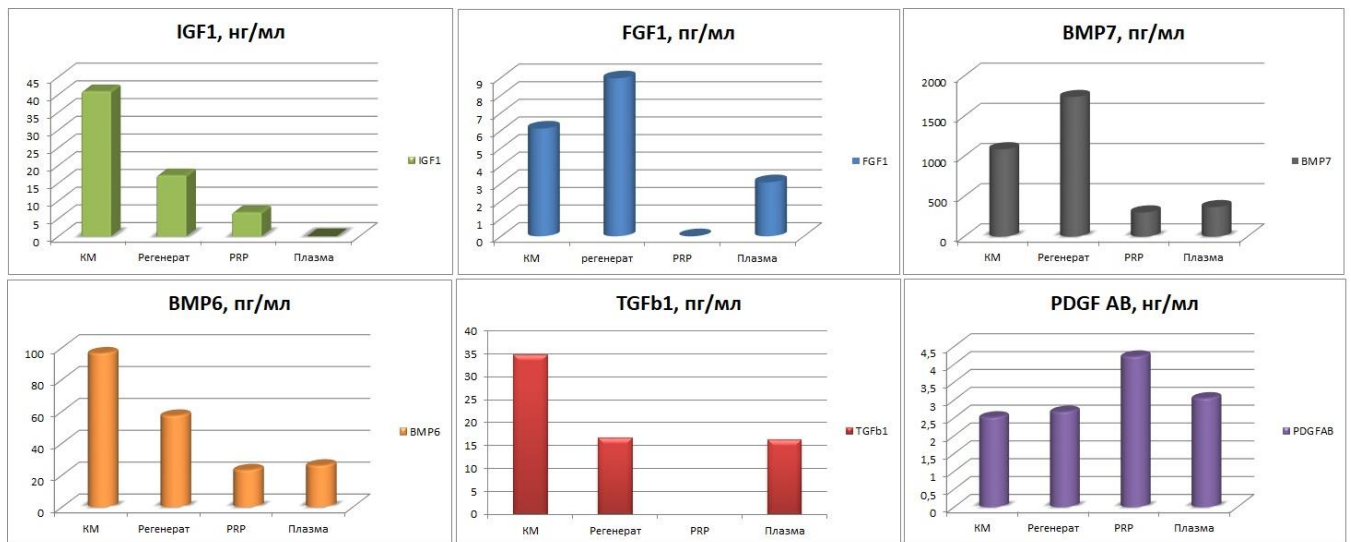


Рисунок 13 - Сравнительный анализ содержания цитокинов в красном костном мозге (ВМАС), костном ауторегенерате, аутоплазме обогащенной тромбоцитами (А-PRP) и плазме крови.

Важно отметить, что для процессов репаративной регенерации необходимо наличие определенного количества факторов роста. В свою очередь, обогащенная тромбоцитами плазма, содержит значительное количество фактора роста тромбоцитов (PDGF).

В ходе нашего исследования мы установили оптимальное соотношение основных цитокинов, необходимых для улучшения процессов репаративного остеогенеза. Графическое представление данных приведено на диаграмме (Рис. 13).

Сравнивая результаты содержания факторов роста с полученным по нашей методике ауторегенератом, наиболее сходной оказалась взвесь красного костного мозга. Концентрация этих факторов в обогащенной тромбоцитами плазме крови намного ниже.

В ходе первого этапа исследования было установлено, что полученный по оригинальной методике ауторегенерат имеет существенные отличия от наиболее распространенных в практике локальной стимуляции репаративного остеогенеза взвеси красного костного мозга (ВМАС) и богатой тромбоцитами плазмой крови (PRP).

Второй этап исследования.

Опираясь на результаты, полученные на первом этапе исследования, мы провели острый эксперимент, целью которого было изучение влияния ауторегенеративной трансплантации на сложные процессы, определяющие репаративный остеогенез. На этом этапе эксперимента была проведена тщательная оценка различных параметров, включающая клинические наблюдения, рентгенографическую оценку, углубленный гистологический и иммуногистологический анализ.

Для этого эксперимента мы использовали животных из исследуемой группы. Сначала мы провели остеотомию гребня крыла подвздошной кости с использованием оригинальной методики. Затем, на 5-й день после остеотомии, мы создали модель перелома большеберцовой кости с клиновидным дефектом, который мешал нормальному сращению перелома. Для фиксации отломков мы применили технику накостного остеосинтеза с использованием динамической компрессионной пластины ограниченного контакта (LC - DCP) и кортикальных винтов (рисунки 14 и 15).

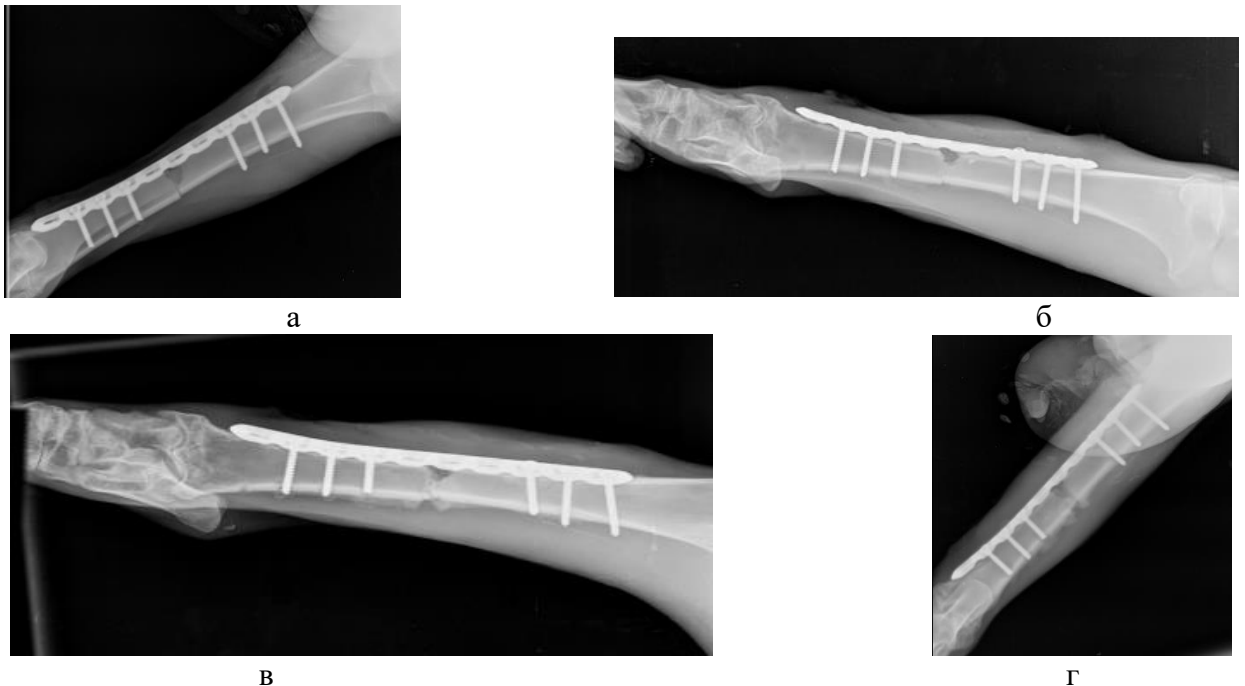


Рисунок 14 - Животное опытной группы.
Контрольная рентгенограмма (сроки выполнения указаны в тексте)

В контрольной группе животным также была создана аналогичная модель перелома. Однако, в отличие от опытной группы, животным контрольной группы местную стимуляцию репаративного остеогенеза не проводили.

В опытной группе, при формировании модели перелома большеберцовой кости, у всех животных был применён трансплантат ауторегенерата (рисунок 14).

У животных исследуемой группы была проведена серия контрольных рентгенограмм в разные периоды после операции: в день операции (рисунок 14 а), на 7-й день (рисунок 14 б), на 14-й день (рисунок 14 в) и на 21-й день (рисунок 14 г). Эти рентгенограммы показывают явные признаки заполнения места перелома костной мозолью и постепенное заполнение клиновидного дефекта в кости к 14-му и 21-му дню (рисунок 14 в и рисунок 14 г).

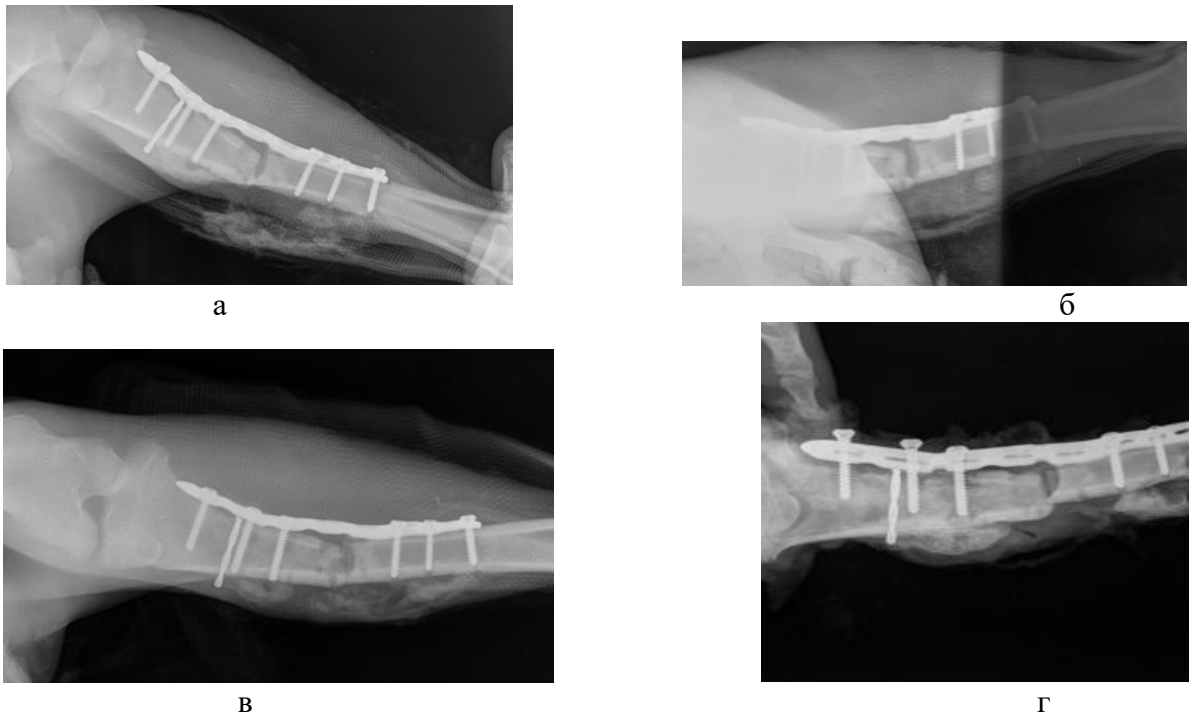


Рисунок 15 - Животное контрольной группы.

Контрольная рентгенограмма (сроки выполнения указаны в тексте).

В контрольной группе животных, где не было применено локального воздействия для стимуляции репаративного остеогенеза, на контрольных рентгенограммах также представлены данные в разные периоды после операции: в день операции (рисунок 15 а), на 7-й день (рисунок 15 б), на 14-й день (рисунок 15 в) и на 21-й день (рисунок 15 г). Отсутствие местной стимуляции привело к нарушению консолидации отломков кости.

На 21 день второго этапа исследований часть животных была подвергнута гуманной эвтаназии для последующего вскрытия, гистологического исследования и иммуногистохимической оценки. После анатомического препарирования для доступа к месту бывшего перелома кости мы наблюдали поразительный результат среди животных исследуемой группы: наблюдалось полное сращение отломков кости. Более того, при полном осмотре было видно, что клиновидный дефект в месте перелома успешно реконструирован костной тканью вплоть до костномозгового канала и пространства под пластиной. Это хорошо видно на рис. 16.



Рисунок 16 - Большеберцовая кость
(через 3 недели после пересадки ауторегенерата)

Гистологическое исследование подтвердило начало превращения ауторегенерата в костную ткань (рисунок 17).

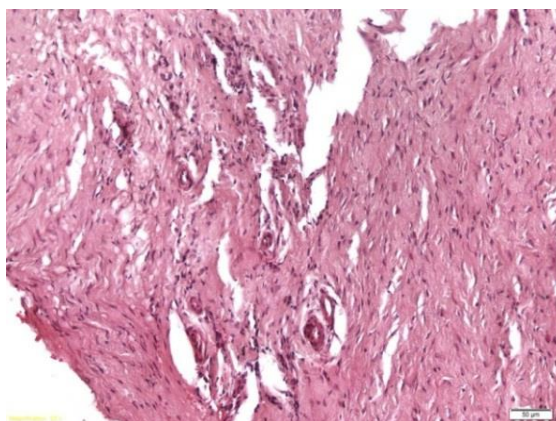


Рисунок 17- Гистологический анализ. Сегмент большеберцовой кости
(через 3 недели после пересадки ауторегенерата)

В контрольной группе (рисунок 18) обнаружены признаки сращения только в зоне контакта костных отломков. Однако заполнения клиновидного дефекта в области модели перелома не наблюдается.

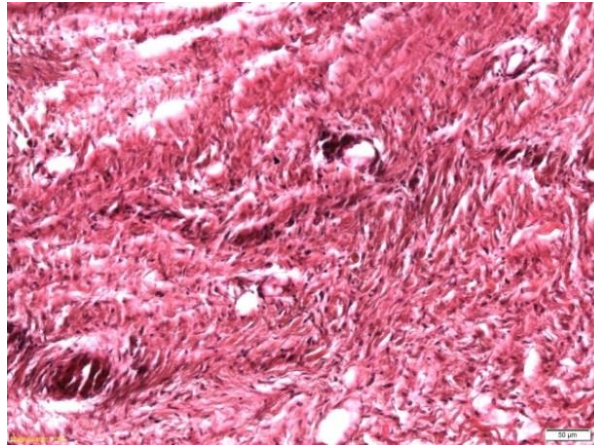


Рисунок 18- Гистологический анализ. Сегмент большеберцовой кости без стимуляции остеогенеза (через 3 недели после остеосинтеза)

После проведения комплексного гистологического анализа костной мозоли было сделано важное заключение. Очевидно, что ауторегенеративная трансплантация оказывает существенное влияние на совершенствование и улучшение процессов, связанных с репаративным остеогенезом.

На гистологическом препарате отмечается увеличенное количество клеток, предшествующих образованию костной ткани. Кровеносные сосуды начинают формироваться, и соединительнотканые волокна образуют упорядоченную структуру (рисунок 17). В сравнении с этим, образец, полученный от животного, которому не проводили пересадку ауторегенерата, демонстрирует значительно меньшее количество таких признаков формирования костной ткани (рисунок 18).

В процессе иммуногистохимического исследования мы тщательно изучили препарат, полученный из зоны заживления перелома у экспериментального животного. Результаты убедительно свидетельствуют о наличии активно продолжающегося остеогенеза. В этой связи стоит обратить внимание на заметное обилие лакун, которые четко ассоциируются с ярко выраженным клеточным компонентом (рисунок. 19).

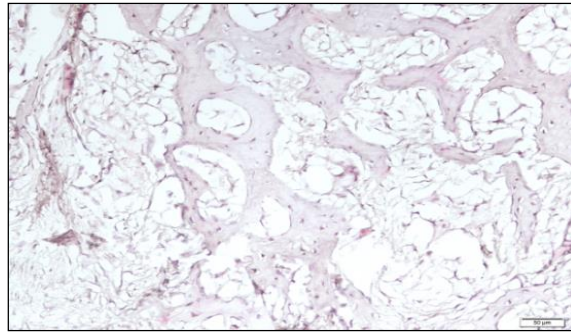


Рисунок 19 – Регенеративные изменения костной ткани у опытного животного. Выраженный клеточный компонент, крупные трабекулы с многочисленными лакунами. Гематоксилин - эозин.

Новообразованная костная ткань обладает обширной микроциркуляцией, представленной множеством тонких стенок капилляров. Эти капилляры проявляют положительную реакцию на тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии CD31, как иллюстрирует рисунок 20.

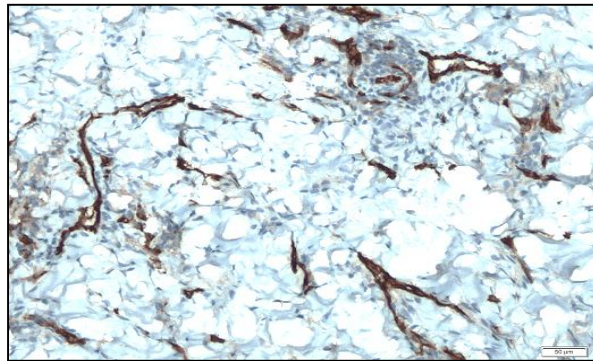


Рисунок 20 - Стрептавидин - пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Дающие положительную реакцию на CD31 капилляры новообразованной костной ткани.

Иммуногистохимическое исследование, проведенное с использованием антител к остеокальцину и остеопонтину, позволило получить представление о распределении клеток, участвующих в остеогенной дифференцировке, и выявить их постоянное присутствие по всей ткани. В то же время анализ иммунофенотипирования макрофагов, особенно экспрессирующих рецептор маннозы II типа (MRC-2), показал редкое присутствие этих клеток вблизи костных структур. Это свидетельствует о снижении активности, связанной с резорбцией новой кости в наблюдаемой области.

В контрольной группе животных, наблюдалась выраженная фиброзно-хрящевая метаплазия в области дефекта, как видно на рисунке 21.

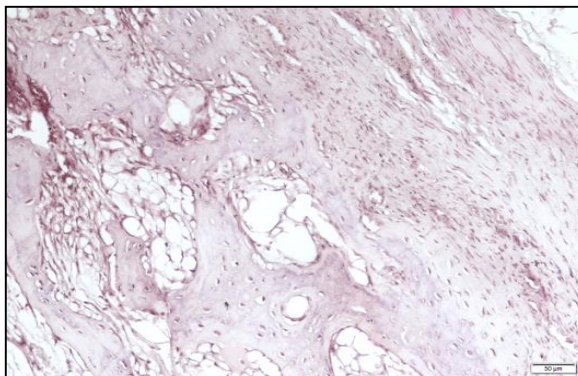


Рисунок 21 - Проявляющаяся мононуклеарная инфильтрация. Участки развития жировой ткани, хрящевая метаплазия. Восполнение костной ткани у животного контрольной группы. Гематоксилин - эозин.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что новообразованная кость имела значительно более тонкие трабекулы и менее выраженный клеточный компонент. Иммунофенотипирование клеток в области регенерации показало, что присутствовали умеренное количество клеток, позитивных по остеокальцину, и небольшое количество клеток, позитивных по остеопонтину. Исследование выявило значительное присутствие MRC2-позитивных клеток, причем преобладающая популяция макрофагов располагалась в соединительной ткани, а остеокласты - в основном в формирующейся кости. Полученные результаты наглядно свидетельствуют об умеренной воспалительной реакции, сопровождающей резорбцию костной ткани.

Если учесть комплексный подход к исследованию, включающий иммуноферментный анализ, гистологическую и иммуногистохимическую оценку, а также тщательное изучение клинических и рентгенографических данных, то можно сделать убедительный вывод. В частности, при использовании ауторегенерата последовательно достигается оптимальный цитокиновый баланс. Этот баланс играет ключевую роль в эффективной стимуляции репаративного остеогенеза, что подчеркивает терапевтический потенциал данного подхода.

Трансплантация ауторегенерата является эффективным и перспективным методом локальной стимуляции процессов образования кости. Дальнейшие исследования на животных и оценка практической применимости этих результатов являются необходимыми шагами.

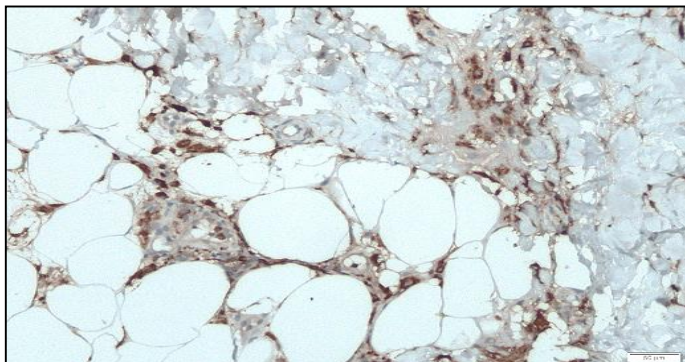


Рисунок 22 - Стрептавидин - пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Значительное скопление MRC2 - позитивных клеток в регенерирующей костной ткани.

Несмотря на значительные усовершенствования методов оперативного лечения костных переломов в сфере травматологии и ортопедии, такие осложнения, как замедленное заживление и возникновение ложных суставов, все еще остаются актуальными проблемами. В связи с этим, поиск новых методов и изучение действия известных факторов стимуляции репаративного остеогенеза приобретают важное значение. Множество аспектов этой проблемы остается нерешенными, и дальнейшие исследования возможности применения комбинаций цитокинов, как в отдельности, так и совместно с остеокондуктивными материалами, необходимы.

В нашем исследовании было показано, что обогащенная тромбоцитами плазма способствует стимуляции репаративного остеогенеза. Однако ее остеоиндуктивные свойства оказались недостаточно выраженными, и ее действие объясняется способностью тромбоцитов воздействовать на процессы заживления через неспецифические факторы роста.

Результаты нашего исследования заслуживают внимания, поскольку они выявили огромный потенциал красного костного мозга и ауторегенерата, полученных по нашей инновационной методике, в содействии процессу

репаративного остеогенеза. Для более глубокого и всестороннего изучения полученных результатов мы провели иммуноферментный анализ, который позволил тщательно изучить качественные и количественные характеристики жизненно важных факторов роста, играющих ключевую роль в тонкой настройке и оптимизации процесса репаративного остеогенеза.

Особо следует указать, что полученные нами экспериментальные данные убедительно подтверждают исключительную способность ауторегенерата локально стимулировать репаративный остеогенез.

Использование ауторегенерата зарекомендовало себя как надежный метод локальной стимуляции репаративного остеогенеза. Однако важно подчеркнуть, что для полного изучения возможностей использования вышеуказанной технологии в клинической медицине и ветеринарии необходимы дальнейшие изыскания. Это обуславливает необходимость тщательной разработки комплексных протоколов, необходимых для проведения предлагаемой процедуры.

После тщательного изучения имеющихся данных можно сделать несколько выводов. В частности, наиболее доминирующими факторами, влияющими на процесс репаративного остеогенеза, являются два цитокина - костный морфогенетический белок 7 (BMP7) и фактор роста фибробластов (FGF1).

Ауторегенерация как подход открывает широкие перспективы для эффективной стимуляции репаративного остеогенеза на локальном уровне. Метод ее трансплантации прост и высокоэффективен.

Кроме того, сравнительный иммуноферментный анализ ауторегенерата, полученного по авторской методике, и суспензии аспирата костного мозга свидетельствует о том, что они обладают наибольшим потенциалом для стимулирования остеогенеза.

3.2 Изучение способов механической стабильности совмещённых отломков трубчатых костей и их роли в регенерации костной ткани

3.2.1 Значение аппаратных компоновок монологатеральной комбинации с угловой опорой в оптимизации репаративного остеогенеза

По мнению многих исследователей (Г.А. Илизаров, 1976; В.В. Анников, 2003; И.Г. Киселев, 2023; A.D. Elkins, 1993; H.R. Denny, 2000 и др.) для лечения пресуставных и внутрисуставных переломов включая области коленного сустава у собак и кошек как правило используют тонкие спицы, серкляж, пластины и их сочетание в зависимости от переломной области и сложности перелома, что очень часто не обеспечивает достаточной стабильности остеосинтеза.

На этом этапе были изучены репаративные процессы происходящие в суставах у оперированных животных при длительной блокаде аппаратными конструкциями на период заживления пресуставных и внутрисуставных переломов.

Пресуставные и внутрисуставные переломы имеют травматическое происхождение и регистрируется чаще у молодых животных. Травмы в результате наезда автомобильного транспорта и падение с высоты являются основной причиной. Известно, что необходимым условием успешного сращения переломов являются точное сопоставление и прочная фиксация костных отломков [111, 112, 222]. Для лечения пресуставных и внутрисуставных переломов включая области коленного сустава у собак и кошек как правило используют тонкие спицы, серкляж, пластины и их сочетание в зависимости от переломной области и сложности перелома [113, 220].

Стабильность остеосинтеза данных переломов определяется возможностью полноценно применить ту или иную оперативную технику [114, 207, 208]. Так, для лечения отрыва физиса со смещением, а так же очень близких к суставу переломов в большинстве случаев применяют метод фиксации перелома спицами различного диаметра в зависимости от размеров оперируемого животного где методика

операции предполагает доступ к коленному суставу, выведение дистального отломка в рану, затем введение спиц со стороны внутренней поверхности дистального отломка под углом к наружи, затем сопоставление отломков максимально анатомически после чего спицы выведенные из дистального отломка наружу с латеральной и медиальной стороны вводятся в костномозговой канал бедренной кости[204, 206].

Осложняющим фактором при данном варианте остеосинтеза является возможное прорезывание или скалывание боковых стенок дистального отломка при засверливании спиц из дистального отломка в проксимальный, так как засверливание происходит не по оси спицы, а с отклонением оси спицы на некоторый угол к наружи, что может повлечь за собой перенапряжение в костной ткани просверливаемого участка и вызвать ее прорезывание или скол костного фрагмента, особенно у животных с низкой плотностью костной ткани, после чего остеосинтез может быть несостоятельным и в итоге появляется подвижность в области соприкосновения поверхностей и существует возможность смещения дистального отломка [119].

Более сложной может быть ситуация когда образовался эпифизиолиз в сочетании с продольным переломом мыщелков, который усложняет стабильную иммобилизацию совмещённых отломков костей. В третьем варианте может встречаться эпифизиолиз с большим метафизарным стволом, что требует стабилизации отломков дополнительно наложением серкляжа. Большое количество осколков в области перелома так же затрудняет стабильную фиксацию. Кроме того оперативная техника применяемая в данной области во многом зависит от таких факторов как: навык хирурга, правильный подбор спиц по диаметру и жесткости, степень динамизации животного в послеоперационном периоде, а так же размеры и масса животного.

Для реализации этой части экспериментального исследования были сформированы следующие задачи:

- Провести унификацию построения аппаратных компоновок монолатеральной конфигурации из деталей системы Vosys-Optima (по Киселеву

И.Г.) предназначенных для временной блокады коленного сустава с целью защиты области перелома от непрогнозируемых нагрузок в условиях неконтролируемой динамизации в послеоперационном периоде у животных массой от полутора килограмм до пятнадцати кг.

- Оценить степень образования послеоперационных сгибательных контрактур (далее контрактур) коленного сустава после демонтажа аппаратных конструкций при помощи угломера.

- Определить оптимальное время блокирования сустава при аппаратной фиксации с учетом возрастных особенностей.

- Определить сроки восстановления нормальной (физиологичной) работы оперируемых конечностей после демонтажа аппаратов.

В соответствии с планом НИР Кубанского государственного аграрного университета имени И.Т. Трубилина (Кубанского ГАУ) исследование проводилось в период январь 2020 – сентябрь 2021 гг., регистрационный номер № 121032300041-1, Тема № 13, Раздел 13.2 на базе кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии Кубанского ГАУ и ветеринарной клиники «Бион+» города Севастополь при участии ветеринарного госпиталя ЕманВет г. Курган.

Как явствует из данных таблицы 1 наибольшую распространенность в нашем исследовании получили переломы у кошек, причем отрыв по зоне роста (эпифизиолиз дистального эпифиза бедренной кости) в исследовании наблюдался у 4 кошек. Пресуставные переломы без вовлечения физиса произошли у 2-х кошек. В трех случаях произошли переломы с расщеплением мышцелков по центру и сколом мышцелка без фрагмента диафиза (во всех трёх случаях - вовлечены латеральные мышцелки). В двух случаях произошли сочетанные переломы включавшие в себя внутрисуставной перелом мышцелков со сколами стенки и оскольчатый перелом диафиза кости более 1/5 его длины.

Группа собак за этот период времени состояла из 5 животных, при этом эпифизиолиз в чистом виде произошел у 1 собаки где конгруэнтность поверхностей физиса была максимально анатомической, в двух других случаях

имело место «стесывание» поверхностей физиса с образованием костной крошки и мелких осколков с фрагментами хряща (Рис. 23).

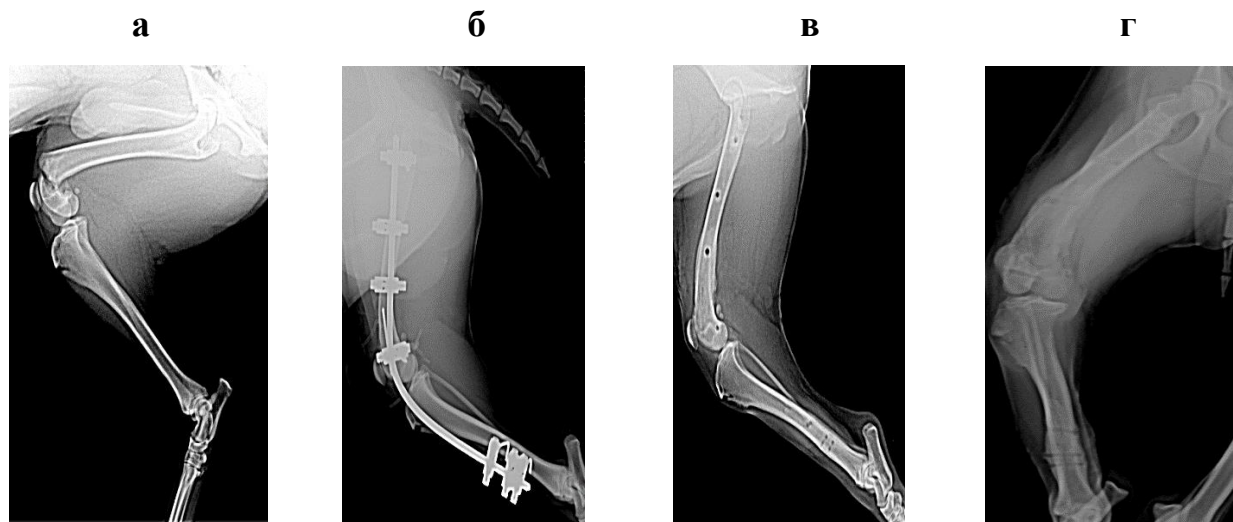


Рисунок 23 - Рентгенографические снимки собаки: **а** – эпифизиолиз дистального эпифиза бедренной кости с костной крошкой и мелкими осколками; **б**- фиксация перелома спицей и аппаратной конструкцией; **в,г** – состояние зажившего перелома после снятия аппарата и спицы

Пресуставной перелом с осколками (менее 5мм) и двумя осколками до 15мм отмечали у двух собак. Внутрисуставные переломы у собак в данном исследовании мы не встречали. Во всех случаях (у собак и кошек) произошло смещение отломков. Переломов обеих конечностей у одного животного за данный период времени нам не встретилось. Причинами травматизма в данном исследовании были следующие: с 5-ю кошками владельцы обратились в клинику по поводу падения с высоты, в 2-х случаях владельцы животных визуализировали травму вызванную наездом автомобиля, в 4-х случаях причины травмы остались неизвестны, но владельцы ввиду свободного выгула животных подозревали в качестве причин переломов наезд автотранспорта. В группе собак причиной травматизма была травма вызванная автомобильным транспортом во всех случаях. Симптоматически у всех животных при обследовании отсутствовала опора конечности. Общее состояние у всех животных на момент приема было удовлетворительным.

Как правило, оперативные вмешательства проводились либо в день получения травмы, либо на следующий. После дачи нейролептаналгетических средств

и проведения эпидуральной анестезии, по противоположной здоровой (контрлатеральной интактной) конечности мы определяли угол максимального

Таблица 2 -Угол максимального сгибания в коленном суставе контрольных (противоположных интактных) конечностей у собак и кошек (М)*

Кошки №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст/ мес.	9	4	6	22	16	5	11	6	4.5	8	38
Угол макс. сгибания /грд.	22	20	31	28	26	27	25	28	24	26	23
Собаки №	1	2	3	4	5	-	-	-	-	-	-
Возраст /мес.	5	14	41	7	4	-	-	-	-	-	-
Угол макс. сгибания / грд.	16	27	22	30	24	-	-	-	-	-	-

* Угол максимального сгибания определялся после сгибания конечности в коленном суставе до ощущения упора в мягкие ткани без насильственного прижатия. Чем более объемно у животного был представлен мышечный контур бедра, тем больше был угол в согнутом коленном суставе.

сгибания в коленном суставе у конкретного животного при помощи цифрового угломера ADA Angle Ruler 20 (Таб. 2).

Все операции проводили открытым способом с рассечением капсулы коленного сустава и удобным доступом к оперируемому участку.

После анатомической репозиции дистального отломка удерживая его щипцами проводили одну или две тонкие спицы под углом к поперечнику мышцелков от нижней части дистального отломка через его толщу в проксимальный отломок. В случае переломов мышцелков проводили сжатие мышцелков и поперечно фиксировали одной или двумя спицами с приданием полного анатомического соответствия.

Затем скусывали концы спиц и ушивали послойно операционную рану. В случае образования высокого отломка дополнительно накладывали проволоочный серкляж (Рис. 24).

Затем накладывали аппаратную конструкцию с изогнутой опорой на 125-130 грд. Далее проводили засверливание стержней в бедренную и большеберцовую кость, затем крепили стержни с помощью полифункциональных моноблоков без применения отжимного штока.

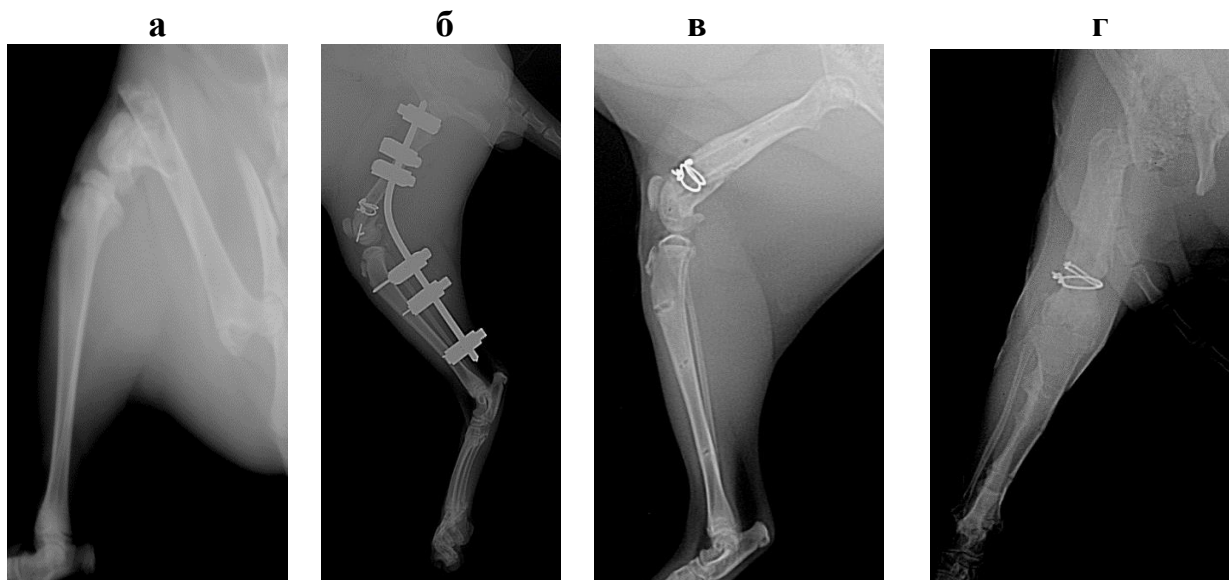


Рисунок 24 - Рентгенографическая картина операционного и послеоперационного этапов у кошки: **а** – сочетанный внутрисуставной перелом мышцелков со сколами стенки и оскольчатый перелом диафиза кости более 1/5 его длины; **б**- перелом стабилизированный спицами, серкляжем и аппаратной конструкцией; **в,г** – состояние бедренной кости после заживления перелома и демонтажа аппаратной конструкции (серкляж не удалялся)

Период нахождения в аппаратной конструкции выбирали опираясь на эмпирические данные о сроках заживления переломов у собак различного возраста описанного в клиническом исследовании (М.А. Степанов, 2006). Так, в нашем исследовании у 2-х собак возрастом 4 и 5 мес. мы установили двух недельную границу нахождения в аппаратных конструкциях. У собаки возрастом 7 мес. установили трехнедельную границу фиксации. У собак возрастом 14 и 41 мес. период стабилизации конечности был выбрана в четыре недели. По аналогии поступали исследуя группу кошек. У 5-и оперированных кошек возрастом 4, 4 с половиной, 5 и 6 мес. с картиной эпифизиолиза и внутрисуставного перелома аппаратные конструкции устанавливались на срок до 2-х недель. У трех кошек возрастом 8, 9 и 11 мес. с пресуставными и внутрисуставными переломами конструкции устанавливались на 3 недели соответственно. У трех кошек возрастом 16, 22 и 38 мес. и аналогичной проблемой на четыре недели.

После операции животных возвращали владельцу в этот же день, либо на следующие сутки. Рацион в период заживления переломов не меняли. Животные проходили курс антибиотикотерапии в течении 7 дней. Обработка

послеоперационной раны во всех исследуемых случаях проводилась сразу после операции и была однократной. Все животные прошли послеоперационный период без осложнений. Все животные в разный промежуток времени (от 3 до 7 дн.) начали использовать конечность с наложенной аппаратной конструкцией в качестве опоры без задействования коленного сустава и с наличием хромоты той или иной степени выраженности.

Критерием стабильности переломной области и показаниями для демонтажа аппаратов служили результаты клинического обследования с отсутствием микроподвижности в области перелома при полном ослаблении деталей конструкции, а так же рентгенографическое обследование.

Удаление спиц фиксирующих отломки проводили как правило вместе с демонтажом аппаратных конструкций при фиксации конечности в аппаратах через 4-е недели, в случаях снятия аппаратов через две-три недели после установки, удаление спиц после снятия аппаратов проводилось в сроки до 4-х недель от момента операции. В некоторых случаях спицы и серкляж не удаляли.

После прохождения периода фиксации в аппаратной конструкции и ее демонтажа, у животных определяли угол послеоперационных сгибательных контрактур (Таб.3).

Таблица 3 -Угол сгибания в коленном суставе оперированной конечности сразу после демонтажа аппаратной конструкции (М)

Кошки №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Возраст/ мес. на момент операции	9	4	6	22	16	5	11	6	4.5	8	38
Угол сгибания /грд.	26	18	28	38	41	27	31	26	26	34	35
Собаки №	1	2	3	4	5	-	-	-	-	-	-
Возраст /мес. на момент операции	5	14	41	7	4						
Угол макс. сгибания / грд.	14	27	38	35	28						

Во всех случаях через 14 дней после снятия аппаратов проводилась визуальная оценка на наличие хромоты у животных, а так же определялся угол сгибания в коленном суставе (Таб. 4).

Таблица 4 - Животные с отсутствием хромоты и контрактуры через две недели после снятия аппаратной конструкции (М)

Кошки №	-	2	3	4	-	6	7	8	9	10	-
Возраст/ мес. на момент операции	-	4	6	22	-	5	11	6	4.5	8	-
Угол макс. сгибания /грд.	-	20	26	24	-	25	22	28	28	23	-
Собаки №	1	2	3	4	5						
Возраст/мес. на момент операции	5	14	-	7	4						
Угол макс. сгибания / грд.	18	22	-	18	21						

Животных у которых через одну (две) недели после демонтажа конструкции не отмечали хромоту при этом угол сгибания в коленном суставе примерно соответствовал первично определенному углу до операции на противоположной конечности выводили из исследования. Животные с остаточной хромотой и (или) контрактурой обследовались еще через две недели после последнего приема (Таб. 5).

Таблица 5 - Животные с отсутствием хромоты и контрактуры через 4 недели после снятия аппаратной конструкции (М)

Кошки №	1	-	-	-	5	-	-		-	-	11
Возраст/ мес. на момент операции	9				16						38
Угол макс. сгибания /грд.	21	-	-	-	24	-	-		-	-	24
Собаки №	-		3	-	-	-					
Возраст/мес. на момент операции	-	-	41	-	-	-					
Угол макс. сгибания / грд.	-	-	24	-	-	-					

Исходя из полученных нами данных, явления контрактуры оперированных конечностей после демонтажа аппаратного блока в нашем исследовании в той или иной степени выраженности регистрировались у животных где фиксация в аппарата была более 2-х недель.

У животных которым аппаратные конструкции удалили через две недели наличия контрактуры нами не регистрировалось, при этом хромота у этих животных могла наблюдаться от 3 до 12 дней, потеря мышечной массы бедра в виде уменьшения ее объема не наблюдалась. Картина была аналогичной как для кошек так и для собак. У животных, где фиксация в аппаратах была три недели, степень выраженности контрактуры была незначительна при этом отмечалась потеря мышечного объема.

В случаях фиксации четыре недели у животных отмечалась более выраженная контрактура, происходила потеря мышечного объема, отмечалось уплотнение мышц. Отмечалась выраженная хромота. При этом контрактура во всех клинических случаях имела обратимый характер, все животные через разные промежутки времени полноценно стали использовать конечность без признаков хромоты, объем мышц был восстановлен полностью (в соизмерении с противоположной конечностью). Визуальная оценка 7 кошек и 5 собак после снятия аппаратных конструкций через 12-15 мес. не выявила у них наличия хромоты, физиологическая подвижность в коленных суставах была в норме. Угол сгибания прооперированных конечностей соответствовал углу сгибания конечностей на противоположной стороне при одновременном исследовании, хотя мог и отличаться от первоначальных данных на обеих конечностях. Владельцы одной кошки при телефонном опросе через 14 мес. после операции сообщили об отсутствии жалоб на хромоту животного. В трех случаях связь с владельцами не установлена.

В таблицах 6 и 7 приведены показатели крови и сыворотки крови собак (n=5) и кошек (n=11) в предоперационный (1-3 дня) и отдаленный послеоперационный (14-16 дней) периоды. В ходе исследования не было выявлено статистически значимых изменений исследуемых показателей крови у курируемой группы собак как на до-,

так и на послеоперационном этапах. Значения оставались в пределах достоверности ($p > 0,05$), как показано в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты исследований крови и её сыворотки у собак до- и после операций в курируемой группе ($M \pm m$, $n = 5$)

Показатель	До операции	После операции
1	2	3
Билирубин общ., ммоль/л	8,94 \pm 9,12	6,79 \pm 2,01
АЛТ, Ед/л	31,7 \pm 4,28	41,4 \pm 5,49
АСТ, Ед/л	24,7 \pm 3,16	39,4 \pm 4,77
Мочевина, ммоль/л	6,54 \pm 0,98	7,43 \pm 1,01
Креатинин, мкмоль/л	84,3 \pm 9,41	91,8 \pm 11,4
Общий белок, г/л	63,4 \pm 3,45	65,8 \pm 6,45
Кальций, ммоль/л	2,57 \pm 0,32	2,32 \pm 0,43
Фосфор, ммоль/л	1,37 \pm 0,09	1,42 \pm 0,15
Глюкоза, ммоль/л	5,67 \pm 1,1	5,86 \pm 1,9
Амилаза, Ед/л	834,6 \pm 33,1	878,4 \pm 31,4
Гемоглобин, г/л	148,6 \pm 22,5	148,6 \pm 22,5
Лейкоциты, 10^9 /л	14,1 \pm 0,64	8,26 \pm 0,72*
СОЭ, мм/час	5,43 \pm 1,19	4,54 \pm 1,34

В курируемой группе кошек ($n = 11$) анализ не выявил статистически значимых изменений в исследуемых параметрах крови ни в предоперационный, ни в послеоперационный период ($p > 0,05$). Однако стоит отметить, что исключения составили СОЭ и WBC, где наблюдаемые различия были статистически значимыми ($p < 0,01$), как явствует из данных таблице 7.

Данные полученные в ходе исследования позволяют сделать ценный вывод о том, что неинвазивные хирургические процедуры, позволяющие избежать рассечения мягких тканей, не привели к изменениям клинически значимых показателей крови как у собак, так и у кошек. В целом заметных сдвигов не наблюдалось. Однако важно подчеркнуть, что у кошек количество лейкоцитов и уровень СОЭ находились на верхней границе нормального физиологического диапазона.

Таблица 7 – Результаты исследований крови и её сыворотки у кошек до- и после операций в курируемой группе ($M \pm m$, $n = 11$)

Показатель	До операции	После операции
Билирубин общ. ммоль/л	8,64 \pm 2,11	9,37 \pm 2,14
АЛТ, Ед/л	44,3 \pm 9,8	53,7 \pm 11,7
АСТ, Ед/л	27,9 \pm 6,4	28,1 \pm 6,5
Мочевина, ммоль/л	7,65 \pm 1,34	8,37 \pm 0,98
Креатинин, мкмоль/л	86,7 \pm 19,4	88,6 \pm 21,3
Глюкоза, ммоль/л	5,54 \pm 0,67	5,38 \pm 0,87
Кальций, ммоль/л	2,54 \pm 0,08	2,61 \pm 1,07
Фосфор, ммоль/л	2,11 \pm 0,12	2,13 \pm 0,15
Общий белок, г/л	61,4 \pm 6,79	62,3 \pm 7,67
Гемоглобин, г/л	137,8 \pm 11,7	139,4 \pm 12,1
Лейкоциты, 10^9 /л	18,1 \pm 0,78*	18,4 \pm 1,18
СОЭ, мм/час	5,87 \pm 2,12	5,98 \pm 1,78*

- - статистически достоверные отличия между группами ($p < 0,01$)

Сохраняющееся даже через две недели после операции субхроническое воспаление в организме животных, о котором свидетельствует повышенный уровень показателей, может препятствовать процессу репаративной регенерации костной ткани.

Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие предварительные выводы.

Применение компонок монолатеральной комбинации с угловой опорой для лечения внутрисуставных переломов коленного сустава, а так же дистальных околосуставных переломов бедренной кости у собак и кошек целесообразно с точки зрения необходимости защиты оперируемой области от силовых воздействий во время заживления перелома.

Наиболее предпочтительный период блокирования области коленного сустава аппаратом наружной фиксации в нашем исследовании составлял от 2-х до 3-х недель независимо от возраста животного.

Срок нахождения в аппаратной конструкции 4-е недели и более отмечается выраженной контрактурой и хромотой, при этом имеющих обратимый характер с

полным восстановлением функции конечности в промежутке от двух до четырех недель без применения терапии.

Последствий в виде контрактуры и хромоты в отдаленный период (более года) у оперированных животных не наблюдали. Процессу репаративной регенерации костной ткани может препятствовать длительное (субхроническое) воспаление.

3.2.2 Сравнительная характеристика различных систем чрескостного остеосинтеза для обеспечения репаративной регенерации костной ткани у мелких домашних животных

По мнению специалистов (Г.А. Илизаров, 1984; А.А. Еманов, 2008; И.Г. Киселев, 2020; S. M. Rezaian, 1971 и др.) для обеспечения репаративной регенерации костной ткани необходимо использование наиболее эффективных систем для проведения остеосинтеза - в первую очередь наружного, как наиболее физиологичного и менее травматичного.

В основе технологии чрескостного остеосинтеза лежит возможность стабилизации костных фрагментов в пределах скелетной структуры. Такая стабилизация может потребоваться как в ответ на спонтанные переломы, так и в плановом порядке после остеотомии. При этом используются стержни или штифты, которые крепятся к различным внешним устройствам.

Знания и достижения в области чрескостного остеосинтеза в ветеринарной медицине развивались параллельно с разработкой конструкций аппаратов внешней фиксации. Интересно, что первоначально эти конструкции были разработаны для хирургических вмешательств исключительно в контексте гуманной медицины.

Цель работы. Синтез и анализ авторских научных публикаций, освещающих применение различных систем для наружного остеосинтеза, используемых в современной ветеринарной медицине.

1. Структура исследуемых систем для чрескостного остеосинтеза.

В нашем исследовании мы использовали систему Илизарова в качестве базовой модели для изучения функциональности различных систем чрескостного остеосинтеза применяемых в мировой ветеринарной практике. Такой подход позволяет изучить разнообразные конструкции и аппараты, собранные из различных компонентов, имеющих оптимальную клиническую применимость. Следует отметить, что система Илизарова находит широкое применение при лечении как осевых, так и периферических отделов скелета, охватывая череп (включая нижнюю челюсть), позвоночник, таз, а также весь пояс верхних и нижних конечностей, включая стопу и пяточную область. Такой широкий охват делает систему Илизарова удивительно универсальной и пригодной для широкого спектра клинических применений в ветеринарной медицине. Поэтому, исследуемую и применяемую нами систему Vosys - Optima (по И.Г. Киселеву) в техническом контексте мы противопоставляли системе Илизарова, а так же системам предложенным зарубежными авторам.

В таблице 8 приведено наглядное представление основных компонентов, составляющих различные ортопедические системы, применяемые в мировой ветеринарии.

Так, в основе системы по Илизарову лежат кольца, как показано на рис. 24 А. Кольца по Илизарову характеризуются наличием круговой перфорации, распределенной по их периферии. Кроме того, система Илизарова включает в себя ряд производных колец, в том числе полукольца, 2/3 кольца и другие, каждый из которых имеет различные размеры для удовлетворения разнообразных клинических потребностей. В дополнение к этим базовым элементам в систему включены дополнительные компоненты, такие как резьбовые стержни, спицевые крепления и разнообразные крепежные элементы.

Таблица 8 - Структура компонентов исследуемых систем
для чрескостного остеосинтеза

Система	Первичные системообразующие компоненты	Дополнительные компоненты
Г.А. Илизарова	<ul style="list-style-type: none"> • Дуги (кольца) с круглыми отверстиями по периферии различных типоразмеров • резббовые стержни • Спицефиксаторы • Гайки 	Планки, кронштейны, балки, карданы, расширенная линейка спице-- и стержнефиксаторов, телескопические опоры.
Киришнера	Зажимные устройства и гладкие опоры в трех типоразмерах	Нет
IMEX	Зажимные устройства и гладкие опоры в трех типоразмерах	Полноценные копии дуг (колец), кронштейнов, встречаемых в системе Илизарова
<u>Ad Maiora</u>	Зажимные устройства и гладкие опоры в трех типоразмерах	Оригинальные дугокольцевые компоненты с характерным пазированным радиусом
SECUROS	Зажимные устройства и гладкие опоры в трех типоразмерах	Полноценные копии дуг (колец), встречаемых в системе Илизарова
Vosys-Optima	Зажимное устройство в одном универсальном типоразмере. Гладкие опоры разных типоразмеров	Оригинальные дугокольцевые компоненты со способностью фиксировать резббовые и безрезббовые стержни

Система Илизарова дополнена различными компонентами, включая планки, кронштейны, балки, оригинальные спицевые и стержневые фиксаторы, телескопические опоры. Эти компоненты постоянно дорабатывались и интегрировались в систему Илизарова в течение десятилетий, по мере того как различные аппаратные конструкции получали клиническое одобрение. Такой итеративный процесс позволил обеспечить адаптивность и универсальность системы для решения различных клинических задач и сценариев.

В соответствии со стандартом ТУ-64-1 2951-72 г, установленном для компрессионно-дистракционного аппарата, созданного Г.А. Илизаровым,

необходимо отметить, что в стандартную комплектацию не входят кронштейны, а выбор спицедержателей ограничен разборными рамами. Однако в модернизированной системе Илизарова номенклатура оборудования значительно расширилась. Она включает в себя самые разнообразные компоненты, такие как кронштейны, болты, держатели спиц и штанг, различные навесные элементы, карданные устройства и т.д. Включение этих дополнительных элементов значительно повышает клиническую универсальность устройств, созданных из доступных деталей, и тем самым улучшает их общую эффективность.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на обширный ряд дополнительных элементов, в системе Илизарова по-прежнему отсутствуют специализированные зажимные устройства, способные работать независимо друг от друга как в односторонних, так и в двусторонних комбинациях аппаратов.

При этом, в качестве дополнительных компонентов, в предлагаемых в мировой ветеринарной практике системах, для чрескостного остеосинтеза используют кольца и их производные, а основным компонентом представлены оригинальные зажимные устройства.

Мы обнаружили исследуя оригинальные системы, что первоначально они обладали техническими ограничениями, которые означали возможность создания только моностеральных и билатеральных аппаратных комбинаций. Эти ограничения изначально исключали использование круглых компонентов, таких как кольца.

Мы определили два возможных варианта использования кольцевых компонентов (колец) в представленных системах. Первый заключается в том, что эти круговые компоненты могут представлять собой оригинальные инновации, свидетельствующие о заметном продвижении концепции кольцевых опор Илизарова. В качестве альтернативы можно предположить, что в эти системы были встроены точные реплики колец Илизарова.

Важнейшим компонентом, отвечающим за фиксацию чрескостных стержней и опор в системе чрескостного остеосинтеза IMEX (США), является зажимное устройство, разработанное доктором Россом, как показано на рис. 25 Б. Это

инновационное устройство является основой конструкции как монолатеральных, так и билатеральных аппаратов IMEX, повышая их адаптивность и функциональность. Для дальнейшего повышения технологической универсальности этой системы в нее были органично интегрированы дополнительные элементы, такие как кольца и их различные конфигурации, как показано на рис. 26 Б.

Основное отличие колец IMEX от колец Илизарова заключается в составе материала: кольца IMEX и их вариации производят из легких алюминиевых сплавов.

Параллельная картина обнаруживается при внимательном рассмотрении реализации системы чрескостного остеосинтеза SECUROS (США). Основные элементы, отвечающие за фиксацию чрескостных стержней, заимствованы из зажимных устройств, описанных в предыдущих работах, что наглядно показано на рис. 25 Б. Кроме того, в эту систему интегрированы кольца и их вариации, которые мы идентифицируем как углепластиковые и алюминиевые копии колец Илизарова.

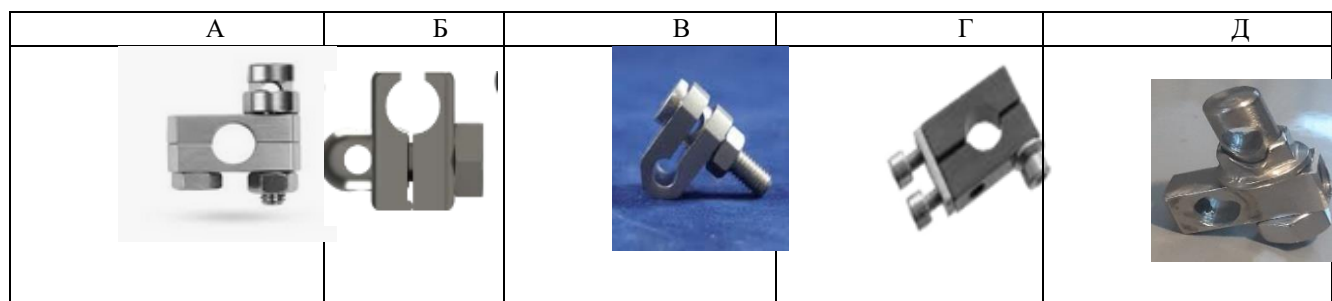


Рисунок 25 – Варианты зажимных устройств различных систем: А - зажимное устройство системы IMEX; Б - зажимное устройство системы SECUROS; В - зажимное устройство Kirchner; Г - зажимное устройство Ad Maiora; Д - зажимное устройство Vosys-Optima (по И.Г. Киселеву, 2014)

Конструкция, разработанная д-ром Кастаманом, закладывает основу для системы, представленной компанией Ad Maiora (Италия). В основе этой системы лежат две штанги, соединяющие чрескостные элементы через стержневые держатели, изготовленные из алюминиевых сплавов. Они соединены оригинальным шарнирным механизмом. Впоследствии в качестве дополнения к системе было внедрено оригинальное зажимное устройство, представленное на

рис. 25 Г. Для расширения возможностей системы в области ветеринарии было предложено ввести в нее круглые элементы в виде колец, как показано на рис. 26 Г. Эти кольца имеют характерные прорезы и изготовлены из композитного материала, состоящего из алюминия и пластика, армированного углеродным волокном.

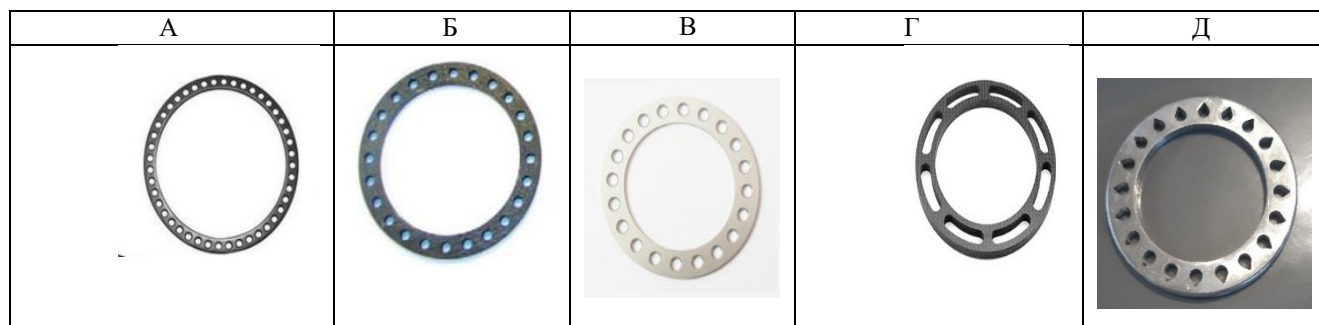


Рисунок 26 – Вариации колец, используемых в различных системах: А - кольцо (производные), используемое в системе Илизарова; Б - кольцо (производные), используемое в системе SECUROS; В - кольцо (производные), используемое в системе IMEX; Г - кольцо (производные), используемое в системе Ad Maiora; Д–кольцо (производные), используемое в системе Vosys-Optima (по И.Г Киселеву, 2023)

Механизм фиксации системы Киршнера, изображенный на рис. 24 В, остается неизменным в ветеринарной медицине на протяжении длительного времени. Он используется и в настоящее время и известен как система Киршнера-Эхмера.

Оригинальные зажимы Киршнера подходят для использования как в моностеральной, так и в билатеральной конфигурации. В разработке И.Г. Киселева Vosys-Optima (Оптимизированная ветеринарная система), предназначенной специально для чрескостного остеосинтеза у собак и кошек разного размера и массы тела, были внедрены полифункциональные моноблоки. Эти моноблоки стандартизированы под один универсальный размер, имеют как круглые, так и каплевидные отверстия и индивидуально оснащаются резьбовыми стержнями.

В эту систему также включены оригинальные кольца, как показано на рис. 25 Д, и их вариации. Примечательно, что эти кольца отличаются от колец системы Илизарова наличием каплевидных или П-образных отверстий по периметру. Выбор

этих колец играет решающую роль в построении жёсткой рамы и определяет тип вертикальных опор (шатунов), используемых в процессе монтажа.

В отличие от них, в системе Илизарова в большинстве случаев используются массивные резьбовые стержни из нержавеющей стали различной длины и диаметра.

В качестве наглядного примера можно привести диссертацию М.А. Степанова, выполненную в 2007 году. В своем исследовании он тщательно описывает применение резьбовых стержней диаметром 5-6 мм и переменной длины от 60 до 150 мм. Выбор размеров стержня зависел от размеров и требований конкретной кости.

Эти резьбовые стержни играли важную роль, выполняя роль соединителей, обеспечивающих структурную поддержку двух производных колец. Важно отметить, что данная методология создания конструкции полностью соответствует сложившемуся в научной литературе подходу к реализации методов внешней фиксации по принципу Илизарова.

Аппаратные системы, рассматриваемые в данной работе, представляют собой вариант конструкции "кольца с круглыми отверстиями" и тесно связаны с принципами построения каркасов Илизарова. Эти системы выполняют двойную задачу: обеспечивают как distraction, так и компрессию для управления линейным смещением отломков внутри аппаратных конструкций. Как правило, каркасные конструкции такого типа требуют полной сборки перед операцией.

Однако в системе Vosys-Optima реализована уникальная особенность. Помимо резьбовых стержней, аналогичных используемым в системе Илизарова, в этой системе применена кольцевая конструкция, позволяющая вставлять гладкие стержни различного диаметра, если они не превышают диаметр каплевидных или П-образных отверстий. Эти гладкие стержни могут быть закреплены с помощью специальных фиксирующих зажимов.

Инновационная кольцевая конструкция позволяет несколько изменить компоновку кольцевых аппаратов. В частности, кольцевые опоры можно накладывать отдельно на проксимальный и дистальный фрагменты. После

репозиции костных фрагментов эти кольцевые опоры могут быть соединены безрезьбовыми стержнями. Эти стержни могут быть изготовлены из таких материалов, как углепластик, титан, алюминий или сталь. Такая гибкость повышает адаптивность и универсальность системы.

Циркулярные элементы обладают заметным преимуществом благодаря универсальности, позволяющей использовать как одноосевые, так и двухосевые зажимы, которые принято называть двусторонними кронштейнами Илизарова. Эти зажимы являются важнейшими инструментами, предназначенными в первую очередь для исправления угловых деформаций скелетной структуры. Кроме того, их ключевая функция заключается в точном позиционировании аппаратных конструкций между проксимальным и дистальным сегментами. Такое точное позиционирование особенно важно при стабилизации суставов, обеспечивая оптимальное выравнивание и функциональность пораженного участка.

На рисунке 27 показаны узлы перемещения, называемые кронштейнами, интегрированные в аппаратные конструкции. Эти кронштейны выполняют специфическую функцию и присутствуют исключительно в системах Илизарова,

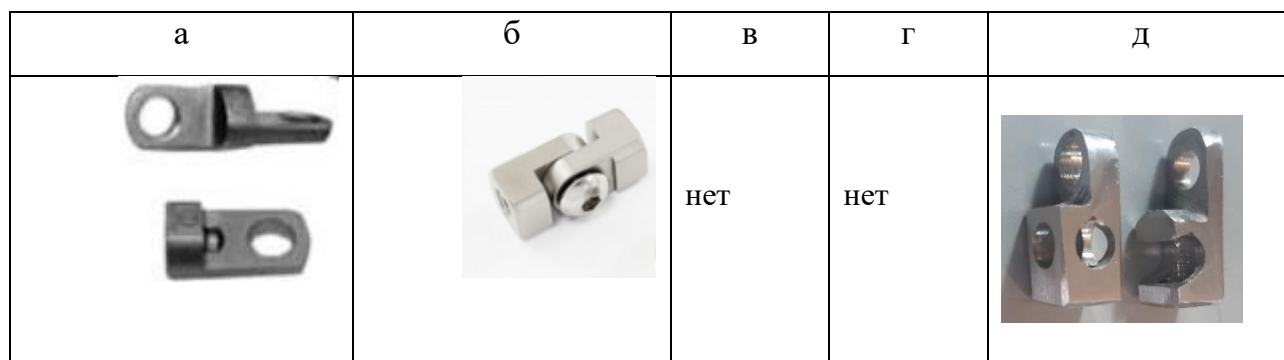


Рисунок 27 – Варианты кронштейнов одноосевого и двухосевого перемещения: а – кронштейны, используемые в системе Илизарова; б – кронштейны, используемые в системе IMEX; д – кронштейны, используемые в системе Vosys-Optima (по И.Г Киселеву, 2023)

IMEX и Vosys-Optima. Примечательно, что в остальных системах кронштейны отсутствуют, что приводит к заметным последствиям - невозможности угловой регулировки аппаратных конструкций. Такая корректировка имеет большое значение, в частности, для исправления деформаций или обеспечения

стабильности смежных суставов. Эта функция особенно важна в системах, использующих круглые и полукруглые конфигурации.

Кронштейны, используемые в системах Илизарова и IMEX, представленные на рис. 27 а и 27 б соответственно, имеют призматическую форму. Эти кронштейны имеют особенную конструкцию и резьбовое торцевое отверстие, что облегчает их крепление либо к резьбовому стержню, либо к плоскости кольцевой опоры. Стоит отметить, что эта особенность отличает ответные кронштейны системы IMEX от аналогов, которые не имеют сбоку резьбовое отверстие.

Если говорить о специфике кронштейнов Илизарова, то механизм их соединения основан на сквозном болтовом и гаечном соединении. В отличие от них, зажимы системы Vosys-Optima обладают более широкими возможностями. Эти зажимы не только поддерживают вращение по одной оси с возможностью фиксации стержня с резьбой на конце, но и обеспечивают надежное крепление стержней без резьбы в конфигурации с двумя зажимами. Кроме того, они обеспечивают гибкость при установке на опору без резьбы, а также при использовании резьбового стержня для эффективной фиксации чрескостных элементов. Данная система имеет два различных типа зажимов: закрытый и открытый, что наглядно представлено на рисунке 27 д.

2. Возможности формирования аппаратных конфигураций исследуемых аппаратных систем.

Ряд аппаратных систем, рассматриваемых в настоящем исследовании, действительно обладает заметным преимуществом, так как позволяет создавать аппаратные компоновки в различных пространственных ориентациях, что согласуется с устоявшимися системами классификации. Несмотря на то что в мире предложено множество классификационных схем аппаратов внешней фиксации, многие отечественные специалисты (А.А. Еманов, 2018; И.Г. Киселев, 2020; А.Г. Коцаев, 2022 и др.) особо выделяют систему классификации, представленную Л.Н. Соломиным в 2015 году (таблица 9).

Таблица 9 - Возможность формирования аппаратных конфигураций при использовании различных систем

Тип конфигурации	Система					
	Илизарова	IMEX	Киршнера	SECUROS	Ad Maiora	Vosys-Optima
Билатеральная	+/-	+	+	+	+/-	+
Секторная	+	+	+	+-	+	+
Полуциркулярная	+	+	-	+/-	+/-	+
Циркулярная	+	+	-	+/-	+/-	+
Гибридная	_-+/-	+	-	+	+/-	+

«+» - полноценная техническая оснащенность системы для возможности формирования аппаратной конфигурации; «+/-» - неполноценная техническая оснащенность системы для формирования аппаратной конфигурации; «-» - отсутствие технической возможности системы формировать аппаратную конфигурацию.

Отличительной особенностью данной классификации является архитектурная оценка конфигураций аппаратов, позволяющая получить комплексное представление о биомеханических свойствах, присущих создаваемым аппаратным конструкциям.

Таким образом, как видно из таблицы 9, система Илизарова позволяет создавать устройства с круговым, полукруговым и секторным расположением. Эти конфигурации могут обеспечивать как линейное, так и многоосевое движение благодаря использованию дополнительных устройств, таких как вращающиеся кронштейны и карданные шарниры.

Данная система позволяет построить каркас аппарата, используя комбинацию колец, полуколец и дуг. Более того, в качестве перпендикулярных элементов можно использовать как спицы, так и стержни, прикрепляя их либо к плоскости радиусных элементов, либо к кронштейнам с различной конфигурацией отверстий.

В ветеринарной клинической практике с участием домашних животных не часто встречается применение монологатеральных и билатеральных конфигураций с использованием компонентов системы Илизарова. Такая относительная редкость может быть связана с отсутствием в системе специализированных зажимных

устройств, что ограничивает ее клиническое применение. Кроме того, использование отдельных балок с круглыми отверстиями, а также встроенных держателей спиц и стержней обычно воспринимается как клинически неэффективное.

Однако важно подчеркнуть, что существует потенциал для создания гибридных конфигураций, объединяющих кольцевые опоры системы Илизарова со специфическими вариантами зажимов. Такой подход сохраняет свою жизнеспособность в качестве альтернативного варианта, который стоит рассматривать в конкретных клинических случаях.

В системе IMEX используются основные компоненты, аналогичные компонентам аппарата Илизарова, что позволяет придерживаться аналогичных принципов построения комбинаций аппаратов. Отличительной особенностью системы IMEX является наличие специального зажимного устройства, что позволяет создавать как односторонние, так и двусторонние конфигурации устройств, а также гибридные конфигурации, сочетающие зажимные устройства с радиусными компонентами. Примечательно, что система IMEX удовлетворяет потребности ветеринарных врачей, предлагая на выбор три размера зажимов, каждый из которых рассчитан на животных с различной массой тела.

Система SECUROS предоставляет возможность создания аппаратных конфигураций, аналогичных рассмотренным ранее. Однако имеющаяся информация о системе SECUROS не указывает на наличие таких компонентов, как кронштейны или карданные шарниры, предназначенные для перестановки узлов внутри аппаратных конструкций. В результате можно сделать обоснованный вывод, что данная система обеспечивает преимущественно линейное перемещение костных фрагментов внутри устройств.

Функциональность системы Киршнера зависит исключительно от использования зажимных устройств, закрепленных на гладких опорах. Как следствие, эта система не позволяет создавать конфигурации круглой, полукруглой, секторной или гибридной формы.

Система Ad Maiora предлагает в своем модельном ряду исключительно кольца с пазами. Такая конструкция создает значительные трудности при попытке достичь полного натяжения в пересекающихся спицах Илизарова. Тонкие стенки этих колец создают трудности в обеспечении должного натяжения без риска деформации опоры.

Кроме того, в системе Ad Maiora отсутствуют такие компоненты, как кронштейны и другие шарнирные устройства, которые необходимы для исправления деформаций и стабилизации суставов в рамках процедур внешней фиксации.

Система Vosys-Optima является универсальной платформой, позволяющей реализовать широкий спектр конфигураций оборудования. Модель круговой опоры значительно расширяет возможности, позволяя использовать гладкие стержни из различных материалов, причем в прочном каркасе, а не только резьбовые.

Важной особенностью этой системы является одноосное соединение, реализованное с помощью парных кронштейнов. Эта оригинальная конструкция позволяет интегрировать в собранное оборудование шарнирные схемы. Кронштейны отличаются адаптивностью и могут использоваться как с гладкими стержнями различного диаметра при условии, что они не выходят за пределы диаметра крепежного отверстия, так и с резьбовыми.

В основе системы Vosys-Optima лежит универсальный моноблок - основополагающий компонент, обладающий высокой адаптивностью. Этот моноблок может работать как автономно, так и совместно с резьбовым стержнем, обеспечивая надежное крепление чрескостных элементов.

Как явствует из материалов проведенных исследований можно отметить несколько основных выводов:

В системах, рассмотренных в данной работе, за счет использования радиусных компонентов, в том числе колец и их вариаций, достигается широкий спектр аппаратных комбинаций. Эти компоненты берут свое начало в системе Илизарова, обеспечивая основу для функционального разнообразия.

Включение в состав этих систем специализированных зажимных устройств расширяет их клиническое применение в чрескостном остеосинтезе.

Интеграция поворотных механизмов, значительно расширяет технологические возможности аппаратов внешней фиксации. Эти механизмы оказывают неоценимую помощь при необходимости точного пространственного контроля аппаратных конструкций как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде и в конечном итоге обеспечивает оптимальную локальную стимуляцию репаративного остеогенеза.

3.2.3 Эффективность устройства для антисептической композиции при использовании спице - стержневых аппаратов внешней фиксации отломков костей

Локальная стимуляция репаративного остеогенеза у животных не достигнет своих результатов если в зоне перелома не обеспечены асептические условия (Г.А. Илизаров, 1994). В ветеринарной практике часто регистрируются случаи гнойных осложнений костных и мягкотканых структур при использовании спице-стержневых аппаратов наружной фиксации после операционных вмешательств. Целью исследования явилось создание и апробация устройства, повышающего эффективность лечения открытых и ушитых кожно-мышечных ран при открытых переломах и погружном остеосинтезе. Данная цель обусловлена тем, что зачастую инфекция может поражать всю кость, а течение инфицированных переломов осложняется костными дефектами, утратой мягких тканей и возникновением вторичной инфекции.

Лечение инфицированных переломов до сих пор представляет большую проблему для ветеринарных врачей. Болезнь может осложниться костными дефектами, утратой мягкой ткани, возможно развитие вторичной инфекции. Иногда инфекция может поразить всю кость, микроциркуляция будет нарушена, из-за этого антимикробный препарат может не проникнуть на раневую поверхность.

Раневой инфекцией принято считать осложнение, при развитии в ране патогенной среды. Может появляться в виде покраснения и болей и вызывать интоксикацию организма. Таким образом методика лечения животных с переломами костей с применением аппаратов наружной фиксации требует модернизации. Инфекционное осложнение является одной из актуальных проблем хирургии, так как применение антибиотиков не всегда достаточно для лечения и правильного заживления ран.

Приступая к изучению данного вопроса потребовалось решить ряд вспомогательных задач.

Во – первых, при открытых переломах костей очень часто в районе травмы мы наблюдали обширные раны, которые зачастую были инфицированными.

Во – вторых, не зная расположения раневых ходов затруднительно проводить хирургическую обработку раны (рассечение, частичное иссечение или эксцизия).

Для решения этих вспомогательных задач на кафедре анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии Кубанского ГАУ нами был разработан способ определения глубины и направления раневых ходов и объёма раны.

С этой целью в полость раны стерильным шприцем вводили препарат Омнипак (Йогексол). Этот препарат представляет из себя неионное, мономерное, трийодированное, водорастворимое рентгеноконтрастное средство. Он применяется для кардиоангиографии, ангиографии, урографии, флебографии, контрастное усиление при компьютерной томографии; миелографии (поясничная, грудная и шейная), компьютерной томографии-цистернографии после субарахноидального введения; артрографии, эндоскопической ретроградной панкреатографии и холангиопанкреатографии, сальпингографии, сиалографии; исследования ЖКТ. (Инструкция по применению препарата Омнипак). С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводили исследования области раны. При помощи специальной линейки расположенной в интерфейсе компьютера МРТ проводили измерения глубины и направления раневых ходов раны в трёх плоскостях, а также вычисляли объём полости раны (рисунок 28).

А

Б

В



Рисунок – 28 Проведение измерения объёма раны и направления раневых ходов при помощи магнитно – резонансной томографии: А – вычисление объёма раны оператором МРТ с помощью интерфейса томографа, Б – МРТ снимок, где стрелкой отмечено рентгеноконтрастное вещество занимающее всю полость раны, В - раненое животное (овца) в тоннеле МР - томографа

После проведения измерений выполняли приемы по созданию более благоприятных условий для регенеративных процессов в ране или через 5-7 дней делали повторное исследование. Полученные результаты сравнивали с результатами первого измерения (Патент РФ № 2706604 от 19. 11. 2019 г.).

Целью дальнейшего исследования явилось - апробация устройства, повышающего эффективность лечения открытых и ушитых кожно-мышечных ран при открытых переломах и погружном остеосинтезе.

В ходе рекогносцировочных исследований нами были опробованы антибиотики, нитрофурановые и сульфаниламидные препараты от которых пришлось отказаться, ввиду появления лекарственно-устойчивых штаммов условно – патогенной микрофлоры, являющихся возбудителями хирургической инфекции (при лечении антибиотиками), либо у животных проявлялись признаки аллергии или интоксикации (при использовании сульфаниламидов и препаратов нитрофуранового ряда).

Киселев И.Г. и сотр. (2018) представили состав для послеоперационного ухода за травматолого-ортопедическими больными, получающими лечение вкупе с различными аппаратами внешней фиксации. Эта композиция отличается мощным антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием что подтверждается экспериментальными исследованиями и клиническими результатами. Его применение создает стерильную среду, способствующую заживлению раны, эффективно защищает ее от контаминации и инфицирования, а также является профилактической мерой против гнойных осложнений и послеоперационного остеомиелита.

Приготовление антимикробного компонента несложно и экономично. Он включает в себя соединение 150 мг рифампицина, 4 мг дексаметазона, 2,5 мл 1% диоксидина, 15 мл 95% этилового спирта и доведение до конечного объема 100 мл физиологическим раствором. Полученная смесь представляет собой прозрачную жидкость без запаха, без осадка, с бледно-оранжевым оттенком. Автор предлагает использовать ее в качестве поверхностного антисептика, в том числе и в традиционных протоколах лечения гнойных ран.

Внедрение этой композиции дало замечательные результаты, в частности, сократило продолжительность лечения за счет уменьшения осложнений, связанных с присоединением вторичной инфекции. Это значительно повысило качество результатов лечения.

Характеристика компонентов композиции.

Рифампицин - противотуберкулезное средство. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium leprae*. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. Рифампицин действует на стафилококки, стрептококки и кокки.

Дексаметазон - синтетический глюкокортикостероид, играет важную роль как фармацевтическое средство, служащее как человеческой, так и ветеринарной

медицине. Его история началась в 1960-х годах, когда он стал важным средством лечения аутоиммунных заболеваний. В современной медицине его применение значительно расширилось и охватывает широкий спектр заболеваний и состояний.

Одной из его отличительных особенностей является выраженное противовоспалительное действие. Кроме того, дексаметазон обладает противоаллергическими свойствами. Играет роль десенсибилизирующего и иммуносупрессивного средства.

Диоксидин - антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы производных хиноксалина, обладает химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных вульгарным протеем, дизентерийной палочкой, клебсиеллой, синегнойной палочкой, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, патогенными анаэробами (в т.ч. возбудителями газовой гангрены), действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим химиопрепаратам, включая антибиотики. Диоксидин, как и другие производные ди-N-оксихинолина, характеризуется высокой химиотерапевтической активностью при гнойных бактериальных инфекциях. Действует на штаммы бактерий, устойчивые к другим химиотерапевтическим препаратам, включая антибиотики.

Этиловый спирт является антисептическим средством, проявляет антимикробное действие при наружном применении. Способен изменять структуру белковой молекулы, поглощать гной. Используется при приготовлении лекарственных средств для наружного применения. В состав этилового спирта входит этанол и очищенная вода в соотношении 95/5%.

Физиологический раствор бывает изотонический и гипертонический (внутривенное и наружное применение). А при использовании наружного аппликатора способен выделять гной.

Учитывая трудоёмкость антисептических процедур, в ветеринарной клинике «Бион+» нами при участии канд. вет. наук И.Г. Киселева было сконструировано специальное устройство для дозированного применения антисептической композиции, которое мы испытывали в своей работе.

Устройство представляет собой комплексную систему, состоящую из нескольких основных компонентов. Оно включает в себя дозирующий элемент, состоящий из шприца, аппликаторов и капиллярных трубок, соединенных с коллектором. Капиллярные трубки заканчиваются переходными канюлями для эффективной доставки. На одном конце коллектора имеется входное отверстие для присоединения шприца, а на противоположной стороне - конические патрубки, предназначенные для присоединения капиллярных трубок. Для удобства использования в контексте устройства внешней фиксации коллектор оснащен фиксирующим элементом.

Важнейшей частью системы является аппликатор, представляющий собой полую плоскую конструкцию, изготовленную из гибкого полимерного материала. С одной стороны аппликатор имеет капиллярные отверстия, с другой - патрубков, необходимый для присоединения к канюлям. Конструкция коллектора универсальна: он может вмещать от 2 до 15 конических патрубков. Плоская форма коллектора может быть как прямоугольной, так и радиальной, что позволяет адаптировать его к конкретным потребностям пользователя.

Кроме того, в местах выхода спиц и стержней специально разработанный аппликатор приобретает форму скобы с опорными ножками. Внутренний диаметр этой скобы соответствует диаметру спиц или стержней, что обеспечивает надежную фиксацию. Для применения на раневой поверхности используется дополнительный аппликатор, который может иметь различную форму - прямоугольную, квадратную или треугольную, что обеспечивает гибкость в зависимости от клинических условий.

Устройство состоит из нескольких ключевых компонентов, включая дозирующий элемент, аппликаторы и коллектор. Капиллярные трубки оснащены переходными канюлями, что обеспечивает точную и контролируемую доставку лекарственных средств к месту ранения. Такой инновационный подход позволяет существенно снизить потребность в частых перевязках ран и ручном управлении стержнями и участками кожи вокруг спиц и точек входа/выхода стержней.

Такое многостороннее преимущество не только повышает общий комфорт пациента, но и значительно снижает риск развития вторичных инфекций в послеоперационном периоде.

Возможность крепления этого устройства к системе внешней фиксации с помощью зажима значительно повышает удобство работы и эффективность лечения. Аппликатор обладает такими отличительными особенностями, как гибкость и плоская структура с перфорацией на одной стороне, что позволяет точно наносить жидкость на гигроскопичные материалы при непосредственном контакте с кожей, окружающей места выхода спиц и стержней или раневые поверхности.

Такой способ нанесения обеспечивает стерильность и эффективно подавляет размножение бактериальной микрофлоры, что приводит к снижению уровня интоксикации и уменьшению вероятности развития вторичных инфекций. Исчерпывающее визуальное представление устройства для санитарной обработки представлено на рисунке 29.

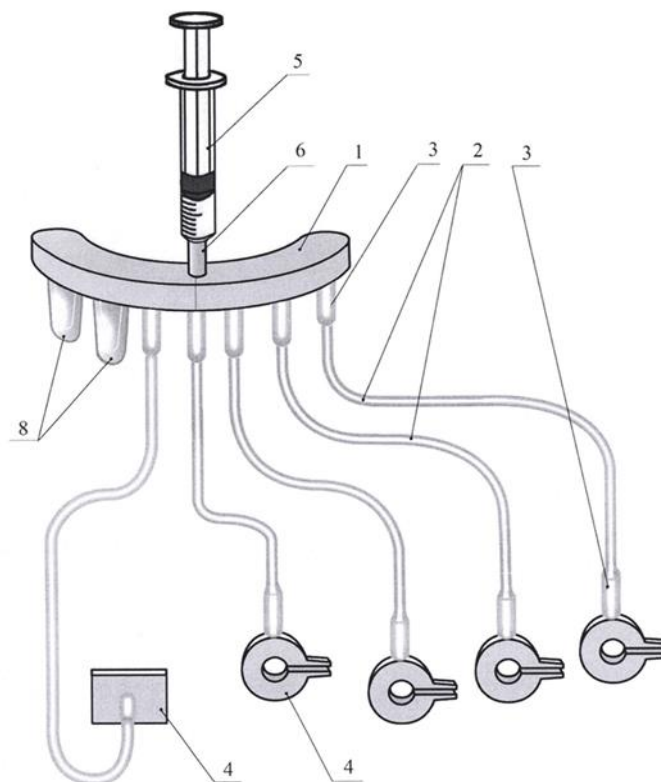


Рисунок 29 - Общий вид устройства

В его основе лежит коллектор (1), который служит центральным узлом распределения. К нему присоединены капиллярные трубки (2), каждая из которых оснащена переходными канюлями (3), играющими важнейшую роль в передаче профилактического состава. Дозирующий элемент - шприц (5) - отвечает за эффективную подачу состава в коллектор (1).

На противоположном конце коллектора (1) расположен набор конических патрубков для беспрепятственного соединения с переходными канюлями (3) капиллярных трубок (2). Такое расположение облегчает контролируемый перенос профилактической композиции к аппликатору (4). Единая конструкция канюль (3) на концах капиллярных трубок (2) способствует исключительной адаптивности сборки.

Капиллярные трубки (2), не используемые в данный момент для подачи композиции на раневую поверхность, остаются надежно закрыты заглушками. В коллекторе (1) может быть установлено различное количество конических распределительных сопел - от 2 до 15, а при взгляде сверху он может иметь как прямоугольную, так и радиальную форму. Такая гибкость конструкции открывает возможность создания нескольких коллекторов, что повышает удобство использования устройства. Для обеспечения стабильного крепления коллектора (1) к аппарату внешней фиксации предусмотрительно предусмотрен фиксирующий элемент - кронштейн.

Аппликатор играет важнейшую роль в доставке лекарственной смеси к месту ранения. Он отличается уникальной конструкцией - плоской полой структурой, изготовленной из гибких полимерных материалов - полиэтилена, полипропилена или полиуретана. Внутренняя полость этой конструкции служит резервуаром для лечебного препарата, специально предназначенного для инфекции. На одной из поверхностей аппликатора расположены капиллярные отверстия, обеспечивающие точное распределение препарата.

Для точного нанесения лекарственной композиции аппликатор оснащен патрубком, который легко соединяется с канюлей 3. Кроме того, существуют различные варианты аппликаторов, каждый из которых предназначен для

конкретных случаев применения. В ситуациях, связанных со спицами и стержнями, рекомендуется использовать специализированный аппликатор в форме скобы с ножками.

Аппликатор, обозначенный цифрой 4, имеет форму скобы, тщательно продуманную для точной посадки. Его внутренний диаметр соответствует диаметру спиц или стержней, что обеспечивает надежное крепление к этим элементам. Для повышения устойчивости и обеспечения дополнительного уровня фиксации спицы или стержня аппликатор снабжен ножками (12), которые при необходимости можно сжимать.

Для нанесения состава на раневую поверхность предлагаются аппликаторы различной формы, в том числе прямоугольной или квадратной, отвечающие установленным стандартам. Эти аппликаторы тщательно размещаются на гигроскопичном перевязочном материале, обеспечивая прямой контакт с кожей или раневой поверхностью. Такой подход имеет решающее значение для эффективной и целенаправленной доставки состава на пораженные участки.

Процесс начинается с заполнения шприца (далее - шприц 5 или дозирующий элемент) заданным составом. Затем он надежно закрепляется в насадке 6 на распределителе 1. Одновременно канюля 3 из капиллярной трубки 2 аккуратно присоединяется к насадке 7, а ее соответствующий конец - к аппликатору 4. После проведения чрескостного остеосинтеза пациента с использованием аппарата внешней фиксации устройство для санации послеоперационной раны крепится к этому аппарату внешней фиксации с помощью специального держателя, как это наглядно показано на рис. 30.

На обезжиренную поверхность кожного покрова пациента в местах входа и выхода спиц и внутрикостных стержней накладывают гигроскопичный перевязочный материал, на который помещают аппликаторы 4. Подачу композиции в устройство и доставку к обрабатываемой ране обеспечивают нажатием на поршень шприца 5. Данную систему использовали в течение всего периода заживления перелома, вплоть до снятия наружных фиксаторов (стержней и спиц). Устройство и профилактическую антисептическую композицию

использовали аналогично и в случае наличия операционной раны, образованной при оперативном лечении.

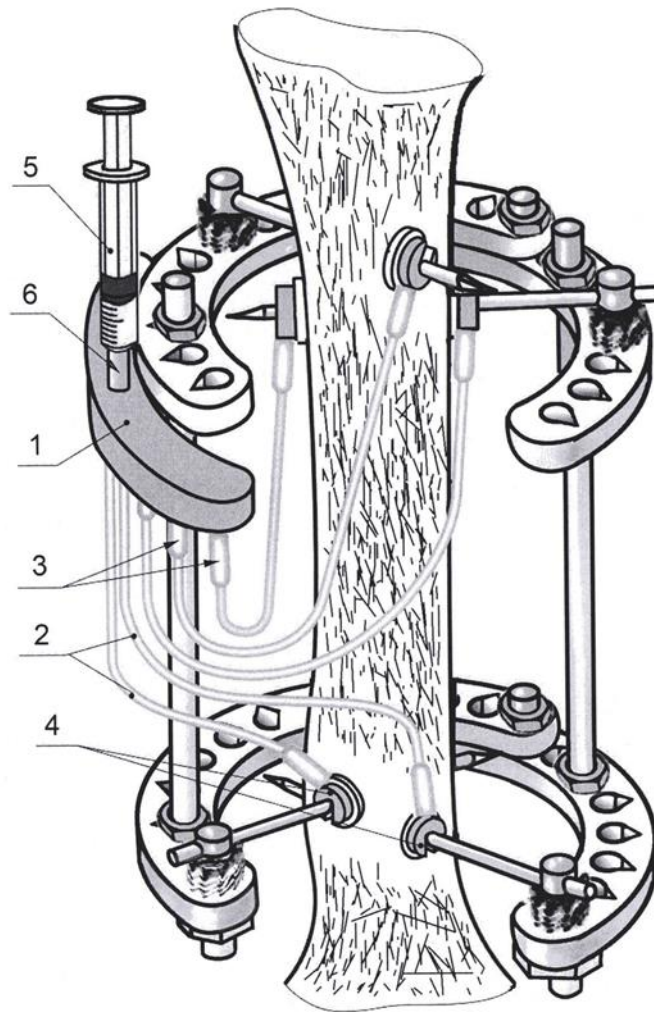


Рисунок -30 Схематичное изображение сборки устройства в условиях остеосинтеза аппаратом внешней фиксации

Для начала процесса необходимо аккуратно нанести гигроскопичный перевязочный материал на тщательно обезжиренную поверхность кожи пациента. Особое внимание уделяли местам входа и выхода спиц и внутрикостных стержней, именно там, где расположены аппликаторы 4.

По завершении этой подготовки приступали к введению терапевтической композиции в устройство. Для этого необходимо было плотно нажать на плунжер шприца 5, обеспечивая эффективное поступление композиции к месту ранения.

Такая комплексная схема лечения распространяется на весь период заживления перелома и сохраняется до полного удаления внешних фиксаторов - стержней и спиц. В случае хирургических ран устройство и профилактический

антисептический состав применяли аналогично, что обеспечивало последовательный и эффективный подход к лечению ран.

Как показали исследования И.Г. Киселева (2020), этот метод эффективно создает среду, подавляющую рост микробов. Что косвенно подтверждает и отсутствие нагноений у животных во время применения данного устройства в наших исследованиях.

Тщательно пропитывая поверхность кожи заданным составом, он значительно препятствует размножению бактериальной микрофлоры и смягчает местные реакции, связанные со стержнями, спицами и швами.

Точное введение раствора в места выхода спиц и стержней, а также на открытые и ушитые раны обеспечивает плавный переход гигроскопичного материала от слегка влажного состояния до полного насыщения. Такая адаптивность обеспечивает контролируемую среду, оптимизирующую процесс заживления раны.

Кроме того, периодическая дезинфекция инфицированной области путем применения универсального раствора, содержащего антибактериальные и антисептические вещества, значительно повышает эффективность терапевтического воздействия. Соответственно, такой подход заметно снижает риск развития послеоперационных гнойных осложнений, что в конечном итоге улучшает общий результат лечения.

В ветеринарную клинику БИОН + г. Севастополь в период с 14.07.21 г. по 31.05. 2023 г. были доставлены 15 беспородных собак с открытыми оскольчатыми переломами правой (8 голов) и левой голени (7 голов).

Оперативное вмешательство начиналось с репозиции костных фрагментов путем открытой операции. После этой репозиции костные фрагменты были надежно стабилизированы с помощью кольцевого внешнего фиксатора. В ходе операции на разных уровнях проксимального и дистального костных фрагментов были установлены шесть чрескостных резьбовых фиксаторов.

Эти фиксаторы были соединены с опорными конструкциями кольцевого устройства, обеспечивая надежную и прочную фиксацию. После успешной

репозиции и фиксации костных фрагментов хирургический разрез, первоначально сделанный для доступа к костным фрагментам, был аккуратно закрыт серией из 7-9 петлевых швов, что позволило эффективно завершить хирургическую процедуру.

Выставленные на стержни через марлевую прокладку, которую накладывали на обезжиренную поверхности кожи в местах входа и выхода спиц, капиллярные трубки были соединены с аппликаторами. Перфорированной стороной аппликаторы прижимали к раневому отверстию. На образованную операционную рану кроме этого, накладывали узкую марлевую салфетку, на которую разместили 3 прямоугольных аппликатора, подключенные к 4-канальному коллектору. Заглушками закрывали неиспользованные патрубки коллекторов. В оба коллектора при помощи инъекционного шприца объемом 20 мл подавали заранее приготовленную композицию. По интенсивности их увлажнения определяли степень насыщения марлевых салфеток композицией.

Согласно наставлению по применению стандартная мера для процедуры была установлена на уровне 5 мл указанного раствора. Для профилактики развития хирургической инфекции в операционных ранах, согласно рекомендациям автора, применяли объем 10 мл. Применение указанного состава осуществлялось дозами в 5 и 10 мл с интервалом в 48 часов, всего 7 инъекций.

По достижении 14-го дня после оперативного вмешательства проводилась тщательная клиническая оценка области проникновения стержня в кожу.

У всех обработанных животных наблюдалось полное отсутствие каких-либо выделений из области, где стержень проколол кожу. При надавливании на кожу в месте контакта со стержнем не наблюдалось выделений в виде гноя, жидкости или слизи. Кроме того, в месте контакта не наблюдалось покраснения, болезненности или припухлости.

Комплексный осмотр операционных ран позволил сделать несколько важных выводов. Во-первых, место шва было сухим, вокруг раневого отверстия отмечено незначительное слущивание. Компрессионная ямка, оставшаяся после снятия швов, имела сухую поверхность.

Кроме того, выходные каналы дренажных трубок также были сухими, что свидетельствует о благополучном заживлении. Процесс снятия швов проходил без боли, отсутствовали признаки покраснения, отека и расхождения краев раны.

После этого хирургический раневой коллектор был аккуратно удален. Одновременно с этим в области контакта стержней с кожей проводилась трехнедельная профилактическая обработка по той же схеме. На этом этапе периодичность лечения была скорректирована: процедуры проводились один раз в три дня, всего было проведено семь процедур.

К 21 дню после наложения вторичной повязки стало очевидно, что места контакта стержней с кожей остаются сухими, без выделений, безболезненными и без признаков воспаления.

Удаление аппаратуры было запланировано через 35 дней после завершения процесса заживления перелома. Примечательно, что плотность фиксации стержней в кости оставалась неизменно оптимальной на протяжении всего периода использования аппаратуры.

В течение всего периода курации у всех 15 – ти животных не было отмечено никаких признаков воспаления в месте раны или в тех местах, где стержни и спицы пересекали кожу. Это свидетельствует об успешном предотвращении воспалительной реакции.

Заживление ран достигло оптимального состояния, о чем свидетельствует беспрепятственное снятие швов и дренажной системы на 14-е сутки. Важно отметить отсутствие каких-либо выделений из раневых каналов во время лечения животных с переломами. Это позволило предотвратить мацерацию в местах установки чрескостных стержней и эффективно минимизировать риск нагноения в этих областях, снизив вероятность развития контактного дерматита.

Полученные результаты подчеркивают эффективность устройства, в контексте спице-стержневых систем внешней фиксации, демонстрируя его возможности в профилактике и лечении гнойно-воспалительных процессов в костных и мягкотканых структурах, что в свою очередь благотворно влияет на локальную стимуляцию репаративного остеогенеза у животных.

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В последние годы регенеративная медицина и ветеринария достигла значительных успехов, особенно в ортопедии. Перспективным методом стимуляции репаративного остеогенеза стала аутологичная терапия с использованием богатой тромбоцитами плазмы (А-PRP). А-PRP-терапия предполагает выделение богатой тромбоцитами плазмы из крови пациента с последующей активацией и целенаправленным введением в зону перелома. К основным факторам роста, содержащимся в клетках тромбоцитов, относятся трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и костные морфогенетические белки (BMPs).

Плазмотерапия в практике ортопедии, довольно часто используется при лечении заболеваний дегенеративно - дистрофического характера и травмах опорно-двигательного аппарата (поражение суставов, сухожилий, растяжения связок, остеоартроз и др.) Богатая тромбоцитами плазма является элементом трансплантационной терапии. Важно отметить, что использование А-PRP терапии для лечения недавних переломов костей конечностей не подвергалось тщательному изучению. Это подчеркивает важность настоящего исследования и его потенциальный вклад в развитие данной области.

С целью изучить механизм и влияние терапии препаратами аутологичной плазмы (А-PRP) на регенеративные процессы костной ткани конечностей был проведен эксперимент. Исследование проводилось на взрослых кроликах (11-12 мес.) породы фландр в количестве 40 шт.

Данные рентгенографических снимков и клинического наблюдения за опытной группой на 7 сутки после оперативного вмешательства свидетельствуют об образовании костной мозоли у 6 животных. Еще через 7 дней признаки формирования мозоли были выявлены у всех животных данной группы.

В контрольной группе через 7 дней после операции аналогичные признаки были отмечены только у одного животного, а через 14 дней у 6.

По результатам рентгенографического контроля через 21 день признаки полного сращения костной ткани были отмечены у 10 животных опытной группы и 5 контрольной.

Результаты гистологического исследования препаратов, полученных из места оперативного вмешательства животных опытной группы, свидетельствуют о значительном увеличении костной мозоли. Эмбриональный зачаток соединительной ткани кости хорошо выражен. Секвестрационного отторжения костных отломков не наблюдается, по всей площади препарата расположено большое количество костных лакун, обильно заполненных клеточными элементами. Жировое преобразование отсутствует.

Ширина костной мозоли животных контрольной группы умеренная, хорошо развита хрящевая ткань. В соединительной ткани мезенхимы отмечается жировая дегенерация с образованием адипоцитов. Костные лакуны умеренно заполнены клеточными элементами.

Исходя из результатов полученных в первой части исследования можно сделать вывод о высокой клинической эффективности А-PRP терапии при свежих переломах костей конечностей у животных, в качестве метода стимуляции репаративного остеогенеза.

А-PRP-терапия представляет собой исключительно безопасную инъекционную терапию, что обусловлено рядом ключевых факторов. Высокий уровень биосовместимости обеспечивает минимальный риск возникновения побочных реакций в организме пациента. Обогащенная тромбоцитами плазма обеспечивает пролонгированный терапевтический эффект, что снижает необходимость в частых вмешательствах. Плазма абсолютно стерильна и исключает риск инфицирования в процессе лечения. Кроме того, данная терапия отличается щадящим воздействием на желудочно-кишечный тракт, обеспечивая общее благополучие пациента. Так же стоит отметить невысокую стоимость курса лечебных процедур.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение А-PRP плазмы для сращения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости приводит

к значительному ускорению процесса остеогенеза. Срок сращения переломов в среднем сокращается на 9%, что делает эту технологию лечения не только клинически эффективной при терапии недавних переломов костей конечностей, но и более экономически доступной.

Вопрос повсеместного применения данной технологии в клинической практике остается открытым и требует дополнительных исследований.

Современные методики, направленные на стимуляцию заживления костной ткани, в травматологии и ортопедии показывают относительно эффективные результаты, но имеют свои недостатки обусловленные, прежде всего, техническими трудностями, связанными с использованием ауотрансплантатов гребня подвздошной кости, а также недостаточными показателями эффективности PRP и BMPs терапии.

Кроме того, отсутствие искусственных костных заменителей, которые по своим биомеханическим характеристикам соответствовали бы естественной кости или превосходили ее, усугубляет эту проблему. В связи с этим возникает необходимость изучения новых методов лечения в качестве альтернативы или дополнения к существующим. Ориентируясь на индивидуальный подход к пациенту, мы поставили перед собой задачу определить соотношение основных факторов роста при использовании различных методик стимуляции локального репаративного остеогенеза. В рамках нашего исследования мы провели детальный иммуноферментный анализ для точного измерения уровня некоторых факторов роста, способствующих восстановлению костей. К таким жизненно важным факторам роста относятся PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF (трансформирующий фактор роста), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), IGF (инсулиноподобный фактор роста), BMP6 и BMP7 (костные морфогенетические белки 6 и 7).

В результате проведенного сравнительного анализа содержания факторов роста в плазме, красном костном мозге, ауорегенерате и A-PRP плазме получили следующие результаты:

- Костный морфогенетический белок 7 (BMP7) и фактор роста фибробластов

(FGF1) в большей степени преобладают в ауторегенерате.

- Содержание таких цитокинов как костный морфогенетический белок 6 (BMP6), инсулиноподобный фактор роста (IGF1), трансформирующий фактор роста бета (TGFb) в ауторегенерате на порядок меньше.

- A-PRP плазма содержит большое количество фактора роста тромбоцитов (PDGF).

Среди наиболее распространенных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза выделяют ВМАС и А-PRP терапию, с применением аутологичных препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы и аспирата красного костного мозга. Исследование установило существенное качественное различие между ауторегенератом полученным по оригинальной методике и ранее указанными препаратами, аналогично предназначенными для регенеративного лечения.

Опираясь на знания, полученные во время первой части исследований, мы приступили к проведению острого эксперимента. Основной целью исследования было изучение влияния аутологичного трансплантата на процесс репаративного остеогенеза. Для этого был проведен комплексный сравнительный анализ с учетом клинических, рентгенографических, гистологических и иммуногистологических данных. Методика проведения эксперимента описана в соответствующем разделе.

После проведения анатомического препарирования стало очевидно, что у животных опытной группы произошла полная консолидация перелома.

В контрольной группе признаки сращения перелома отмечены лишь в месте контакта костных отломков и не выявлено заполнения клиновидного дефекта в зоне модели перелома.

Признаки сращения перелома у контрольной группы были отмечены лишь в местах примыкания отломков кости. В зоне клиновидного дефекта модели перелома заполнения косной тканью не выявлено.

При ближайшем рассмотрении с помощью иммуногистохимического анализа в образце, взятом из места перелома у опытных животных, были

обнаружены явные признаки активного остеогенеза. В этих образцах отчетливо выделялись многочисленные лакуны.

Новообразованная костная ткань обладает обширной микроциркуляцией, представленной множеством тонких стенок капилляров. Эти капилляры проявляют положительную реакцию на тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии CD31.

Иммуногистохимическое исследование, проведенное с использованием антител к остеокальцину и остеопонтину, позволило получить представление о распределении клеток, участвующих в остеогенной дифференцировке, и выявить их постоянное присутствие по всей ткани. В то же время анализ иммунофенотипирования макрофагов, особенно экспрессирующих рецептор маннозы II типа (MRC-2), показал редкое присутствие этих клеток вблизи костных структур. Это свидетельствует о снижении активности, связанной с резорбцией новой кости в наблюдаемой области. В контрольной группе животных, наблюдалась выраженная фиброзно-хрящевая метаплазия в области дефекта.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что новообразованная кость имела значительно более тонкие трабекулы и менее выраженный клеточный компонент. Иммунофенотипирование клеток в области регенерации показало, что присутствовали умеренное количество клеток, позитивных по остеокальцину, и небольшое количество клеток, позитивных по остеопонтину. Исследование выявило значительное присутствие MRC2-позитивных клеток, причем преобладающая популяция макрофагов располагалась в соединительной ткани, а остеокласты - в основном в формирующейся кости. Полученные результаты наглядно свидетельствуют об умеренной воспалительной реакции, сопровождающей резорбцию костной ткани.

В связи с этим очевидна необходимость проведения дальнейших исследований с использованием экспериментальных животных моделей для углубления наших представлений в этой области.

Результаты нашего исследования свидетельствуют также об эффективности богатой тромбоцитами плазмы как мощного стимулятора репаративного

остеогенеза. Однако нельзя не признать, что обогащенная плазма обладает ограниченными остеоиндуктивными свойствами, и этому есть несколько причин. Это явление объясняется тем, что тромбоциты влияют на процессы заживления усиливая восстановление костной ткани, за счёт наличия неспецифических факторов роста.

Результаты исследований представляют собой доказательство работоспособности инновационного метода получения аутогенных трансплантатов и красного костного мозга. В ходе тщательного иммуноферментного анализа были определены необходимые показатели роста, которые стимулируют и оптимизируют процесс сращения костной ткани. Результаты, полученные в ходе данного анализа, подтверждают то, что трансплантанты демонстрируют высокую эффективность в стимуляции репаративного остеогенеза. Таким образом, ауторегенеративные методики представляются достаточно безопасным средством локальной стимуляции остеогенеза. Перспективы внедрения этой технологии в клиническую медицину и ветеринарию подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку протоколов ее применения.

На основании вышеизложенного можно констатировать следующее.

Среди цитокинов, влияющих на процесс остеогенной репарации наиболее важными, являются остеогенный белок – 1, так же известный как костный морфогенетический белок 7 (BMP7) и фактор роста фибробластов (FGF1).

Трансплантация ауторегенерата представляется простым, перспективным и высокоэффективным методом локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

Результаты сравнительного иммуноферментного анализа демонстрируют исключительный потенциал ауторегенерата, полученного по оригинальной методике, а также суспензии аспирата костного мозга, в области регенерации костной ткани.

Второй блок исследований был посвящён изучению способов механической стабильности и роли механической стимуляции в регенерации костной ткани.

Вначале мы изучили влияние аппаратных компоновок монолатеральной комбинации с угловой опорой на стимуляцию репаративного остеогенеза.

Для лечения пресуставных и внутрисуставных переломов включая области коленного сустава у собак и кошек как правило используют тонкие спицы, серкляж, пластины и их сочетание в зависимости от места локализации кости с переломом и сложности перелома, что довольно часто не обеспечивает достаточной стабильности остеосинтеза.

Целью исследования явилось изучение процессов происходящих в суставах у оперированных животных при длительной блокаде аппаратными конструкциями на период заживления пресуставных и внутрисуставных переломов.

Пресуставные и внутрисуставные переломы имеют травматическое происхождение и регистрируются чаще у молодых животных. Травмы в результате наезда автомобильного транспорта и падение с высоты являются основной причиной. Известно, что необходимым условием успешного сращения переломов являются точное сопоставление и прочная фиксация костных отломков. Для лечения пресуставных и внутрисуставных переломов включая области коленного сустава у собак и кошек как правило используют тонкие спицы, серкляж, пластины и их сочетание в зависимости от сложности перелома.

Стабильность остеосинтеза данных переломов определяется возможностью полноценно применить ту или иную оперативную технику. Так, для лечения отрыва физиса со смещением, а также очень близких к суставу переломов в большинстве случаев применяют метод фиксации перелома спицами различного диаметра в зависимости от размеров оперируемого животного где методика операции предполагает доступ к коленному суставу, выведение дистального отломка в рану, затем введение спиц со стороны внутренней поверхности дистального отломка под углом к наружи, затем сопоставление отломков максимально анатомически после чего спицы выведенные из дистального отломка наружу с латеральной и медиальной стороны вводятся в костномозговой канал бедренной кости.

Исследование проводилось в период январь 2020 – сентябрь 2021 гг. в соответствии с планом НИР Кубанского государственного аграрного университета имени И.Т. Трубилина (Кубанского ГАУ), регистрационный номер №

121032300041-1, Тема № 13, Раздел 13.2 на базе кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии Кубанского ГАУ и ветеринарной клиники «Бион+» города Севастополь при участии ветеринарного госпиталя ЕманВет г. Курган.

Наибольшую распространенность в нашем исследовании получили переломы у кошек, причем отрыв по зоне роста (эпифизиолиз дистального эпифиза бедренной кости) в исследовании наблюдался у 4 кошек. Пресуставные переломы без вовлечения физиса произошли у 2-х кошек. В трех случаях регистрировали переломы с расщеплением мыщелков по центру и сколом мыщелка без фрагмента диафиза (во все три случая - вовлечены латеральные мыщелки). В двух случаях произошли сочетанные переломы включавшие в себя внутрисуставной перелом мыщелков со сколами стенки и оскольчатый перелом диафиза кости более $1/5$ его длины.

Группа собак за этот период времени состояла из 5 животных, при этом эпифизиолиз в чистом виде произошел у 1 собаки где конгруэнтность поверхностей физиса была максимально анатомической, в двух других случаях имело место «стесывание» поверхностей физиса с образованием костной крошки и мелких осколков с фрагментами хряща.

Все операции проводили открытым способом с рассечением капсулы коленного сустава и удобным доступом к оперируемому участку.

Критерием стабильности переломной области и показаниями для демонтажа аппаратов служили результаты клинического обследования с отсутствием микроподвижности в области перелома при полном ослаблении деталей конструкции, а так же рентгенографическое обследование.

Исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

Применение компоновок монологической комбинации с угловой опорой для лечения внутрисуставных переломов коленного сустава, а так же дистальных околоуставных переломов бедренной кости у собак и кошек целесообразно с точки зрения необходимости защиты оперируемой области от силовых воздействий во время заживления перелома.

Наиболее предпочтительный период блокирования области коленного сустава аппаратом наружной фиксации в нашем исследовании составлял от 2-х до 3-х недель независимо от возраста животного.

Срок нахождения в аппаратной конструкции 4-е недели и более отмечается выраженной контрактурой и хромотой, при этом имеющих обратимый характер с полным восстановлением функции конечности в промежутке от двух до четырех недель без применения какой либо терапии.

Последствий в виде контрактуры и хромоты в отдаленный период (более года) у оперированных животных не наблюдали.

Вторым вопросом второго блока исследований явилось изучение характеристик различных систем для обеспечения чрескостного остеосинтеза у мелких домашних животных.

По мнению отечественных и зарубежных специалистов (Г.А. Илизаров, 1984; А.А. Еманов, 2008; И.Г. Киселев, 2020; S. M. Rezaian, 1971 и др.) для обеспечения репаративной регенерации костной ткани необходимо использование наиболее эффективных систем для проведения остеосинтеза, и в первую очередь наружного, как наиболее физиологичного.

В основе технологии чрескостного остеосинтеза лежит возможность стабилизации костных фрагментов в пределах скелетной структуры. Такая стабилизация может потребоваться как в ответ на спонтанные переломы, так и в плановом порядке после остеотомии. При этом используются стержни или штифты, которые крепятся к различным внешним устройствам.

Знания и достижения в области чрескостного остеосинтеза в ветеринарной медицине развивались параллельно с разработкой конструкций аппаратов внешней фиксации. Интересно, что первоначально эти конструкции были разработаны для хирургических вмешательств исключительно в контексте гуманной медицины.

Целью работы являлся синтез и анализ авторских научных публикаций, освещающих применение различных систем для наружного остеосинтеза, используемых в современной ветеринарной медицине.

В результате проведенных исследований установлено, что система Vosys-Optima имеет детальную базу для воспроизведения всех указанных аппаратные конфигураций в более расширенном диапазоне, ввиду того что модель циркулярной опоры позволяет в жесткой раме крепить не только резьбовые, но и гладкие стержни, выполненные из различных материалов. Шарнир, образованный спаренными кронштейнами, позволяет использовать в монтированных аппаратах поворотные схемы, при этом кронштейны могут использоваться как со стержнями, имеющими резьбу, так и с гладкими стержнями различного диаметра, не превышающих диаметр крепежного отверстия. Универсальный моноблок, составляющий основу системы, может использоваться как в монорежиме, так и в сочетании с резьбовым штоком для крепления чрескостных элементов.

По результатам проведенных исследований можно сформулировать следующие выводы.

Для обеспечения функционального многообразия аппаратных комбинаций, системы исследуемые в работе, используют радиусные компоненты (кольца и их производные), которые берут свое начало от колец, представленных в системе Илизарова.

Наличие специальных зажимных устройств в системах, расширяет клинический диапазон применения аппаратных конструкций для чрескостного остеосинтеза.

Интеграция поворотных механизмов, значительно расширяет технологические возможности аппаратов внешней фиксации. Эти механизмы оказывают неоценимую помощь при необходимости точного пространственного контроля аппаратных конструкций как во время хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде и в конечном итоге обеспечивает оптимальную локальную стимуляцию репаративного остеогенеза.

Заключительную часть наших исследований посвятили изучению эффективности устройства для применения антисептической композиции при использовании спице - стержневых аппаратов наружной фиксации.

Локальная стимуляция репаративного остеогенеза у животных не достигнет своих результатов если в зоне перелома не обеспечены асептические условия (Г.А. Илизаров, 1994). В ветеринарной практике часто регистрируются случаи гнойных осложнений костных и мягкотканых структур при использовании спице-стержневых аппаратов наружной фиксации после операционных вмешательств. Целью исследования явилось создание и апробация устройства, повышающего эффективность лечения открытых и ушитых кожно-мышечных ран при открытых переломах и погружном остеосинтезе. Данная цель обусловлена тем, что зачастую инфекция может поражать всю кость, а течение инфицированных переломов осложняется костными дефектами, утратой мягких тканей и развитием вторичной инфекции.

Лечение инфицированных переломов до сих пор представляет большую проблему для ветеринарных врачей. Болезнь может осложниться костными дефектами, утратой мягкой ткани, возможно развитие вторичной инфекции. Иногда инфекция может поразить всю кость, микроциркуляция будет нарушена, из-за этого антимикробный препарат может не проникнуть на раневую поверхность.

Раневой инфекцией принято считать осложнение, при развитии в ране патогенной среды. Может появляться в виде покраснения и болей и вызывать интоксикацию организма. Следовательно, необходимо модернизировать методику спице-стержневого аппарата наружной фиксации при лечении переломов костей. Инфекционное осложнение является одной из актуальных проблем хирургии, так как применение антибиотиков не всегда достаточно для лечения и правильного заживления ран.

Цель исследования - апробация устройства, повышающего эффективность лечения открытых и ушитых кожно-мышечных ран при открытых переломах и погружном остеосинтезе.

В ходе рекогносцировочных исследований нами были опробованы антибиотики, нитрофурановые и сульфаниламидные препараты от которых пришлось отказаться, ввиду появления лекарственно-устойчивых штаммов

условно – патогенной микрофлоры, являющихся возбудителями хирургической инфекции (при лечении антибиотиками), либо у животных проявлялись признаки аллергии или интоксикации (при использовании сульфаниламидов и препаратов нитрофуранового ряда).

Киселев И.Г. (2019) представил состав для послеоперационного ухода за травматолого-ортопедическими больными, получающими лечение вкупе с различными аппаратами внешней фиксации. Эта композиция отличается мощным антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием что подтверждается экспериментальными исследованиями и клиническими результатами. Его применение создает стерильную среду, способствующую заживлению раны, эффективно защищает ее от контаминации и инфицирования, а также является профилактической мерой против гнойных осложнений и послеоперационного остеомиелита.

Тщательно пропитывая поверхность кожи заданным составом, он значительно препятствует размножению бактериальной микрофлоры и смягчает местные реакции, связанные со стержнями, спицами и швами.

Точное введение раствора в места выхода спиц и стержней, а также на открытые и ушитые раны обеспечивает плавный переход гигроскопичного материала от слегка влажного состояния до полного насыщения. Такая адаптивность обеспечивает контролируемую среду, оптимизирующую процесс заживления раны.

Кроме того, периодическая дезинфекция инфицированной области путем применения универсального раствора, содержащего антибактериальные и антисептические вещества, значительно повышает эффективность терапевтического воздействия. Соответственно, такой подход заметно снижает риск развития послеоперационных гнойных осложнений, что в конечном итоге улучшает общий результат лечения.

В ветеринарную клинику БИОН + г. Севастополь в период с 14.07.21 г. по 31.05. 2023 г. были доставлены 15 беспородных собак с открытыми оскольчатыми переломами правой (8 голов) и левой голени (7 голов).

Оперативное вмешательство начиналось с репозиции костных фрагментов путем открытой операции. После этой репозиции костные фрагменты были надежно стабилизированы с помощью кольцевого внешнего фиксатора. В ходе операции на разных уровнях проксимального и дистального костных фрагментов были установлены шесть чрескостных резьбовых фиксаторов.

Эти фиксаторы были соединены с опорными конструкциями кольцевого устройства, обеспечивая надежную и прочную фиксацию. После успешной репозиции и фиксации костных фрагментов хирургический разрез, первоначально сделанный для доступа к костным фрагментам, был аккуратно закрыт серией из 7-9 петлевых швов, что позволило эффективно завершить хирургическую процедуру.

Выставленные на стержни через марлевую прокладку, которую накладывали на обезжиренную поверхности кожи в местах входа и выхода спиц, капиллярные трубки были соединены с аппликаторами. Перфорированной стороной аппликаторы прижимали к раневому отверстию. На образованную операционную рану кроме этого, накладывали узкую марлевую салфетку, на которую разместили 3 прямоугольных аппликатора, подключенные к 4-канальному коллектору. Заглушками закрывали неиспользованные патрубки коллекторов. В оба коллектора при помощи инъекционного шприца объемом 20 мл подавали заранее приготовленную композицию. По интенсивности их увлажнения определяли степень насыщения марлевых салфеток композицией.

Согласно наставлению по применению стандартная мера для процедуры была установлена на уровне 5 мл указанного раствора. Для профилактики развития хирургической инфекции в операционных ранах, согласно рекомендациям автора, применяли объем 10 мл. Применение указанного состава осуществлялось дозами в 5 и 10 мл с интервалом в 48 часов, всего 7 инъекций.

По достижении 14-го дня после оперативного вмешательства проводилась тщательная клиническая оценка области проникновения стержня в кожу.

У всех обработанных животных наблюдалось полное отсутствие каких-либо выделений из области, где стержень проколол кожу. При надавливании на кожу в месте контакта со стержнем не наблюдалось выделений в виде гноя, жидкости или

слизи. Кроме того, в месте контакта не наблюдалось покраснения, болезненности или припухлости.

Комплексный осмотр операционных ран позволил сделать несколько важных выводов. Во-первых, место шва было сухим, вокруг раневого отверстия отмечено незначительное слушивание. Компрессионная ямка, оставшаяся после снятия швов, имела сухую поверхность.

Кроме того, выходные каналы дренажных трубок также были сухими, что свидетельствует о благополучном заживлении. Процесс снятия швов проходил без боли, отсутствовали признаки покраснения, отека и расхождения краев раны.

После этого хирургический раневой коллектор был аккуратно удален. Одновременно с этим в области контакта стержней с кожей проводилась трехнедельная профилактическая обработка по той же схеме. На этом этапе периодичность лечения была скорректирована: процедуры проводились один раз в три дня, всего было проведено семь процедур.

К 21 дню после наложения вторичной повязки стало очевидно, что места контакта стержней с кожей остаются сухими, без выделений, безболезненными и без признаков воспаления.

Удаление аппаратуры было запланировано через 35 дней после завершения процесса заживления перелома. Примечательно, что плотность фиксации стержней в кости оставалась неизменно оптимальной на протяжении всего периода использования аппаратуры.

В течение всего периода курации у всех 15 – ти животных не было отмечено никаких признаков воспаления в месте раны или в тех местах, где стержни и спицы пересекали кожу. Это свидетельствует об успешном предотвращении воспалительной реакции.

Заживление ран достигло оптимального состояния, о чем свидетельствует беспрепятственное снятие швов и дренажной системы на 14-е сутки. Важно отметить отсутствие каких-либо выделений из раневых каналов во время лечения животных с переломами. Это позволило предотвратить мацерацию в местах

установки чрескостных стержней и эффективно минимизировать риск нагноения в этих областях, снизив вероятность развития контактного дерматита.

Полученные результаты подчеркивают эффективность устройства, в контексте спице-стержневых систем внешней фиксации, демонстрируя его возможности в профилактике и лечении гнойно-воспалительных процессов в костных и мягкотканых структурах, что в свою очередь благотворно влияет на локальную стимуляцию репаративного остеогенеза у животных.

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Применение аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы для сращения переломов диафиза большеберцовой кости, приводит к значительному ускорению процесса остеогенеза. Срок сращения переломов в среднем сокращается на $9,5 \pm 1,1\%$. Расчёт экономической эффективности применения кроликам А-PRP – терапии показал её эффективность на 1 рубль затрат 2,45 рубля, а экономический эффект от введения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы собакам составил в среднем 1547 руб/гол (по ценам 2023 г.), что делает эту технологию лечения не только клинически эффективной при терапии свежих переломов костей конечностей, но и более экономически доступной.

2. Среди наиболее распространенных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза выделяют ВМАС и А-PRP терапию, с применением аутологичных препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы и аспирата красного костного мозга. Установлено существенное качественное различие между ауторегенератом полученным по оригинальной методике, и ранее указанными препаратами, аналогично предназначенными для регенеративного лечения.

3. В результате проведенного сравнительного анализа содержания факторов роста в плазме, красном костном мозге, ауторегенерате и А-PRP плазме получили следующие результаты:

- костный морфогенетический белок 7 (BMP7) и фактор роста фибробластов (FGF1) в большей степени преобладают в ауторегенерате (1700 пг/мл и 8,5 пг/мл, соответственно).

- содержание таких цитокинов как костный морфогенетический белок 6 (BMP6), инсулиноподобный фактор роста (IGF1), трансформирующий фактор роста бета (TGFb) в ауторегенерате значительно меньше (41 пг/мл, 14 нг/мл и 19 пг/мл, соответственно).

- А-PRP плазма содержит большое количество (до 4,05 нг/мл) фактора роста тромбоцитов (PDGF).

4. Фактор роста фибробластов (FGF1) и костный морфогенетический белок 7

(ВМР7) являются цитокинами, играющими решающую роль в процессе репаративного остеогенеза. Наибольшим остеогенным потенциалом обладают ауторегенерат, полученный по оригинальной методике, и взвесь аспирата костного мозга. Процедура трансплантации ауторегенерата является простым, эффективным и перспективным средством локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

5. Целесообразно применение компоновок монолатеральной комбинации с угловой опорой для лечения внутрисуставных переломов коленного сустава, а также дистальных околосуставных переломов бедренной кости у собак и кошек. Наиболее предпочтительный период блокирования области коленного сустава аппаратом наружной фиксации в нашем исследовании составлял от 2-х до 3-х недель независимо от возраста животного.

6. При сроке нахождения в аппаратной конструкции 4-е недели и более отмечается выраженная контрактура и хромота, при этом имеющие обратимый характер с полным восстановлением функции конечности в промежутке от двух до четырех недель без применения какой либо терапии. Последствий в виде контрактуры и хромоты в отдаленный период (более года) у оперированных животных не наблюдали.

7. Используемые радиусные компоненты (кольца и их производные), которые берут свое начало от колец, представленных в системе Илизарова обеспечивают функциональное многообразие аппаратных комбинаций. Наличие специальных зажимных устройств в системах, расширяет клинический диапазон применения аппаратных конструкций для чрескостного остеосинтеза. Использование поворотных механизмов в виде кронштейнов (карданов, шарниров) расширяет технологические возможности применения аппаратов наружной фиксации при необходимости пространственного управления аппаратными конструкциями как при операциях, так и в послеоперационном периоде.

8. Предлагаемое устройство и антисептическая композиция для профилактики гнойно-воспалительных процессов костных и мягкотканых структур показало свою эффективность для спице-стержневых аппаратов внешней фиксации во всех случаях его применения.

Практические предложения

Для эффективной локальной стимуляции репаративного остеогенеза при свежих переломах костей конечностей у мелких домашних животных рекомендуется использовать А-PRP–терапию в дозе 2 мл в зону перелома, а при наличии дефектов костной ткани использовать ауторегенерат полученный по оригинальной методике.

Для эффективной защиты оперируемой области у собак и кошек от силовых воздействий во время заживления перелома рекомендуется применение компонок монолатеральной комбинации с угловой опорой для лечения внутрисуставных переломов коленного сустава, а также дистальных околосуставных переломов бедренной кости, при этом наиболее предпочтительный период блокирования области коленного сустава аппаратом наружной фиксации составляет от двух до трех недель независимо от возраста животного.

Для профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов костных и мягкотканых структур с применением спице-стержневых аппаратов внешней фиксации рекомендуется использовать специальное устройство, обеспечивающее равномерное дозирование в течение всего срока курации антисептической композиции на основе рифампицина, дексаметазона, диоксидина, спирта этилового 95%-го и физиологического раствора.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В перспективе планируется изучение влияния аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы (А-PRP-терапия) и ауторегенерата при сложных переломах костей, а также разработка оптимальных вариантов компонок аппаратов для лечения при переломах длинных трубчатых костей конечностей, позвоночного столба, таза и нижней челюсти в зависимости от вида и возраста домашних животных.

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аболина, А. Е. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез при лечении переломов плеча, бедра, голени и их последствий / А. Е. Аболина, М. Л. Абрамов, В. П. Морозов // Метод Илизарова : достижения и перспективы : тезисы докладов международной конференции. – Курган, 1993. – С. 40–41.
2. Анкин, Л. Н. Принципы стабильного функционального остеосинтеза / Л. Н. Анкин, В. В. Левицкий. – Киев : Остеосинтез, 1991. – 140 с.
3. Анников, В. В. Анатомо-хирургические аспекты оптимизации репаративного остеогенеза трубчатых костей в условиях внешней фиксации аппаратами стержневого типа : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» ; 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Анников Вячеслав Васильевич ; Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова. – Москва, 2006. – 297 с.
4. Анников, В. В. Внешняя фиксация при переломах плеча у собак / В. В. Анников // Ветеринария Поволжья. – 2003. – № 3. – С. 41–42.
5. Багиров, А. Б. Перспективы развития чрескостного остеосинтеза / А. Б. Багиров // Метод Илизарова : достижения и перспективы : тезисы докладов международной конференции. – Курган, 1993. – С. 18–19.
6. Барабаш, А. А. Трансплантационная терапия замедленного костеобразования при дистракционном остеосинтезе (экспериментально-клиническое исследование) : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Барабаш Андрей Анатольевич ; Иркутский институт травматологии и ортопедии. – Саратов, 2005. – 181 с.
7. Барабаш, А. П. Биомеханические аспекты в схемах чрескостной фиксации при лечении диафизарных дефектов длинных костей / А. П. Барабаш, Ю. А. Барабаш // Вопросы травматологии и ортопедии : тезисы юбилейной научно-практической конференции. – Иркутск, 1996. – С. 33–34.

8. Бейдик, О. В. Остеосинтез стержневыми и спицевыми аппаратами внешней фиксации : монография / О. В. Бейдик, Г. П. Котельников, Н. В. Островский. – Самара : Перспектива, 2002. – 208 с. : ил. – ISBN 5-90031-80-2.
9. Белецкая, С. В. Лечение переломов нижней челюсти у собак аппаратом внешней фиксации / С. В. Белецкая, В. А. Молоканов, К. П. Кирсанов // Материалы одиннадцатого Московского Международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2003. – С. 141.
10. Бэц, Г. В. Применение стержневых аппаратов внеочаговой фиксации при лечении переломов костей голени / Г. В. Бэц // Политравма : тезисы докладов областной научно-практической конференции. – Харьков, 1986. – С. 140–142.
11. Валиев, Э. Ю. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез в лечении свежих диафизарных переломов костей голени / Э. Ю. Валиев // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии : сборник научных трудов. – Ташкент, 1998. – С. 21–27.
12. Ватников, Ю. А. Структурная и функциональная организация репаративного остеогенеза у животных (экспериментальные и клинические исследования) : специальность 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Ватников Юрий Анатольевич ; Московский государственный университет прикладной биотехнологии. – Москва, 2004. – 396 с.
13. Веремей, Э. И. Травматологическая помощь в собаководстве / Э. И. Веремей, В. М. Лакисов // Ветеринария. – 1992. – № 1. – С. 57–58.
14. Виденин, В. Н. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения у животных (профилактика и лечение) : учебное пособие. – Санкт-Петербург : Лань, 2000. – 160 с. – ISBN 5-8114-0235-X.
15. Виноградова, М. П. О репаративной регенерации костной ткани при диафизарных переломах костей / М. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1971. – №3. – С. 43.
16. Виноградова, Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. – Москва : Медицина, 1974. – 248 с.

17. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей / А. Н. Блаженко, И. А. Родин, О. Н. Понкина [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – № 15(3). – С. 32–38.
18. Влияние функциональной нагрузки на репаративную регенерацию при закрытых переломах костей голени / Л. Ю. Горбачева, В. А. Щуров, С. И. Швед [и др.] // Новые технологии в медицине : тезисы докладов научно-практической конференции : в 2 частях. – Курган, 2000. – Ч. 1. – С. 58.
19. Войтович, А. В. Компрессионный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости в эксперименте / А. В. Войтович, О. А. Зураев // Диагностика и лечение повреждений крупных суставов : сборник научных трудов. – Санкт-Петербург, 1991. – С. 75–78.
20. Волков, М. В. Восстановление формы и функции суставов и костей (аппаратами авторов) / М. В. Волков, О. В. Оганесян. – Москва : Медицина, 1986. – 256 с.
21. Гайдуков, В. М. Аппарат чрескостной фиксации / В. М. Гайдуков, В. С. Дедушкин // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 1996. – № 2. – С. 99–100.
22. Даас, А. Интрамедуллярный остеосинтез у мелких животных: специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Даас Аггар ; Ленинградский ветеринарный институт. – Ленинград, 1990. – 178 с. : ил.
23. Девятов, А. А. Чрескостный остеосинтез / А. А. Девятов. – Кишинев : Штиинца, 1990. – 315 с.
24. Дегтярев, В. Е. Чрескостный остеосинтез аппаратом Илизарова при лечении ложных суставов голени, осложненных остеомиелитом : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дегтярев Владимир Егорович ; Московский городской НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского. – Москва, 1976. – 156 с.
25. Денни, Х. Ортопедия собак и кошек / Х. Денни, С. Батервофф. – Москва : Аквариум, 2004. – 696 с. – ISBN: 978-5-98435-672-5.

26. Диагностика переломов и современные методы остеосинтеза длинных трубчатых костей конечности у мелких домашних животных / А. Г. Кощев, И. А. Родин, М. В. Богатырь [и др.] // Сборник статей по материалам 12-й *Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии*. – Москва, 2022. – С. 43–50.
27. Дубров, Я. Р. Васкуляризация костной мозоли при первичном заживании диафизарного перелома / Я. Р. Дубров, Г. А. Оноприенко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1971. – № 2. – С. 16–17.
28. Дубров, Я. Г. Местные циркуляторные расстройства и репаративная регенерация / Я. Г. Дубров, Г. А. Оноприенко, А. А. Штернберг // *Микроциркуляция и в патологии : труды Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) имени Владимирского*. – Москва, 1975. – Т. 6. – С. 170–174.
29. Дюрягина, О. В. Топографо-анатомическое обоснование внешней фиксации шейного отдела позвоночного столба и грудной конечности собаки : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Дюрягина Ольга Владимировна ; Воронежский государственный аграрный университет. – Воронеж, 2005. – 24 с. – Место защиты: Воронежский государственный аграрный университет.
30. Еманов, А. А. Лечение переломов костей предплечья методом чрескостного остеосинтеза у собак (экспериментально-клиническое исследование : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Еманов Андрей Александрович ; ФГУ «Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г. А. Илизарова. – Курган, 2008. – 183 с.)
31. Ерофеев, С. А. Чрескостный остеосинтез при переломах костей предплечья у собак / С. А. Ерофеев, Н. В. Петровская, А. А. Еманов // *Материалы Одиннадцатого Московского международного ветеринарного конгресса*. – Москва, 2003. – С. 152–153.

32. Ерофеев, С. А. Экспериментально-теоретическое обоснование современной технологии удлинения конечности : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ерофеев Сергей Александрович ; Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени Г. А. Илизарова. – Курган, 2003. – 46 с. – Место защиты: Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени Г. А. Илизарова.
33. Ерофеев, С. А. Технология лечения переломов костей голени у мелких животных методом чрескостного остеосинтеза / С. А. Ерофеев, Н. В. Петровская, Н. А. Кононович // Материалы Одиннадцатого Московского международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2003. – С. 153–155.
34. Заживление переломов костей : экспериментальные и клинические исследования / И. Р. Воронович, И. В. Ролевич, А. А. Губко, Н. С. Сердюченко. – Минск : Наука и техника, 1994. – 174 с.
35. Зайченко, И. Я. Эксперименты к построению управления развитием регенеративного процесса костной ткани и тканей вообще / И. Я. Зайченко. – Львов, 1985. – 351с.
36. Илизаров, Г. А. Зависимость интенсивности кровоснабжения конечности от подвижности костных отломков у больных с ложными суставами и переломами костей голени при лечении аппаратом Илизарова / Г. А. Илизаров, А. Г. Каплунов, В. А. Щуров // Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии : сборник научных трудов. – Челябинск, 1976. – Вып. 2. – С. 104–107.
37. Илизаров, Г. А. Напряжение растяжения, как фактор, возбуждающий и поддерживающий регенерацию и рост костной и мягких тканей / Г. А. Илизаров // Структура и биомеханика скелетной и сердечнососудистой системы позвоночника : тезисы докладов республиканской конференции. – Киев, 1984. – С. 38–40.
38. Илизаров, Г. А. О роли костного мозга в консолидации переломов / Г. А. Илизаров, С. И. Швед, Л. В. Мальцева // Травматология и ортопедия России. – 1994. – № 2. – С. 158–161.

39. Илизаров, Г. А. Остеогенные потенциалы костного мозга диафиза (экспериментальное исследование) / Г. А. Илизаров, А. А. Шрейнер, И. А. Имерлишвили // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты чрескостного остеосинтеза, разработ. в КНИИЭКОТ : тезисы докладов международной конференции. – Курган, 1986. – С. 26–28.
40. Инновационные методы оптимизации регенерации кости : мезенхимальные стволовые клетки (сообщение 2) (обзор литературы) / Н. А. Корж, П. М. Воронцов, И. В. Вишнякова, Е. М. Самойлова. – DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720181105-116> // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2018. – № 1. – С. 105–116. – ISSN 0030-5987.
41. Каплунов, О. А. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в травматологии и ортопедии / О. А. Каплунов. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 301 с. : ил., табл. – ISBN 5-9231-0168-8.
42. Карданов, А. А. Особенности техники остеосинтеза стержневым аппаратом Фурдюка при переломах бедренной кости / А. А. Карданов // Новые технологии в медицине : материалы научно-практической конференции. – Курган, 2000. – Ч. 1. – С. 120–121.
43. Карлов, А. В. Аппараты внешней фиксации «Универсал» в системе лечения больных с переломами длинных костей / А. В. Карлов // Тезисы докладов VI съезда травматологии и ортопедии России. – Нижний Новгород, 1997. – С. 402.
44. Киселев, И. Г. Клинико-экспериментальное обоснование способа лечения переломов плечевых костей у плотоядных с использованием ортопедического набора "VOSYS" : специальность 06.02.04 «Ветеринарная хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Киселев Игорь Георгиевич ; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет». – Троицк, 2020. – 21 с. – Место защиты: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет».
45. Киселев, И. Г. Применение комплектующих из системы Vosys – Optima при построении аппаратных компоновок монолатеральной комбинации с угловой опорой в случаях лечения внутрисуставных переломов коленного сустава и

дистальных околоуставных переломов бедренной кости у собак и кошек / И. Г. Киселев, А. А. Еманов, М. И. Родин // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2023. – Vol.15, N 6. – P. 82–84.

46. Киселев, И. Г. Сравнительная характеристика различных систем для обеспечения чрескостного остеосинтеза у мелких домашних животных в современной ветеринарной практике / И. Г. Киселев, М. И. Родин // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. 279–294.

47. Клинические аспекты использования гладких и цельно-нарезных стержней ветеринарного ортопедического набора «Vosis» у собак / И. Г. Киселев, Л. П. Вишневецкая, М. И. Родин, М. А. Белобороденко // *Материалы XVII Международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки»*. – North Charleston (USA), 2018. – Т. 1. – С. 3–8.

48. Концевая, С. Ю. Анализ репаративного остеогенеза отдельных видов костей опорно-двигательного аппарата собак в различных условиях фиксации : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Концевая Светлана Юрьевна ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина. – Москва, 2004. – 312 с.

49. Корж, А. А. Репаративная регенерация кости / А. А. Корж, А. М. Белоус, Е. Я. Панков. – Москва : Медицина, 1972. – 232 с.

50. Корж, А. А. Система внеочагового остеосинтеза стержневыми аппаратами / А. А. Корж, Б. А. Осыпив, О. К. Иванов // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1988. – №7. – С. 1–7.

51. Костеобразование после безударной кортикотомии (экспериментальное исследование) / В. И. Шевцов, С. А. Ерофеев, А. М. Чиркова [и др.] // *Новые технологии в медицине : тезисы научно-практической конференции с международным участием*. – Курган, 2000. – Ч. 2. – С. 124–125.

52. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии / М. В. Лекишвили, Е. Д. Склянчук, В. С. Акатов [и др.]. – DOI 10.18019/1028-4427-2015-4-61.67 // Гений ортопедии. – 2015. – № 4. – С. 61–67.
53. Критерии поведения композитной системы «кость-фиксатор» в условиях накостного остеосинтеза / М. В. Коляденков, И. Н. Пиксин, И. Ю. Ипполитов, С. Н. Фомин // Новые имплантаты и технологии в травматологии и ортопедии : материалы Конгресса травматологов-ортопедов России с международным участием. – Ярославль, 1999. – С. 184–185.
54. Крупко, И. Л. Биология и механика в лечении переломов костей / И. Л. Крупко // Тезисы докладов к итоговой научной сессии институтов травматологии РСФСР. – Ленинград, 1968. – С. 40–41.
55. Крупко, И. Л. Законы репаративной регенерации костной ткани и возможности управления ходом сращения переломов / И. Л. Крупко // Материалы 2-го съезда травматологов-ортопедов СССР. – Москва, 1969. – С. 74–76.
56. Лаврищева, Г. И. Итоги разработки теоретических вопросов репаративной регенерации опорных органов / Г. И. Лаврищева // Вестник травматологии и ортопедии. – 1996. – № 3. – С. 58–61.
57. Лаврищева, Г. И. Морфологические и клинические аспекты регенерации опорных тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. – Москва : Медицина, 1996. – 234 с. : ил. – ISBN 5-225-02260-X.
58. Лаврищева, Г. И. О первичном сращении костей при диафизарных переломах в различных условиях внутрикостной циркуляции / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1985. – № 9. – С. 1–4.
59. Лаврищева, Г. И. Регенерация и кровоснабжение кости / Г. И. Лаврищева, С. В. Карпов, И. С. Бачу. – Кишинев : Штиинца, 1981. – 167 с. : ил.
60. Марунчин, А. А. Практика применения металлических пластинок при диафизарных переломах костей / А. А. Марунчин // Первая городская конференция по проблемам мелких домашних животных. – Киев, 1998. – С. 53–55.

61. Матвеев, В. А. Новый вариант интрамедуллярного остеосинтеза металлическим штифтом при переломах бедренной кости / В. А. Матвеев, Л. К. Сироткин // Хирургические болезни сельскохозяйственных животных : сборник научных трудов. – Ленинград, 1989. – С. 149–154.
62. Мельников, Н. М. Моделирование и лечение переломов таза собак аппаратом внешней фиксации : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Мельников Николай Михайлович ; Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени Г. А. Илизарова. – Санкт-Петербург, 1999. – 128 с.
63. Металлоостеосинтез и глубокая раневая инфекция / Е. Н. Махсон, З. И. Уразгильдеев, З. Я. Миквабия [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1985. – №7. – С. 10–13.
64. Михайлова, Л. Н. Репаративная регенерация костной и хрящевой ткани в условиях воздействия различных биомеханических факторов (экспериментальное и электронно-микроскопическое исследование) : специальность 03.00.11 «Эмбриология, гистология и цитология»: автореферат на соискание ученой степени доктора биологических наук / Михайлова Лидия Николаевна ; Институт эволюции, морфологии и экологии животных имени А. Н. Северцова. – Москва, 1988. – 29 с. – Место защиты: Институт эволюции, морфологии и экологии животных имени А. Н. Северцова.
65. О лечении животных с открытыми механическими повреждениями / А. И. Околелова, И. А. Родин, Б. В. Гаврилов [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 77. – С. 179–183.
66. Осипенко, А. В. Лимфоцитарно-макрофагальная регуляция регенерации костной ткани / А. В. Осипенко, В. В. Базарный, Э. Б. Макарова // Реактивность организма и регенерация тканей при компрессионно-дистракционном остеосинтезе : сборник научных трудов. – Курган, 1991. – С. 4–11.

67. Основы чрескостного остеосинтеза / под редакцией Л. Н. Соломина. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : БИНОМ, 2014. – Т. 1. – 328 с. : ил. – ISBN 978-5-9518-0622-2.
68. Патент РФ № 149175 Российская Федерация, МПК 6 А 61 В 17/56. Ветеринарный ортопедический набор VOSIS: № 2014145976/93; заявл. 21.07.2014; опубл. 20.12.2014, Бюл. № 35/ Киселев И. Г.; патентообладатель Киселев И. Г.- 3 с.
69. Патент РФ № 149177 Российская Федерация, МПК 6 А 61 В 17/56. Способ остеосинтеза диафизарных переломов бедренной кости у крупных собак: № 2014145980/93; заявл. 21.07.2014; опубл. 20.12.2014, Бюл. № 35 / Киселев И. Г.; патентообладатель Киселев И. Г. – 3 с.
70. Патент РФ № 149178 Российская Федерация, МПК 6 А 61 В 17/56. Устройство для чрескостного остеосинтеза у собак и кошек: № 2014145982/93; заявл. 21.07.2014; опубл. 20.12.2014, Бюл. № 35 / Киселев И. Г.; патентообладатель Киселев И. Г. - 3 с.
71. Патент РФ № 149180 Российская Федерация, МПК 6 А 61 В 17/56. Устройство внешней фиксации для лечения переломов костей у животных: № 2014145984/93; заявл. 21.07.2014; опубл. 20.12.2014, Бюл. № 35 / Киселев И. Г.; патентообладатель Киселев И. Г. - 3 с.
72. Патент РФ № 2706604 Российская Федерация, МПК А 61 В 6/03; А 61 В 5/107; А 61 К 49/06. Способ определения глубины и направления раневых ходов и объёма раны : № 2019104215 : заявл. 14.02.2019 : опубл. 19.11. 2019, Бюл. № 32 / Околелова А. И., Родин И. А., Шихина С. Н. [и др.] ; патентообладатель Кубанский государственный аграрный университет. – 3 с.
73. Патент РФ № 2770402 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/496. Композиция для послеоперационной профилактики гнойных осложнений костных и мягкотканых структур при использовании спицестержневых аппаратов наружной фиксации, устройство для санации послеоперационной раны: № 2021106842; заявл. 15.03.2021; опубл. 15.04.2022, Бюл. № 11 / Киселев И. Г; патентообладатель Киселев И. Г. – 3 с.

74. Патент РФ № 2783642 Российская Федерация, МПК G 09 В 23/28 ; А 61 В 17/56. Способ стимуляции репаративного остеогенеза в эксперименте : № 2022114148 : заявл. 25.05.2022 : опубл. 15.11.2022, Бюл. 22 / Афаунов А. А., Муханов М. Л., Блаженко А. Н. [и др.] ; патентообладатель ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ.– 3 с.
75. Переслыцких, П. Ф. Формирование костной ткани и консолидация отломков в зависимости от механизма повреждения и остеосинтеза костей (экспериментальное исследование) / П. Ф. Переслыцких // Травматологические и ортопедические заболевания на БАМе и в лесопромышленных районах Сибири. – Ленинград, 1984. – С. 97–104.
76. Перспективы локального применения антирезорбтивных препаратов при повреждениях и заболеваниях костей скелета (обзор литературы) / С. С. Родионова, М. В. Лекишвили, Е. Д. Склянчук [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова. – 2014. – № 4. – С. 83–89. – ISSN 0869-8678.
77. Петровская, Н. В. Утолщение трубчатых костей по Илизарову (экспериментальное исследование) : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петровская Наталья Вилловна : Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии . – Новосибирск, 1985. – 26 с. – Место защиты: Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии.
78. Пихква, Л. А. Использование методики внешней фиксации в ветеринарной костной хирургии разными типами фиксаторов на спицах Киршнера / Л. А. Пихква, Н. А. Гавриленко, О. К. Суховольский // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. – 2013. – №3. – С. 89–91. – ISSN (2072 ISSN (2072-6023).
79. Поиск оптимального варианта полифункциональной внешней фиксации при лечении осложненных переломов длинных костей / А. А. Афаунов, А. И. Афаунов, А. Б. Богданов, Н. Фарах // Анналы травматологии и ортопедии. – 1994. – №2. – С. 44–47.

80. Пуритис, Ю. П. Микроподвижность отломков большеберцовой кости человека в процессе сращения / Ю. П. Пуритис, Х. А. Янсон // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1974. – № 8. – С. 43–48.
81. Рентгеноморфологические параллели остеорегенеративного процесса при использовании препарата на основе этидронатов лантаноидов / И. Ф. Ахтямов, Е. А. Житлова, Д. Э. Цыплаков [и др.] // Политравма. – 2017. – №4. – С. 16–22. – ISSN 1819-1495.
82. Садыков, Р. И. Локальные факторы стимуляции репаративного остеогенез (обзор литературы) / Р. И. Садыков, И. Ф. Ахтямов. – DOI: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.23-30 // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2020. – №3. – С. 23–30.
83. Самошкин, И. Б. Репаративная регенерация костной ткани у собак / И. Б. Самошкин // Ветеринария. – 1996. – № 11. – С. 49–52.
84. Самошкин, И. Б. Чрескостный остеосинтез длинных трубчатых костей у собак аппаратами экстеральной фиксации / И. Б. Самошкин // Материалы Десятого Московского международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2002. – С. 84–86.
85. Сахно, Н. В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных : специальность 06.02.04 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Сахно Николай Владимирович ; Орловский государственный аграрный университет. – Москва, 2012. – 308 с.
86. Слесаренко, Н. А. Биомеханика чрескостной фиксации различными экстеральными аппаратами повреждений костного биокомпозита у собак / Н. А. Слесаренко И. И. Самошкин, И. В. Матвейчук // Материалы Одиннадцатого Московского международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2003. – С. 176–177.
87. Соломин, Л. Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г. А. Илизарова : монография / Л. Н. Соломин. – Санкт-Петербург : Морсар АВ, 2005. – 544 с.

88. Степанов, М. А. Лечение дистальных внутрисуставных переломов плечевой кости у собак методом чрескостного остеосинтеза / М. А. Степанов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : материалы VI Сибирской ветеринарной конференции. – Новосибирск 2006. – С. 37–38.
89. Стецула, В. И. Чрескостный остеосинтез в травматологии / В. И. Стецула, А. А. Девятов. – Киев : Здоров'я, 1987. – 200 с.
90. Стимуляция остеорегенерации с помощью PRP-терапии / И. А. Родин, И. Г. Киселев, Л. П. Вишневецкая [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – Оренбург, 2018. – № 3 (71). – С. 178–182.
91. Талашова, И. А. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса при имплантации биокомпозиционных материалов в костные дефекты / И. А. Талашова, Н. А. Осипова, Н. А. Кононович // Гений ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 68.
92. Тимофеев, С. В. Анатомо-топографическое обоснование проведения спиц при постановке аппарата Илизарова кошке // Материалы XII Московского Международного ветеринарного конгресса. – Москва, 2004. – С. 126–128.
93. Ткачева, А. В. Комплексный подход к моделированию систем внешней фиксации при лечении переломов опорно-двигательного аппарата методом остеосинтеза / А. В. Ткачева, Т. В. Сафонова, О. В. Бейдик // Технологии живых систем. – Москва, 2006. – Т. 3, № 4. – С. 24–28. – ISSN 2070-0997.
94. Ткаченко, С. С. Аппараты чрескостной внешней фиксации на основе стержней для лечения переломов костей / С. С. Ткаченко, В. М. Гайдуков // Политравма : тезисы докладов областной научно-практической конференции. – Харьков, 1986. – С. 126.
95. Трошкин, Ю. В. Хирургическое лечение пациентов с диафизарными переломами костей голени стержневыми аппаратами внешней фиксации : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Трошкин Юрий Вадимович ; Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Саратов, 2005. – 158 с.

96. Фурдюк, В. В. Чрескостный остеосинтез длинных трубчатых костей стержневыми аппаратами / В. В. Фурдюк, И. П. Кожин, А. А. Титов // Современные аспекты чрескостного остеосинтеза по Илизарову : материалы научной конференции. – Казань, 1991. – С. 71–72.
97. Хубирьянц, В. В. Краткий обзор использования внешних скелетных фиксаторов (ВСФ) в практике ветеринарной ортопедии / В. В. Хубирьянц // Ветеринарная клиника. – 2003. – № 1. – С. 12–17.
98. Шастов, А. Л. Проблема замещения посттравматических дефектов длинных костей в отечественной травматолого – ортопедической практике (обзор литературы). – DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-252-257 / А. Л. Шастов, Н. А. Кононович, Е. Н. Горбач // Гений ортопедии. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 252–257.
99. Шевцов, В. И. Аппарат Илизарова. Биомеханика / В. И. Шевцов, В. А. Немков, Л. В. Скляр. – Курган : Периодика, 1993. – 165 с.
100. Шевцов, В. И. Топографо-анатомическое обоснование применения наружных фиксаторов стержневого типа для фиксации поясничного отдела позвоночника / В. И. Шевцов, И. А., Меньшикова, К. П. Кирсанов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1998. – № 1. – С. 35–37.
101. Шрейнер, А. А. Внедрение чрескостного остеосинтеза в ветеринарную медицину / А. А. Шрейнер, Н. В. Петровская, С. А. Ерофеев // Гений ортопедии. – 1998. – № 4. – С. 72–75.
102. Ягников, С. А. Использование внеочагового остеосинтеза и компрессионно-дистракционного метода Илизарова при лечении злокачественных опухолей костей у собак : специальность 14.00.14 «Онкология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Ягников Сергей Александрович ; Онкологический Научный центр Н. Н. Блохина – РАМН. – Москва, 1998. – 26 с. – Место защиты: Онкологический Научный центр Н. Н. Блохина – РАМН.
103. Ягников, С. А. Опыт применения аппарата Г. А. Илизарова в лечении мелких домашних животных / С. А. Ягников, К. А. Хрущев, В. Н. Митин // Актуальные

проблемы ветеринарии : материалы международной конференции. – Барнаул, 1995. – С. 179.

104. Янсон, И. А. Некоторые вопросы биомеханики внешней фиксации / И. А. Янсон, Х. А. Янсон // Аппараты и методы внешней фиксации в травматологии и ортопедии. – Рига, 1985. – Т. 3. – С. 78–80.

105. Гуров, Л. Особливості інтрамедулярного остеосинтезу при переломах кінцівок у собак і котів / Л. Гуров, В. Сухонос // Ветеринарна медицина України. – 2000. – № 8. – С. 42–43.

106. A biomechanical analysis of the Ilizarov external fixator / B. Fleming, D. Paley, T. Kristiansen, M. Pope // Clin. Orthop. – 1989. – Vol. 241. – P. 95–105.

107. A conceptually new type of bio-hybrid scaffold for bone regeneration / A. Tampieri, E. Landi, F. Valentini [et al.]. – DOI 10.1088/0957-4484/22/1/015104 // Nanotechnology. – 2011. – Vol. 22 (1). – P. 015104.

108. A model for acute, chronic and delayed graded compression of the dog cauda equina. Presentation of the gross, microscopic and vascular anatomy of the dog cauda equina and accuracy in pressure transmission model / S. Konno, S. Yabuki, K. Sato [et al.] // Spine. – 1995. – Vol. 20, N 24. – P. 2758–2764.

109. A multi-center, randomized, clinical study to compare the effect and safety of autologous cultured osteoblast (Ossron) injection to treat fractures / S. J. Kim, Y. W. Shin, K. H. Yang [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2474-10-20 // BMC Musculoskelet Disord. – 2009. – Vol. 10. – P. 20.

110. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow / G. D'Ippolito, P. C. Schiller, C. Ricordi [et al.]. – DOI 10.1359/jbmr.1999.14.7.1115 // J Bone Miner Res. – 1999. – Vol. 14 (7). – P. 1111–1122.

111. Akkouch, A. A novel collagen/hydroxyapatite/poly(lactide-co-ε-caprolactone) biodegradable and bioactive 3D porous scaffold for bone regeneration / A. Akkouch, Z. Zhang, M. Rouabhia. – DOI 10.1002/jbm.a.33033 // J Biomed Mater Res A. – 2011. – Vol. 96A. – P. 693–704.

112. Amtmann, E. The Distribution of Breaking Strength in the Human Femur / E. Amtmann // J. Biomech. – 1968. – Vol. 1, N 4. – P. 271–277.

113. An experimental study: reamed versus unreamed nailing / I. L. H. Reichert, I. D. McCarthy, E. R. C. Draper, S. P. F. Hughes // 6 th Meeting Intern. Soc. Fracture Repair., Sept. 23-26 1998. – Strasbourg (France) : Abstract Book, 1998. – P. 67.
114. Argintar, E. Bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery / E. Argintar, S. Edwards, J. Delahay. – DOI 10.1016/j.injury.2010.11.016 // Injury. – 2011. – N 42(8). – P. 730–734.
115. Arnold, W. Zur Anwendung des Fixateur externe / W. Arnold, U. Geissler // Beitr. Orthop. Traumatol. – 1986. – Bd. 33, N 6. – S. 277–285.
116. Aro, H. T. Mechanical characteristics of an upper extremity external fixator / H. T. Aro, T. J. Hein, E. Y. Chao // Clin Orthop Relat Res. – 1990. – Vol. 253. – P. 240–250.
117. Aronson, J. Limb-lengthening, skeletal reconstruction, and bone transport with the Ilizarov method / J. Aronson. – DOI 10.2106/00004623-199708000-00019 // J Bone Joint Surg Am. – 1997. – Vol. 79 (8). – P. 1243–1258.
118. Aronson, T. The biology of distraction osteogenesis / T. Aronson // The 2nd Annual Internayional Conference on the Ilizarov Techniques for Management of Difficult Skeletal Problems (New York, December 3 1988). – New York, 1988. –P. 158–159.
119. Axhausen, W. Die Behandlung der verzögerten und der ausgebliebenen Knochenbruchheilung mit der freien Knochenüberpflanzung / W. Axhausen // Langenbecks Arch. Chir. – 1969. – Bd. 325. Kongressbericht. – S. 825–834.
120. Babis, G. C. Bone scaffolds : the role of mechanical stability and instrumentation / G. C. Babis, P. N. Soucacos. – DOI 10.1016/j.injury.2005.10.009 // Injury. – 2005. – Bd. 36, (Suppl) 4. – S. 38–44.
121. Bates, P. Bone injury, healing and grafting / P. Bates, M. Ramachandran. – DOI 10.1201/9781315117294-14 // Basic Orthopaedic Sciences. The Stanmore Guide. – Москва ; London : Hodder Arnold, 2007. – P. 123–134.
122. Bauer, T. W. Bone graft materials. An overview of the basic science / T. W. Bauer, G. F. Muschler // Clin Orthop Relat Res. – 2000. – Vol. 371. – P. 10–27.
123. Bedacht, R. Plattenosteosynthese bei posttraumatischer Pseudoarthrose / R. Bedacht // Zenter. - Bl. Chir. – 1976. – Bd. 101, N 19. – S. 1190–1197.

124. Bekier, A. The definition of pseudoarthrosis in radiology and nuclear and nuclear medicine / A. Bekier // Pseudoarthroses and their treatment: 8. International symposium on topical problems in orthopedic surgery. – Stuttgart, 1979. – P. 6–8.
125. Berentley, G. Behandlung der Pseudoarthrose mit stabiler Osteosynthese / G. Berentley, J. Szloboda // Acta Chir. Acad. Sei. Hung. – 1971. – Vol. 12, N 1. – P. 31–41.
126. Biomechanical consequences of callus development in Hoffman, Wargner, Orthofix and Ilizarov external fixators / J. A. Juan, J. Prat, P. Vera [et al.]. – DOI 10.1016/0021-9290(92)90035-y // J. Biomech. – 1992. – N 25(9). – P. 925–1006.
127. Blokhuis, T. J. Formulations and delivery vehicles for bone morphogenetic proteins : latest advances and future directions / T. J. Blokhuis // Injury. – 2009. – Bd. 40, (Suppl 3). – S. 8–11.
128. Bohler, L. Die Verhütung der Pseudoarthrosen / L. Bohler // Hefte Unfallheilk. – 1968. – N 94. – S. 77–82.
129. Bone morphogenetic proteins and tissue engineering : future directions / G. M. Calori, D. Donati, C. Di Bella, L. Tagliabue. – DOI 10.1016/S0020-1383(09)70015-4 // Injury. – 2009. – Bd. 40, (Suppl 3). – S. 67–76.
130. Bonneville, P. Internet de la fixation externe dans les fractures du quart proximal du tibia / P. Bonneville, E. Fouque, P. Cariven // Rev. Chir. Orthop. – 1997. – Vol. 83, N 7. – P. 602–612.
131. Boyed, H. B. Delayed union and nonunion of fractures / H. B. Boyed. – DOI 10.1016/B978-0-323-07243-4.00059-1 // Campbell's operative orthopedics. – 4. ed. – Saint Louis, 1963. – Vol. 1. – P. 619–706.
132. Braceesi, C. The method of finite elements in evaluation of the mechanical behaviour of the Ilizarov apparatus / C. Braceesi // Arch. Putti Chir. Organi Nov. – 1989. – Vol. 37(1). – P. 97–105.
133. Bridging the gap: bone marrow aspiration concentrate reduces autologous bone grafting in osseous defects. – DOI 10.1002/jor.21230 / M. Jäger, M. Herten, U. Fochtmann [et al.] // J Orthop Res. – 2011. – Vol. 29(2). – P. 173–180.

134. Brooker, A. F. External fixation / A. F. Brooker, C. C. Edwards. – Baltimore, 1979. – 478 p.
135. Burn, C. Bone transplantation for the treatment of pseudoarthrosis / C. Burn, D. Walter // Pseudoarthroses and their treatment : 8 International symposium on topical problems in orthopedic surgery. – Stuttgart, 1979. – P. 9–16.
136. Calcei, J. G. Orthobiologics for bone healing Clin / J. G. Calcei, S. A. Rodeo. – DOI 10.1016/j.csm.2018.08.005 // Sports Med. – 2019. – N 38. – P. 79–95.
137. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells and gene therapy / A. I. Caplan. – DOI 10.1097/00003086-200010001-00010 // Clin Orthop Relat Res. – 2000. – Bd. 379, (Suppl). – S. 67–70.
138. Cellular strategies for enhancement of fracture repair / T. E. Patterson, K. Kumagai, L. Griffith, G. F. Muschler. – DOI 10.2106/JBJS.G.01572 // J Bone Joint Surg Am. – 2008. – Vol. 90, (Suppl 1). – P. 111–119.
139. Charopoulos, I. The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update / I. Charopoulos, S. Orme, P. V. Giannoudis. – DOI 10.1517/14740338.2010.516249 // Expert Opin Drug Saf. – 2011. – N 10. – P. 205–217.
140. Chen, Y. Orthopaedic application of gene therapy / Y. Chen. – DOI 10.1007/s007760100072 // J Orthop Sci. – 2001. – Vol. 6. – P. 199–207.
141. Chen, Y. Wnt pathway, an essential role in bone regeneration / Y. Chen, B. A. Alman. – DOI 10.1002/jcb.22020 // J Cell Biochem. – 2009. – Vol. 106 (3). – P. 353–362.
142. Cho, T. J. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing / T. J. Cho, L. C. Gerstenfeld, T. A. Einhorn. – DOI 10.1359/jbmr.2002.17.3.513 // J Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 513–520.
143. Claes, L. The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing / L. Claes, K. Eckert-Hübner, P. Augat. – DOI 10.1016/S0736-0266(02)00044-X // J Orthop Res. – 2002. – N 20 (5). – P. 1099–1105.

144. Clinical application of human mesenchymal stromal cells for bone tissue engineering / A. Chatterjea, G. Meijer, C. van Blitterswijk, J. de Boer. – DOI 10.4061/2010/215625 // *Stem Cells Int.* – 2010. – N 11. – P. 215625.
145. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation / K. Tarte, J. Gaillard, J. J. Lataillade [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2009-05-219907 // *Blood.* – 2010. – Vol. 115 (8). – P. 1549–1553.
146. Combination of bone tissue engineering and BMP-2 gene transfection promotes bone healing in osteoporotic rats / Y. Tang, W. Tang, Y. Lin [et al.]. – DOI 10.1016/j.cellbi.2008.06.005 // *Cell Biol Int.* – 2008. – Vol. 32 (9). – P. 1150–1157.
147. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone graft in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes / E. Ahlmann, M. Patzakis, N. Roidis [et al.]. – DOI 10.1302/0301-620X.84B5.12571 // *J Bone Joint Surg Am.* – 2002. – Vol. 84 (5). – P. 716–720.
148. Comparison of mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue for bone regeneration in a critical size defect of the sheep tibia and the influence of platelet-rich plasma / P. Niemeyer, K. Fechner, S. Milz [et al.]. – DOI 10.1016/j.biomaterials.2010.01.085 // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31 (13). – P. 3572–3529.
149. Composite glycidyl methacrylated dextran (Dex-GMA)/gelatin nanoparticles for localized protein delivery / F. M. Chen, Z. W. Ma, G. Y. Dong, Z. F. Wu. – DOI 10.1038/aps.2009.15 // *Acta Pharmacol Sin.* – 2009. – Vol. 30 (4). – P. 485–493.
150. Conditions affecting cell seeding onto three-dimensional scaffolds for cellular-based biodegradable implants / C. Weinand, J. W. Xu, G. M. Peretti [et al.]. – DOI 10.1002/jbm.b.31376 // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2009. – Vol. 91 (1). – P. 80–87.
151. Currey, J. The Adaption of Bones to Stress / J. Currey // *J. Theor. Biol.* – 1968. – Vol. 20, N 1. – P. 91–106.
152. Denny, H. R. A Guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery / H. R. Denny, S. J. Butterworth. – Wiley-Blackwell, 2000. – 634 p.

153. Dezza, O. L'uso integrato dei fissatori esterni in ortopedia e traumatologia / O. Dezza, W. Cepparulo // *Min. Ort. e Traum.* – 1989. – Vol. 40, N 9. – P. 515–520.
154. Dimitriou, R. Current concepts of molecular aspects of bone healing / R. Dimitriou, E. Tsiridis, P. V. Giannoudis. – DOI 10.1016/j.injury.2005.07.019 // *Injury.* – 2005. – Vol. 36 (12). – P. 1392-1404.
155. Dixon, B. C. What is your diagnosis? Lateral condylar fracture of the tibial plateau, comminuted supracondylar and lateral condylar femoral fractures, fractured pubic bone, and craniodorsal coxofemoral luxation / B. C. Dixon // *J. Am. Vet Med Assoc.* – 1996. – Vol. 208, N 2. – P. 199–200.
156. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? / C. Ferguson, E. Alpern, T. Miclau, J. A. Helms. – DOI 10.1016/S0925-4773(99)00142-2 // *Mech Dev.* – 1999. – Vol. 87. – P. 57–66.
157. Dorn, A. S. Four cases of traumatic intestinal injuries in dogs / A. S. Dorn, T. J. Hufford, N. V. Anderson // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 1975. – Vol. 11. – P. 786–792.
158. Douglas, I. H. Modified De Vita pinning technique for the management of canine hip luxation: preliminary findings / I. H. Douglas. – DOI 10.1111/j.1751-0813.2000.tb11896.x // *Aust. Vet. J.* – 2000. – Vol. 78, N 8. – P. 538–542.
159. Durr, W. Pseudoarthrosen nach Osteosynthese / W. Durr // *Hefteunfallheilk.* – 1968. – N 94. – S. 69–70.
160. Effect of age and sampling site on the chondro-osteogenic potential of rabbit marrow-derived mesenchymal progenitor cells / B. A. Huibregtse, B. Johnstone, V. M. Goldberg, A. I. Caplan. – DOI 10.1002/jor.1100180104 // *J Orthop Res.* – 2000. – Vol. 18 (1). – P. 18–24.
161. Efficacy of minimally invasive techniques for enhancement of fracture healing: evidence today / I. Pounto, T. Georgouli, G. Kontakis, P. V. Giannoudis. – DOI 10.1007/s00264-009-0892-0 // *Int Orthop.* – 2010. – Vol. 34 (1). – P. 3–12.
162. Einhorn, T. A. The cell and molecular biology of fracture healing / T. A. Einhorn. – DOI 10.1097/00003086-199810001-00003 // *Clin Orthop Relat Res.* – 1998. – Bd. 355, (Suppl). – S. 7–21.

163. Elkins, A. D. Distraction osteogenesis in dog using the Ilizarov external ring fixator / A. D. Elkins, M. Morandi, M. Zembo. – DOI 10.1007/s00264-002-0391-z // J. Am. Anim. Hosp. Ass. – 1993. – N 29. – P. 419.
164. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis, N. Burlet, C. Cooper [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-008-0560-z // Osteoporos Int. – 2008. – Vol. 19 (4). – P. 399–428.
165. Ex vivo enrichment of mesenchymal cell progenitors by fibroblast growth factor 2 / G. Bianchi, A. Banfi, M. Mastrogiacomo [et al.]. – DOI 10.1016/S0014-4827(03)00138-1 // Exp Cell Res. – 2003. – Vol. 287 (1). – P. 98–105.
166. Femoral head osteonecrosis: Why choose free vascularized fibula grafting / A. V. Korompilias, A. E. Beris, M. G. Lykissas [et al.]. – DOI 10.1002/micr.20837 // Microsurgery. – 2011. – Vol. 31 (3). – P. 223–228.
167. Feraboli, F. Intramedullary and external fixation in the treatment of metaphyseal and diaphyseal femoral fractures / F. Feraboli, R. Manenti. – DOI 10.1097/00005131-200502000-00012 // Min. Orthop. – 1993. – Vol. 44, N 9. – P. 485–495.
168. Ferretti, A. The application of the Ilizarov Technique to veterinary medicine / A. Ferretti // Operative Principles of Ilizarov. – Baltimor, 1991. – P. 563.
169. Finkemeier, C. G. Bone-grafting and bone-graft substitutes / C. G. Finkemeier. – DOI 10.2106/00004623-200203000-00020 // J Bone Joint Surg Am. – 2002. – Vol. 84 (3). – P. 454–464.
170. Fixateur externe beim komplizierten Unterschenkelschaftbruech / A. David, A. Pommer, G. Muhr, H. Buelhoff // Chirurg. – 1992. – Bd. 63, N 11. – S. 950–957.
171. Fracture healing and locking screw failure after undreamed nailing of tibial diaphyseal fractures / M. Greitbauer, T. Heinz, C. Gaebler, V. Vecsei // 6 th Meeting Intern. Soc. Fracture Repair., Sept. 23-26 1998. – Strasbourg (France) : Abstract Book, 1998. – P. 69.
172. Gasser, B. Personal communication / B. Gasser // M. E. Muller for Biomechanic.1. – Bern (Switzerland), 1989. – P. 158.

173. Giannoudis, P. V. Bone substitutes: an update / P. V. Giannoudis, H. Dinopoulos, E. Tsiridis. – DOI 10.1016/j.injury.2005.07.029 // *Injury*. – 2005. – Bd. 36, (Suppl 3). – S. 20–27.
174. Giannoudis, P. V. Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine / P. V. Giannoudis, T. A. Einhorn. – DOI 10.1016/S0020-1383(09)00642-1 // *Injury*. – 2009. – Bd. 40, (Suppl 3). – S.1–3.
175. Giannoudis, P. V. Fracture healing: the diamond concept / P. V. Giannoudis, T. A. Einhorn, D. Marsh. – DOI 10.1016/S0020-1383(08)70003-2 // *Injury*. – 2007. – Bd. 38, (Suppl 4). – S. 3–6.
176. Giannoudis, P. V. Surgical techniques: how I do it? The reamer/irrigator/aspirator (RIA) system / P. V. Giannoudis, C. Tzioupis, J. Green. – DOI 10.1016/j.injury.2009.07.070 // *Injury*. – 2009. – Bd. 40 (11). – S. 1231-1236.
177. Green, S. A. Chronic osteomyelitis in pin tracks / S. A. Green, M. J. Ripley // *J. Bone Joint Surg.* – 1984. – Vol. 66 A, N 7. – P. 1092–1098.
178. Green, S. A. Ilizarov external fixation. Technical and anatomic considerations / S. A. Green // *Bull. Hosp. Jt. Dis. Ortop. Inst.* – 1988. – Vol. 48(1). – P. 28–35.
179. Greifensteiner, H. Eine neue Methode zur Behandlung von noch eiterig Pseudarthrosen und Schlottergelenken / H. Greifensteiner // *Z. Orthop.* – 1947. – Bd 77, N 2. – S. 144–153.
180. Growth factors: beyond bone morphogenetic proteins / A. Nauth, P. V. Giannoudis, T. A. Einhorn [et al.]. – DOI 10.1097/BOT.0b013e3181ec4833 // *J Orthop Trauma*. – 2010. – Vol. 24 (9). – P. 543–546.
181. Growth hormone: does it have a therapeutic role in fracture healing? / G. T. Tran, J. Pagkalos, E. Tsiridis [et al.]. – DOI 10.1517/13543780902893069 // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2009. – Vol. 18 (7). – P. 887–911.
182. Heppenstall, H. B. Synovial pseudoarthrosis: a clinical roentgenographic - scintigraphic and pathologic study / H. B. Heppenstall, C. T. Brighton // *J. Trauma*. – 1987. – Vol. 27, N 5. – P. 463–470.

183. Hinged Ilizarov external fixation for correction of antebrachial deformities / D. J. Marcellin-Little, A. Ferretti, S. C. Roe, D. J. DeYoung. – DOI 10.1111/j.1532-950x.1998.tb00122.x // *Vet. Surg.* – 1998. – N 27. – P. 231–245.
184. Hoffmann, R. Le dilemme des fractures compliquees. Une solution: l'osteota-xis / R. Hoffmann // *Helv. chir. Acta.* – 1953. – Vol. 20, N 5. – P. 487–493.
185. Hulse, D. A. Management of the orthopedic patient / D. A. Hulse, A. L. Johnson // *Small Anim. Surg.* – St. Louis: Mosby-Yearbook Inc., 1997. – P. 730–733.
186. Ilizarov, G. A. Transosseous osteosynthesis. Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue / G. A. Ilizarov. – Springer-Verlag, 1992. – 800 p.
187. Im, G. I. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? / G. I. Im, Y. W. Shin, K. B. Lee. – DOI 10.1016/j.joca.2005.05.005 // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2005. – Vol. 13(10). – P. 845–853.
188. Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial / M. D. Schofer, J. E. Block, J. Aigner, A. Schmelz. – DOI 10.1186/1471-2474-11-229 // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2010. – Vol. 11. – P. 229.
189. Initial vascularization and tissue differentiation are influenced by fixation stability / J. Lienau, H. Schell, G. N. Duda [et al.]. – DOI 10.1016/j.orthres.2004.09.006 // *J Orthop Res.* – 2005. – Vol. 23 (3). – P. 639–645.
190. Injectable nanocrystalline hydroxyapatite paste for bone substitution: in vivo analysis of biocompatibility and vascularization / M. W. Laschke, K. Witt, T. Pohlemann, M. D. Menger // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2007. – Vol. 82 (2). – P. 494–505.
191. Instability prolongs the chondral phase during bone healing in sheep / D. R. Epari, H. Schell, H. J. Bail, G. N. Duda. – DOI 10.1016/j.bone.2005.10.023 // *Bone.* – 2006. – Vol. 38 (6). – P. 864–870.
192. Is an impacted morselized graft in a cage an alternative for reconstructing segmental diaphyseal defects? / P. H. Bullens, H. W. Bart Schreuder, M. C. de Waal

Malefijt [et al.]. – DOI 10.1007/s11999-008-0686-5 // Clin Orthop Relat Res. – 2009. – Vol. 467 (3). – P. 783–791.

193. Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells / E. A. Jones, S. E. Kinsey, A. English [et al.]. – DOI 10.1002/art.10696 // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46 (12). – P. 3349–3360.

194. Jagodzinski, M. Effect of mechanical stability on fracture healing--an update / M. Jagodzinski, C. Krettek. – DOI 10.1016/j.injury.2007.02.005 // Injury. – 2007. – Vol. 38, (Suppl1). – S. 3–10.

195. Jasques, E. Ilizarov method in traumatology in open and closed limb fractures / E. Jasques // SICOT 99: Final program and abstract book. – Sydney, 1999. – P. 153.

196. Johnson, A. L. AO Principles of Fracture Management in the Dog and Cat / A. L. Johnson, J. E. Houlton, R. Vannini. – Switzerland : AO Pub., 2005. – 529 p. – ISBN 3131415711, 9783131415714.

197. Jones, E. A. Mesenchymal stem cells and their future in bone repair / E. A. Jones, X. B. Yang. – DOI 10.1016/j.injury.2011.03.030 // Injury. – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 562–568.

198. Jones, E. Human bone marrow mesenchymal stem cells in vivo / E. Jones, D. McGonagle // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47 (2). – P. 126–131.

199. King, A. S. A comparison of the anatomy of the intervertebral disc in dog and man / A. S. King, R. N. Smith // Brit Vet. J. – 1955. – N 3. – P. 135–149.

200. King, A. S. Protusion of the intervertebral disc in the cat / A. S. King, R. N. Smith // Vet. Res. – 1958. – Vol. 70. – P. 509–512.

201. King, T. Compression of the bone ends as an aid to union in fractures / T. King // J. Bone It. Surg. – 1957. – Vol. 39A, N 6. – P. 1238–1248.

202. Knese, K. H. Kinematik der Glied bewegung der gestelt am Hilft - und Ellenbogengelenk / K. H. Knese // Z. anat. Bntw.-Gesch. – 1950. – Vol. 115. – P. 162–223.

203. Komatsu, D. E. The control of fracture healing and its therapeutic targeting: improving upon nature / D. E. Komatsu, S. J. Warden. – DOI 10.1002/jcb.22418 // J Cell Biochem. – 2010. – Vol. 109 (2). – P. 302–311.

204. Kummer, F. J. Biomechanics of the Ilizarov external fixator / F. J. Kummer // Bull. Hosp. Jt. Dis. Ortop. Inst. – 1989. – Vol. 49(2). – P. 140–147.
205. Lacroix, D. A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading / D. Lacroix, P. J. Prendergast. – DOI 10.1016/S0021-9290(02)00086-6 // J Biomech. –2002. – Vol. 35 (9). – P. 1163–1171.
206. Lambert, K. The Weight-Bearing Function of the Fibula / K. Lambert // J. Bone Joint Surg. – 1971. – Vol. 53A, N 3. – P. 507–513.
207. Lambotte, A. Chirurgie Operatoire des Fractures / A. Lambotte. – Paris : Masson et Cie, 1913. – 568 p.
208. Large experimental segmental bone defects treated by bone transportation with monolateral external distractors / J. de Pablos, C. Barrios, C. Alfaro, J. Cañadell // Clin. Orthop. – 1994. – Vol. 298. – P. 259–265.
209. Large-scale extraction and characterization of CD271+ multipotential stromal cells from trabecular bone in health and osteoarthritis: implications for bone regeneration strategies based on uncultured or minimally cultured multipotential stromal cells / E. Jones, A. English, S. M. Churchman SM [et al.]. – DOI 10.1002/art.27451 // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62 (7). – P. 1944–1954.
210. Laurence, M. Engineering Considerations in the Internal Fixations of Fractures of the Tibial Shaft / M. Laurence, M. Freeman, S. Swanson // J. Bone Joint Surg. – 1969. – Vol. 51B, N 4. – P. 754–768.
211. Long-term results of isolated acetabular revisions with reinforcement rings: a 10- to 15-year follow-up / G. Marongiu, D. Podda, M. Mastio [et al.]. – DOI 10.1177/1120700018802750 // HIP Int. – 2019. – Vol. 29 (4). – P. 385–392.
212. Management of a long segmental defect at the proximal meta-diaphyseal junction of the tibia using a cylindrical titanium mesh cage / P. A. Ostermann, N. Haase, A. Rübberdt [et al.]. – DOI 10.1097/00005131-200209000-00010 // J Orthop Trauma. – 2002. – Vol. 16 (8). – P. 597–601.
213. Management of segmental defects by the Ilizarov intercalary bone transport method / S. A. Green, J. M. Jackson, D. M. Wall [et al.]. – DOI 10.1097/00003086-199207000-00016 // Clin Orthop Relat Re. – 1992. – Vol. 280. – P. 136–142.

214. Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential / G. D'Ippolito, S. Diabira, G. A. Howard [et al.]. – DOI 10.1242/jcs.01103 // *J Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117(14). – P. 2971–2981.
215. Marsh, J. L. External fixation of open humerus fractures / J. L. Marsh, C. R. Mahoney, D. Steinbronn // *Iowa Orthop. J.* – 1999. – Vol. 19. – P. 35–42.
216. Masquelet, A. C. The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects / A. C. Masquelet, T. Begue. – DOI 10.1016/j.ocl.2009.07.011 // *Orthop Clin North Am.* – 2010. – Vol. 41 (1). – P. 27–37.
217. McGonagle, D. The relevance of mesenchymal stem cells in vivo for future orthopaedic strategies aimed at fracture repair / D. McGonagle, A. English, E. A. Jones. – DOI 10.1016/j.cuor.2007.07.004 // *Curr Orthop.* – 2007. – Vol. 21(4). – P. 262–267.
218. Mesenchymal progenitor cells derived from traumatized human muscle / W. M. Jackson, A. B. Aragon, F. Djouad [et al.]. – DOI 10.1002/term.149 // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2009. – Vol. 3 (2). – P. 129–138.
219. Montieelli, G. Distraction epiphysiolyis as a method of limb lengthening. II. Morphologic investigations / G. Montieelli, R. Spinelli, E. Bonucci // *Clin Orthop Relat Res.* – 1981. – Vol. 154. – P. 262–273.
220. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies / P. A. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno [et al.]. – DOI 10.1089/107632701300062859 // *Tissue Eng.* – 2001. – Vol. 7 (2). – P. 211–228.
221. Mutations of the noggin (NOG) and of the activin A type I receptor (ACVR1) genes in a series of twenty-seven French fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) patients / G. Lucotte, A. Houzet, C. Hubans [et al.] // *Genet Couns.* – 2009. – Vol. 20 (1). – P. 53–62.
222. Paley, D. Principles of deformity correction / D. Paley. – New York : Springer-Verlag, 2005. – 806 p. – ISBN 3-540-41665-X.
223. Paley, D. Problems obstacles and complications of limb lengthening by the Ilizarov Technique / D. Paley // *Clin. Othop.* – 1990. – N 250. – P. 81-104.

224. Path analysis of factors for delayed healing and nonunion in 416 operatively treated tibial shaft fractures / L. Audigé, D. Griffin, M. Bhandari [et al.]. – DOI 10.1097/01.blo.0000163836.66906.74 // Clin Orthop Relat Res. – 2005. – Vol. 438. – P. 221–232.
225. Pauwels, F. Über die Bedeutung einer Zuggurtung für die Beanspruchung des Rohrenknochens und ihre Verwendung zur Druckosteosynthese / F. Pauwels // Verh. Dtsch. orthop. Ges. (52. Kongress, 1965). – Stuttgart, 1966. – S. 231–257.
226. Pederson, W. C. Long bone reconstruction with vascularized bone grafts / W. C. Pederson, D. W. Person DW. – DOI 10.1016/j.ocl.2006.10.006 // Orthop Clin North Am. – 2007. – Vol. 38 (1). – P. 23–35.
227. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells / P. Hernigou, A. Poignard, F. Beaujean, H. Rouard. – DOI 10.2106/JBJS.D.02215 // J Bone Joint Surg Am. – 2005. – Vol. 87 (7). – P. 1430–1437.
228. Perren, S. M. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation / S. M. Perren // Clin Orthop Relat Res. – 1979. – Vol. 138. – P. 175–196.
229. Physical and monetary costs associated with autogenous bone graft harvesting / T. A. St John, A. R. Vaccaro, A. P. Sah [et al.] // Am J Orthop. – 2003. – Vol. 32 (1). – P. 18–23.
230. Piermattei, D. L. An atlas of surgical approaches to the bones of the dog and cat / D. L. Piermattei, R. G. Greeley. – Saunders, 1966. – 416 p.
231. Prefabrication of vascularized bioartificial bone grafts in vivo for segmental mandibular reconstruction: experimental pilot study in sheep and first clinical application / H. Kokemueller, S. Spalthoff, M. Nolff [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijom.2010.01.010 // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2010. – Vol. 39 (4). – P. 379–387.
232. Repair of large osteochondral defects with allogeneic cartilaginous aggregates formed from bone marrow-derived cells using RWV bioreactor / T. Yoshioka, H. Mishima, Y. Ohyabu [et al.]. – DOI 10.1002/jor.20426 // J Orthop Res. – 2007. – 25 (10). – 1291–1298.

233. Reynders, P. Open acute segmental tibial fracture fixation using the Less Invasive Stabilisation System (LISS): study of 23 consecutive cases / P. Reynders. – DOI 10.1016/j.injury.2008.09.007 // *Injury*. – 2009. – Vol. 40, N 4. – P. 449–454.
234. Rezaian, S. M. The effect of new external fixation in treatment of fractures of long bones / S. M. Rezaian // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1971. – Vol. 48. – P. 336.
235. Rose, F. R. Bone tissue engineering: hope vs hype / F. R. Rose, R. O. Oreffo. – DOI 10.1006/bbrc.2002.6519 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2002. – Vol. 292. – P. 1–7.
236. Rubin, M. R. Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy / M. R. Rubin, J. P. Bilezikian. – DOI 10.2165/00003495-200565170-00005 // *Drugs*. – 2005. – Vol. 65 (17). – P. 2481–2498.
237. Runkel, M. / Differences in new bone formation and cortical revascularisation after reamed and undreamed tibial nailing / M. Runkel // 6 th Meeting Intern. Soc. Fracture Repair. Sept. 23-26, 1998. – Strasbourg (France) : Abstract Book, 1998. – P. 84.
238. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months / S. Wakitani, T. Okabe, S. Horibe [et al.]. – DOI 10.1002/term.299 // *J Tissue Eng Regen Med.* – 2011. – Vol. 5 (2). – P. 146–150.
239. Salgado, A. J. Bone tissue engineering: state of the art and future trends / A. J. Salgado, O. P. Coutinho, R. L. Reis. – DOI 10.1002/mabi.200400026 // *Macromol Biosci.* – 2004. – Vol. 4 (8). – P. 743–765.
240. Simpson, A. H. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing / A. H. Simpson, L. Mills, B. Noble . – DOI 10.1302/0301-620X.88B6.17524 // *J Bone Joint Surg Br.* – 2006. – Vol. 88 (6). – P. 701–705.
241. Skeletal traction versus external fixation in the initial temporization of femoral shaft fractures in severely injured patients / B. P. Scannell, N. E. Waldrop, H. C. Sasser [et al.]. – DOI 10.1097/TA.0b013e3181cef471 // *J. Trauma.* – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 633–640.
242. Talmage, R.V. Calcitonin and phosphate / R.V. Talmage, C. J. Vander- Wiel, J. L. Matthews // *Mol. Cell Endocrinol.* – 1991. – Vol. 24. – P. 235.

243. Talmage, R.V. Effect of calcitonin and calcium infusion on plasma phosphate / R.V. Talmage, L. A. Whitehurst, I. B. Anderson // *Endocrinology*. – 1995. – Vol. 92, N 3. – P. 792–798.
244. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature / J. Alsousou , M. Thompson, P. Hulley [et al.]. – DOI 10.1302/0301-620X.91B8.22546 // *J Bone Joint Surg Br*. – 2009. – Vol. 91(8). – P. 987–996.
245. The course of bone healing is influenced by the initial shear fixation stability / H. Schell, D. R. Epari, J. P. Kassi [et al.]. – DOI 10.1016/j.orthres.2005.03.005 // *J Orthop Res*. – 2005. – Vol. 23 (5). – P. 1022–1028.
246. The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis / J. W. Busse, M. Bhandari, A. V. Kulkarni, E. Tunks. – DOI 10.1097/00042752-200303000-00013 // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 166 (4). – P. 437–441.
247. The intramedullary skeletal kinetic distractor (ISKD): first clinical results of a new intramedullary nail for lengthening of the femur and tibia / J. D. Cole, D. Justin, T. Kasparis [et al.]. – DOI 10.1016/s0020-1383(01)00116-4 // *Injury*. – 2001. – Bd. 32, (Suppl 4). – P. 129–139.
248. The monorail method for segment bone transport / M. Raschke, G. Oedekoven , J. Ficke, B. F. Claudi // *Injury*. – 1993. – Bd. 24, (Suppl 2). – S. 54–61.
249. The therapeutic potential of the Wnt signaling pathway in bone disorders / T. R. Wagner, G. Zhu, B. Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.2174/1874467211104010014 // *Curr Mol Pharmacol*. – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 14–25.
250. The use of the Ilizarov method as a salvage procedure in infected nonunion of the distal femur with bone loss / A. Saridis, E. Panagiotopoulos, M. Tyllianakis [et al.]. – DOI 10.1302/0301-620X.88B2.16976 // *J. Bone Joint Surg*. – 2006. – Vol. 88-B, N 2. – P. 232–237.
251. Therapeutic potential of vasculogenesis and osteogenesis promoted by peripheral blood CD34-positive cells for functional bone healing / Matsumoto, T, Kawamoto A, Kuroda R, [et al.]. – DOI 10.2353/ajpath.2006.060064 // *Am J Pathol*. – 2006. – Vol. 169. – P. 1440–1457.

252. Thomas, M. E. Smart calcium phosphatebased bioceramics with intrinsic osteoinductivity / M. E. Thomas, R.W. Riecher, J. Crooks // *Bioceramica*. – 2001. – Vol. 13. – P. 441–444.
253. Tissue engineered ceramic artificial joint--ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment of osteoarthritis / H. Ohgushi, N. Kotobuki, H. Funaoka [et al.]. – DOI 10.1016/j.biomaterials.2004.11.055 // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26 (22). – P. 4654–4661.
254. Tzioupis , C. C. The safety and efficacy of parathyroid hormone (PTH) as a biological response modifier for the enhancement of bone regeneration / C. C. Tzioupis, P. V. Giannoudis. – DOI 10.2174/157488606776930571 // *Curr Drug Saf*. – 2006. – Vol. 1 (2). – P. 189–203.
255. Urist, M. R. Bone Graft Derivatives and Substitutes / M. R. Urist, B. T. O'Connor, R. G. Burwell. – Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994. – 421 p.
256. Verhaar, H. J. PTH analogues and osteoporotic fractures / H. J. Verhaar, W. F. Lems. – DOI 10.1517/14712598.2010.506870 // *Expert Opin Biol Ther*. – 2010. – Vol. 10 (9). – P. 1387–1394.
257. Walker, N. A. Low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic field in the treatment of tibial fractures: a systematic review / N. A. Walker, C. R. Denegar, J. Preische // *J Athl Train*. – 2007. – Vol. 42 (4). – P. 530–535.
258. Younger, E. M. Morbidity at bone graft donor sites / E. M. Younger, M. W. Chapman. – DOI 10.1097/00005131-198909000-00002 // *J Orthop Trauma*. – 1989. – Vol. 3 (3). – P. 192–195.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2783642

**СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО
ОСТЕОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Патентообладатель: **ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (RU)**

Авторы: **Афаунов Аскер Алиевич (RU), Муханов Михаил Львович (RU),
Блаженко Александр Николаевич (RU), Сотниченко Александр Сергеевич
(RU), Веревкин Александр Александрович (RU), Алиев Рамзан Русланович
(RU), Шаповалов Владимир Константинович (RU), Дутов Виктор Сергеевич
(RU), Родин Матвей Игоревич (RU)**

Заявка № 2022114148

Приоритет изобретения 25 мая 2022 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 15 ноября 2022 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 25 мая 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



ПРИЛОЖЕНИЕ Б



ПРИЛОЖЕНИЕ В



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Южно-Уральский государственный аграрный университет
 ул. им. Ю.А. Гагарина, дом 13, г. Троицк, Челябинская обл., Россия, 457103. Тел./факс: +7 35163-2-00-10 / 2-04-72, e-mail: tvl_t@mail.ru

ИНН 7418006770, КПП 742401001, ОГРН 1027401101530, ОКТМО 75752000, ОКПО 00493563, р/сч. 03214643000000016900
 в Отделении Челябинск Банка России // УФК по Челябинской области г. Челябинск к/с 40102810645370000062, БИК 017501500
 (ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ л/с 20696X13670)

УТВЕРЖДАЮ

проректор по учебной,
 воспитательной работе
 и молодежной политике

ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ
 Чичиланова С.А.

« 29 » сентября 2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

О внедрении результатов научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Матвея Игоревича в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры незаразных болезней имени профессора Кабыша А.А. ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ.

Материалы диссертационных исследований аспиранта Родина Матвея Игоревича на тему: «Совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 - патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленные для внедрения, рассмотрены на заседании кафедры незаразных болезней имени профессора Кабыша А.А. ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГАУ (протокол № 3 от 29.09.2023 г.), приняты к использованию в учебном процессе обучающихся по специальности 36.05.01 Ветеринария по дисциплинам: «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая хирургия», «Частная хирургия» при чтении лекций, проведении лабораторно – практических занятий, в научно-исследовательской работе кафедры.

Заведующий кафедрой незаразных болезней имени
 профессора Кабыша А.А., доктор ветеринарных наук,
 профессор

Гертман А.М.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г**«УТВЕРЖДАЮ»**

проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный аграрный
университет имени Императора
Петра I», профессор
Держаносова Н.М.



2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы диссертационных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Матвея Игоревича на тему: «Совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 - патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленные для внедрения, рассмотрены на заседании кафедры акушерства, анатомии и хирургии и используются при проведении лабораторно – практических занятий и чтении лекций по курсам: «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая и частная хирургия» на кафедре акушерства, анатомии и хирургии.

Протокол заседания кафедры № 2 от 28.09.2023 года.

Заведующий кафедрой
акушерства, анатомии и хирургии, д.в.н

К.А. Лободин

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по учебной работе
и цифровой трансформации



ФГБОУ ВО «Донской
государственный аграрный
университет»,

Ширяев С.Г.

2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы диссертационных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Матвея Игоревича на тему: «Совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 - патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленные для внедрения, рассмотрены на заседании кафедры акушерства, хирургии и физиологии домашних животных и используются при проведении лабораторно – практических занятий и чтении лекций по курсам: «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая и частная хирургия» на кафедре акушерства, хирургии и физиологии домашних животных.

Протокол заседания кафедры № 3 от 29.09.2023 года.

Заведующая кафедрой акушерства, хирургии и физиологии
домашних животных, доктор ветеринарных наук,

профессор

Войтенко Л.Г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

«УТВЕРЖДАЮ»

проректор по учебной и

воспитательной работе и молодежной

политике ФГБОУ ВО Горский ГАУ,

/ Фидарова С.И.

октябрь 2023 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы диссертационных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Матвея Игоревича на тему: «Совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 - патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленные для внедрения, рассмотрены на заседании кафедры ветеринарии и ветеринарно-санитарной экспертизы и используются при проведении лабораторно – практических занятий и чтении лекций по курсам: «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая и частная хирургия» на кафедре ветеринарии и ветеринарно-санитарной экспертизы.

Протокол заседания кафедры № 2 от 3.10.2023 г.

Заведующий кафедрой ветеринарии и ветеринарно – санитарной экспертизы, кандидат биологических наук, доцент

С.И. Фидарова

Гугкаева М.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«Кубанский государственный аграрный университет
имени И.Т. Трубилина»**

ИНН 2311014546, КПП 231101001
ул. им. Калинина, д. 13, г. Краснодар,
Краснодарский край, 350044

тел. (861) 221-59-42, факс (861) 221-58-85
mail@kubsau.ru, www.kubsau.ru

« » 20 г. № на № от « » 20 г.

УТВЕРЖДАЮ

проректор по учебной работе ФГБОУ
ВО «Кубанский государственный
аграрный университет имени
И.Т. Трубилина», доцент

/Петух А.В.

« » 2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Материалы диссертационных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» Родина Матвея Игоревича на тему: «Совершенствование комплексных способов локальной стимуляции репаративного остеогенеза у животных» на соискание учёной степени кандидата ветеринарных наук по специальности 4.2.1 - Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, представленные для внедрения, рассмотрены на заседании кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии и используются при проведении лабораторно – практических занятий и чтении лекций по курсам: «Оперативная хирургия с топографической анатомией», «Общая и частная хирургия» на кафедре анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии.

Протокол заседания кафедры № 1 от 24.01.2024 года.

Заведующий кафедрой анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии, доктор ветеринарных наук, профессор

М.В. Назаров

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

**ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ
ТРОМБОЦИТАМИ
АУТОЛОГИЧНОЙ ПЛАЗМЫ
В ВЕТЕРИНАРНОЙ ОРТОПЕДИИ
И ТРАВМАТОЛОГИИ**



Методические рекомендации