

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Костромская государственная сельскохозяйственная академия»

На правах рукописи

Искалиев Евгений Айдарханович

**Стимуляция репаративного остеогенеза с применением коллапана-Л
и тимогена у крыс**

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
кандидат ветеринарных наук, доцент
Решетняк Владимир Вячеславович

Кострома – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Травматизм и его распространенность	12
1.2 Строение костной ткани, формирование и созревание костной мозоли	13
1.3 Средства стимуляции репаративного остеогенеза	19
1.3.1 Материалы природного и синтетического происхождения	19
1.3.2 Иммунотропные препараты	27
1.3.2.1 Терминология и классификация иммунотропных препаратов	28
1.3.2.2 Применение иммунотропных препаратов	30
1.4 Заключение по обзору литературы	37
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Материалы и методы исследований	38
2.2 Результаты исследований	44
2.2.1 Влияние коллапана-Л, тимогена и их комбинаций на гематологические показатели крыс	44
2.2.2 Влияние коллапана-Л, тимогена и их комбинаций на биохимические показатели крови крыс	48
2.2.3 Результаты рентгенологического исследования	62
2.2.4 Результаты гистологического исследования костной мозоли	66
2.2.5 Результаты исследования прочности костной ткани после применения коллапана-Л, тимогена и их комбинаций	76
3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	94
РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	94
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Ветеринарные хирурги наиболее часто регистрируют патологии, связанные с нарушениями опорно-двигательного аппарата, особенно среди мелких домашних животных. С каждым годом количество таких случаев увеличивается. Так, по данным Ватникова, Ю. А., 2004; Леоновой, С. В., 2006; Сахно, Н. В., 2012; Бочкарева, В. В., 2016 на долю травм конечностей приходится около 10 – 12% от общего числа хирургических заболеваний.

К настоящему времени накоплен достаточно большой объем способов их лечения. Однако несмотря на изученность данной проблемы и большое разнообразие препаратов, применяемых для стимуляции остеогенеза после остеосинтеза, нередко регистрируют замедленное сращение костных отломков, формирование ложных суставов (Дочилова, Е. С., 2015; Бочкарев, В. В., 2016; Ходжанов, И. Ю., 2021).

В последнее время в ветеринарной хирургии при лечении переломов костей формируются два новых перспективных направления, первое из которых основано на применении биокompозитных материалов для замещения костных дефектов и стимуляции процессов репаративной регенерации тканевой структуры, второе – на использовании препаратов, обладающих иммуностропным действием (Виденин, В. Н., 2005; Бочкарев, В. В., 2015; Кореньков, А. В., 2015; Кочарян, Е. З., 2016; Берченко, Г. Н., 2017; Петленко, С. В., 2017; Газимагомедов, С. М., 2018; Кесян, Г. А., 2019; Стекольников, А. А., 2018, 2019; Смахтин, М. Ю., 2019, 2020, 2021).

Наиболее широко сведения о них отражены в медицинской литературе (Козлов, Н. А., 2002; Гажев, А. Х., 2011; Кесян, Г. А., 2012; Белохвостикова, Т. С., 2013, 2018; Берченко, Г. Н., 2013, 2017; Петленко, С. В. 2017; Кудрявцева, Т. А., 2019; Смахтин, М. Ю., 2021; Хавинсон, В. Х., 2020, 2021; Богданова, Е. А., 2022), в то время как в области ветеринарии ограничены отдельными сообщениями (Логвинов, И. И., 2011; Сахно, Н. В., 2012; Бочкарев, В. В., 2016; Стекольников, А. А., 2018, 2019). Как правило, в своих работах специалисты описывают практику

применения каждого из этих средств в отдельности, а вопрос о сочетанном (комплексном) использовании остается открытым.

Наряду с этим, до настоящего времени нет единого мнения о наиболее оптимальных сроках начала применения биорегулирующей терапии.

Таким образом, поиск новых методов стимуляции остеогенеза на разных его стадиях при оперативной хирургии патологий опорно-двигательного аппарата является весьма актуальным.

Степень разработанности темы. Проблеме стимуляции репаративной регенерации костной ткани посвящено много сообщений (Леонова, С. В., 2006; Логвинов, И. И., 2011; Котомцев, В. В., 2012; Сахно, Н. В., 2012; Мечов, М. П., 2015; Бочкарев, В. В., 2016; Вишневский, А. А., 2016; Анастасиева, Е. А., 2017; Добринская, М. Н., 2018; Усачев, В. А., 2019; Предеин, Ю. А., 2019; Коробейникова, Д. А., 2020; Кормилина, А. Р., 2021; Смахтин, М. Ю., 2021). Несмотря на изученность данной проблемы и большое разнообразие препаратов, применяемых для стимуляции остеогенеза после остеосинтеза, нередко регистрируют замедленное сращение костных отломков, формирование ложных суставов (Бочкарев, В. В., 2016; Ходжанов, И. Ю., 2021).

Для стимуляции остеогенеза в ортопедии чаще всего используют биокомпозиционные материалы на основе фосфатов кальция. К ним относят гидроксиапатит, трикальцийфосфат и др. (Берченко, Г. Н., 2006, 2009, 2017; Бочкарев, В. В., 2015, 2016; Попова, А. А., 2017; Земскова, Л. А., 2020; Богданова, Е. А., 2022; Rohanizadeh R., 2010; Campion C., 2011; Jing W., 2015; Fernandes Patricio TM., 2020; Bal Z., 2021; Tateiwa D., 2021). В последнее время многие исследователи отдают предпочтение отечественному препарату – коллапану, состоящего из гидроксиапатита, коллагена и антибиотика (Берченко, Г. Н., 2006, 2009, 2017; Кореньков, А. В., 2015; Кочарян, Е. З., 2016; Газимагомедов, С. М., 2018; Кесян, Г. А., 2019; Решетняк, В. В., 2021;). С этой целью в практике стали применять и некоторые иммуностропные препараты – тимоген, тималин, Т-активин и др. (Петленко, С. В., 2017; Смахтин, М. Ю., 2019, 2020, 2021; Стекольников, А. А., 2018, 2019).

В связи с этим поиск новых средств и способов повышения терапевтической эффективности течения процессов костной регенерации – актуальный вопрос настоящего времени.

С учетом вышеизложенного перед нами стояла цель:

Цель исследований – определить влияние отдельного и комбинированного применения коллапана-Л и тимогена для стимуляции репаративного остеогенеза при лечении экспериментальных переломов трубчатых костей у крыс.

Для реализации цели исследований были определены следующие **задачи**:

1. представить динамику морфологических и биохимических показателей крови экспериментальных животных при стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном-Л, тимогеном и их комбинациями;

2. на основании рентгенографических исследований изучить особенности стадийности формирования костной мозоли в зоне перелома на фоне стимуляции репаративного остеогенеза;

3. показать сравнительный анализ морфологической структуры костной мозоли в контрольной и подопытных группах;

4. определить влияние коллапана-Л, тимогена и их комбинаций на прочность костной ткани интактной и оперированной бедренной кости;

5. дать сравнительную оценку разработанных нами способов стимуляции репаративного остеогенеза, основанных на применении коллапана-Л, тимогена и их комбинаций, в зависимости от сроков начала биокорректирующей терапии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые изучена эффективность отдельного и комбинированного применения коллапана-Л и тимогена с целью стимуляции репаративного остеогенеза при лечении экспериментальных переломов трубчатых костей у крыс.

Нами определены морфологические и биохимические показатели крови при экспериментальном переломе трубчатых костей у беспородных белых крыс на фоне стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном-Л, тимогеном и их комбинациями.

Дана комплексная (морфо-биохимическая, рентгенологическая и гистологическая) оценка общего состояния организма животного и процессов репаративной регенерации костной ткани на фоне стимуляции остеогенеза.

Впервые определена прочность кости на разрыв при переломе бедренной кости на фоне применения препаратов и их комбинаций.

Представлены нами оптимальные сроки начала биокорректирующей терапии в экспериментальных условиях при переломе бедренной кости у крыс.

На основании рентгенологических, гистологических исследований и данных прочности костной мозоли на разрыв научно обоснована наиболее высокая терапевтическая эффективность комплексного применения коллапана-Л и пятидневного курса тимогена сразу после операции (как стимуляторов репаративной регенерации костной ткани) при лечении экспериментального перелома бедренной кости.

Теоретическая и практическая значимость. Выявлена перспектива и возможность применения сочетания препаратов при лечении переломов трубчатых костей. Предложен и научно обоснован комбинированный метод их лечения при переломах трубчатых костей с использованием биокомпозиционного материала коллапана-Л и иммуностропного препарата тимоген.

Разработан способ лечения открытого перелома трубчатой кости, позволяющий улучшить прочностные характеристики костной мозоли и снизить негативное влияние переломов на организм животного – Патент РФ на изобретение, опубликованный в Бюллетене № 26 16.09.2021г. Результаты исследований могут послужить основой в разработке методов стимуляции репаративного остеогенеза при лечении переломов трубчатых костей у разных видов животных.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели и объективной оценки стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном-Л, тимогеном и их комбинациями при лечении экспериментальных переломов трубчатых костей у крыс проведен комплекс исследований: гематологических, биохимических, гистологических, рентгенологических, определения устойчивости

кости к механическому воздействию (на разрыв). Проведена обработка полученных данных с применением методов математической статистики с использованием программы «Microsoft Office Excel 2010».

Положения, выносимые на защиту:

1. Гематологические, биохимические, рентгенологические и гистологические показатели при экспериментальном переломе бедренной кости на фоне стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном - Л, тимогеном в зависимости от их сочетаний и сроков применения;
2. Устойчивость костной мозоли к механическому воздействию на разрыв при различных способах стимуляции репаративного остеогенеза;
3. Сравнительная оценка разработанных схем лечения переломов трубчатых костей у крыс, основанных на стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном-Л, тимогеном и их комбинациями.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные исследования проведены на сертифицированном оборудовании для морфологических исследований с использованием современных средств и методов диагностики. Полученные данные подвергнуты анализу и обработаны методом вариационной статистики с расчетом коэффициента Стьюдента.

Основные результаты исследований были доложены и обсуждены на:

Международной научно-практической конференции «Теория и практика клинической биохимии и лабораторной диагностики», посвященной 100-летию кафедры биохимии и физиологии СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 2019;

Национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 2020;

71-й международной научно-практической конференции ФГБОУ ВО Костромской ГСХА, посвященной 75-летию костромской породы крупного рогатого скота «Актуальные проблемы науки в АПК», Караваево, 2020;

X юбилейной международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны», посвященной году науки и технологий, Санкт-Петербург, 2021;

Международной научно-практической конференции «Ветеринарная хирургия – сегодня и завтра», посвященной 100-летию кафедры общей и частной хирургии СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 2022;

74-й Всероссийской (национальной) научно-практической конференции ФГБОУ ВО Костромской ГСХА «Современная наука: актуальные вопросы и достижения в эпоху трансформационных процессов», Каравеево, 2023

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности на кафедре ФГБОУ ВО Белгородской ГАУ имени В. Я. Горина, ФГБОУ ВО Верхневолжский ГАУ, ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ, ФГБОУ ВО Орловского ГАУ.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ: в сборниках материалов всероссийских и международных конференций, центральных журналах и отдельных изданиях, в том числе в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук – девять работ в журналах «Международный вестник ветеринарии», «Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии», «Ветеринария сегодня», «Труды Кубанского государственного аграрного университета» и в региональной печати «Аграрный вестник Нечерноземья».

Также по материалам диссертационной работы в соавторстве опубликован Патент РФ на изобретение (RU2755513C1, Способ лечения открытого перелома трубчатой кости в эксперименте, опубликован в Государственном реестре изобретений и полезных моделей РФ 16.09.2021 г., Бюллетень № 26) [приложение 1].

Личный вклад соискателя. Представленная диссертационная работа – итог шестилетних исследований автора. Диссертант самостоятельно проанализировал научную литературу, определил цели, задачи и составил план работы, провел необходимые экспериментальные операции и послеоперационную реабилитацию подопытных животных, выполнил гематологические, биохимические,

гистологические, рентгенологические исследования, определил прочность костной мозоли, а также обобщил, провел анализ и статистическую обработку полученных результатов.

Автор выражает благодарность профессору, доктору ветеринарных наук, академику РАН Стекольникову, А. А.; заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору ветеринарных наук, профессору Бурдейному, В. В.; руководителю центра доклинических исследований ФГБУ «ВНИИЗЖ», доктору биологических наук, профессору Пронину, В. В.; заведующей ветеринарной клиникой ФГБОУ ВО Костромской ГСХА, кандидату биологических наук Пышненко, Н. И.; генеральному директору клиники ООО «Друг животных» (АйБолит) Борковой, Е. Д.; директору клиники ООО «Лапка» Токуеву, Д. А.; начальнику ОГБУ «Костромской городской станции по борьбе с болезнями животных» Петрову, С. С. за оказание помощи в организации проведенных исследований. Личный вклад соискателя составляет 85%.

Соответствие работы паспорту научной специальности. Работа соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, пунктам:

4. Закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма, физиологических процессов и функций систем организма и отдельных органов животных, физиологические механизмы их адаптации к различным факторам, поведение и реакции организма на их действие в норме, при патологических состояниях и эксперименте.

8. Фундаментальные и прикладные аспекты ветеринарной нозологии и патологии, клинической ветеринарии, методы и технологии обследования, общей, лабораторной и инструментальной диагностики болезней животных.

10. Экспериментальная и клиническая терапия животных, совершенствование и оптимизация общей и частной лекарственной, физиотерапии и других немедикаментозных способов воздействия.

11. Профилактика возникновения болезней животных, оптимизация лечебных мероприятий, прогнозирование исходов заболеваний и оценка эффективности схем и методов профилактики и лечения.

15. Реконструктивно - восстановительная хирургия, трансплантация органов и тканей, разработка оперативных методов и приемов у животных в эксперименте и при патологиях. Военно-полевая хирургия животных.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследований, а также главы, отражающие результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, практические предложения, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, перечень сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, приложения. Иллюстрационный материал диссертации включает 23 рисунка и 8 таблиц. Список использованной литературы состоит из 290 наименований, в том числе 30 иностранных источников.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Травматизм и его распространенность

Количество животных в России ежегодно возрастает. Питомцев приобретают для домашнего содержания в качестве компаньонов, для профессионального разведения, охраны территории и других целей. Соответственно увеличивается и количество случаев травматизма. Зачастую это связано с неприспособленностью среды, дорожно-транспортными происшествиями, падениями с многоэтажных зданий, ненадлежащим обращением с животным и др.

Так, по мнению ряда авторов костно-суставная патология составляет 10-12% от общего количества хирургических болезней (Ватников, Ю. А., 2004; Леонова, С. В., 2006; Сахно, Н. В., 2012). Согласно исследованиям, наиболее распространены переломы трубчатых костей. По сведениям Еманова, А. А., 2011 они составляют 25,0-40,0% от общего числа переломов, а по данным Кожушко П. С., 2014 – 8,8-17,0%. Дочилова, Е. С., 2017 утверждает, что в г. Омск с 2012-2016 гг. заболевания опорно-двигательного аппарата регистрировали у 37,5% собак от общей хирургической патологии, а нестабильность поясничного отдела позвоночника – у 22,8%. По данным Пичугина, Ю. В., 2019 на переломы костей конечностей приходится от 17 до 22% от общего количества обращений в ветеринарные клиники. Окунев, А. М., 2023 сообщает, что переломы бедренных костей у кошек – довольно распространенная разновидность травм и составляет 25% от числа всех переломов конечностей.

Как правило, при лечении патологии ветеринарные врачи осуществляют остеосинтез интрамедуллярным, накостным или внеочаговым методами. В дополнение к этому с целью стимуляции репаративной регенерации используют материалы для замещения костной ткани биологического или искусственного происхождения, а также иммуностропные препараты (Зайченко, И. Л., 1958; Брискин, Б. С., 2009; Кирилова, И. А., 2007, 2010, 2011, 2012; Кесян, Г. А., 2009; Кавалерский, Г. М., 2011; Масленников, Е. Ю., 2013; Ахтямов, И. Ф., 2014;

Бакланова, Д. А., 2014, 2015; Мечов, М. П., 2015; Изосимова, А. Э., 2017; Пичугин, Ю. В., 2019; Воробьев, А. С., 2020). Тем не менее в 10% случаев их применение осложняются нагноением ран, остеомиелитом, не сращением отломков, образованием ложных суставов и др. (Бочкарев, В. В., 2016; Ходжанов, И. Ю., 2021).

В связи с этим восстановление поврежденной кости является актуальным вопросом и требующим внимания специалистов в области ветеринарной травматологии и ортопедии.

1.2 Строение костной ткани, формирование и созревание костной мозоли

Определение кости и ее характерных свойств излагается исследователями в разных вариантах (Хэм А., 1983; Козлов, Н. А., 2000; Дерхо, М. А., 2004; Волков, А. В., 2018; Кормилиная, А. Р., 2021; Muratori F., 2018).

На основе современных публикаций представлено обобщенное определение, отражающее наиболее характерные свойства данного органа.

Кость является органом, основу которого составляет костная ткань, состоящая из четырех видов клеточных элементов (остеогенных недифференцированных клеток, остеобластов, остеоцитов, остеокластов) и определяющая ее функцию межклеточного вещества, компонентами которого являются коллагеновые волокна и аморфные вещества. В зависимости от организации структуры межклеточного вещества различают ретикулофиброзную (грубоволокнистую) и пластинчатую костные ткани. Их отличие заключается в том, что основу первой составляют толстые (значительные по диаметру) минерализованные пучки коллагеновых волокон, образующие сеть. В результате этого образуются полости с длинными анастомозирующими каналцами с расположенными там остеоцитами. Особенность второй заключается в том, что коллагеновые фибриллы в ней не образуют пучки, а путем упорядоченного расположения минерализованных коллагеновых волокон формируют костные

пластинки толщиной в пределах 3-7 мкм. Внутри пластин имеются полости и соединяющие их костные каналы, в которых находятся остециты и их отростки. В зависимости от положения пластинок различают губчатое (трабекулярное) и компактное (плотное, кортикальное) вещества. В первом они находятся в соответствии с направлением основных нагрузок, которые испытывает данный участок, и под различными углами по отношению друг к другу образуют ячейки, в которых находится красный костный мозг. В отличие от кортикального в трабекулярном нет остеонов. Компактное вещество характеризуется тем, что костные пластинки плотно прилегают друг к другу и в зависимости от васкуляризации и локализации остеобластов в компактном веществе диафизов трубчатых костей образуются три слоя. Первый (наружный) представляет собой общую систему пластинок, сформированных остеобластами надкостницы, расположенных параллельно поверхности кости, часть из них преобразуется в остециты и встраиваются во вновь образованную костную ткань. Через образованные в этом слое прободающие каналы, в кость из надкостницы проходят кровеносные сосуды и грубые пучки коллагеновых волокон. Второй (остеонный) слой представлен микроскопической системой костных цилиндров, состоящих из вставленных друг в друга 4-20 пластин. Центр системы сформирован в виде питающего канала, в котором продольно располагаются, анастомозируя друг с другом, кровеносные сосуды, нервы и сопровождающие их элементы соединительной ткани. Третий (внутренний) слой граничит с эндоостом костной полости и представлен костными пластинами, направленными параллельно костномозговому каналу (Самусев, Р. П., 1990; Александровская, О. В., 1987; Улумбекова, Э. Г., 2001; Кормилина, А. Р., 2021; Волков, А. В., 2018; Добринская, М. Н., 2018).

Следует отметить, что костная ткань обладает высокой механической прочностью, которая во многом обеспечена ее составом. Так, до 30% всей массы представлены органическими веществами (гликопротеидами, сульфатированными гликозамингликанами, белками), около 60% - неорганическими соединениями (солями кальция и фосфора, преимущественно фосфорными и углекислыми

соединениями, и более 30 микроэлементами – медью, стронцием, барием, магнием, цинком и др.), порядка 9% – водой и 1% – клеточными элементами (Кирилова, И. А., 2011; Martin R. V., 1999) По данным Кормилиной, А. Р., 2021 прочность коллагена, входящего в структуру межклеточного вещества, при нагрузке на растяжение может достигать 150 кг/см², при надрезе - 680 кг/см², а разрывное удлинение составляет 20-25%. При этом, как утверждает автор, трубчатые кости по сравнению с губчатыми более устойчивы к нагрузке вдоль своей оси. Однако устойчивость последних к нагрузкам во всех направлениях одинакова. На высокие прочностные характеристики (твердость и жесткость) кости также указывают Кирилова, И. А. и соавт., 2010. Так, по их данным величина упругой деформации костной ткани составляет 0,05%, предел пропорциональности не менее 30 мегапаскаль (Мпа), а прочности – 80–90 МПа.

Следует отметить, что воздействие на костную ткань нагрузки, превышающей ее прочность, приводит к полному или частичному нарушению целостности кости.

Восстановление анатомической целостности и функций травмированного органа (репаративная регенерация) является весьма сложным динамическим процессом (Козлов, Н. А., 2000) Образование новых структур взамен утраченным происходит в условиях сложного переплетения общего влияния на системном уровне и изменениями метаболических процессов в тканях на местном. Для тканевого метаболизма характерна определенная стадийность, которая взаимосвязана с морфологическими изменениями, происходящими в костном регенерате (Корж, А. А. 1972; Мезенцев, Е. А., 2001; Оноприенко, Г. А., 2017).

К настоящему времени исследователями с большей или меньшей подробностью изложения представлено значительное количество информации о стадийности заживления переломов, в основу которых положены различные принципы классификации (морфологические изменения, преобразования, совокупность динамики морфологических и биохимических параметров и др.) (Эльяшев, А. И., 1939; Зайченко, И. Л., 1958; Коржом, А. А., 1972; Ватников, Ю.

А., 2004; Волотовский, А. И., 2010; Волков, А. В., 2018; Кормилиная, А. Р., 2021; Aho A. S., 1966).

На наш взгляд, особого внимания заслуживает классификация стадийности заживления переломов, представленная Лукьяновским, В. А., 1984 с учетом работ Оливкова, Б. М., 1949.

По их данным, репаративная регенерация протекает путем формирования костной мозоли, в образовании которой существенную роль играют остеогенные элементы камбиального слоя надкостницы, костного мозга, гаверсовых каналов и внутрикостных сосудов. В результате их размножения образуется соединительная ткань, впоследствии преобразовывающаяся в костную. Данный процесс по мнению авторов делится на четыре стадии: подготовительную, образования первичной соединительно - тканной мозоли, окостенения и окончательной перестройки костной мозоли.

Первая из них характеризуется повреждением сосудов в очаге перелома, свертыванием излившейся в окружающие ткани крови, с последующим развитием воспалительного процесса, что сопровождается биофизико-коллоидо-химическими изменениями и нарушением кровообращения.

Сгустки крови, образовавшиеся вокруг костных отломков, играют роль муфты, фиксирующей концы. При этом сыворотка крови и серозный воспалительный экссудат диффундируют в окружающие мягкие ткани. Одновременно с этим отмечают миграцию в патологический очаг вазогенных клеток, с последующим размножением фибробластов, остеобластов, клеток ретикулоэндотелиальной системы и формированием новой капиллярной сети. Одновременно с этим происходит фагоцитоз и разрушение под действием лизосомальных ферментов мертвых эритроцитов, лейкоцитов и клеток местной ткани клетками ретикулоэндотелиальной системы (Добринская, М. Н., 2018).

С момента воспалительного процесса, сопровождающегося цитолизом погибших клеток крови и местной ткани и началом проникновения остеогенных клеток камбиального слоя надкостницы, костного мозга и эндооста в кровяной сгусток до момента образования соединительно-тканной мозоли выделяют вторую

стадию заживления перелома. При этом вокруг дефекта образуется своеобразная, не имеющая способности к рубцеванию, грануляционная ткань, представленная большим количеством остеогенных клеток типа фибробластов, сосудистых капилляров и соединительнотканых волокон. В процессе преобразования происходит дифференциация ее клеточных элементов в остеобласты и костные тельца, а межклеточного вещества и коллагенных волокон — в основную субстанцию. В результате этого образуется первичная соединительно-тканная провизорная мозоль (не содержащая ни солей извести, ни новообразованной костной ткани), представленная остеобластической грануляционной тканью и соединительной, состоящей из остеобластов и новых капилляров. Выполняя роль провизорной повязки, она фиксирует костные отломки. В зависимости от прочности иммобилизации в соединительно-тканной мозоли образуется хондронидная ткань. При правильной репозиции ее количество минимально. Концы костных отломков на фоне местного ацидоза подвергаются декальцинации вследствие развития асептического воспалительного остеопороза.

С момента отложения солей извести (с 12 – 21 суток) в первичной мозоли выделяют третью стадию – окостенение. При этом в процессе оксификации большую роль играют остеобласты. Из них формируются костные балочки и костный мозг, и кроме того, они вырабатывают фермент фосфатазу (которая способствует отложению солей кальция и связыванию их альбуминоидами) и угольную кислоту (под влиянием которой выделяется из крови карбонат-фосфат кальция). Для этой стадии характерно то, что в момент оксификации костной мозоли происходит консолидация (уплотнение мягкой мозоли) в результате чего образуется неполноценная костная ткань.

На четвертой стадии путем трансформации (согласно законам статики и динамики) происходит перестройка костной мозоли, в результате чего остаются лишь костные балки, функционирующие в статической и динамической нагрузке, остальные рассасываются.

Следует отметить, что сроки консолидации костной мозоли во многом обусловлены целым рядом факторов – временем и качеством оказания помощи, характером перелома, его локализацией и другими.

В связи с этим, в практическую деятельность врачей одновременно с классическими методами лечения переломов костей (консервативным – путем наложения иммобилизирующих повязок, оперативным – интрамедулярный, накостный и внеочаговый остеосинтез) все больше внедряют методы и способы, влияющие на процесс осеорепарации.

Обусловлено это тем, что классические методы их лечения, дополненные стандартным терапевтическим сопровождением, не в полной мере дают положительные результаты. Так, иммобилизирующие повязки как правило мало эффективны, а выполнение различных видов остеосинтеза, может приводить к дополнительной травматизации костных структур (костного мозга, эндоста, надкостницы) и мышечно-связочного аппарата. Кроме того, по мнению ряда авторов (Бочкарев, В. В., 2016; Ходжанов, И. Ю., 2021) это в 10% случаев сопровождается осложнениями, проявляющимися не сращением костных отломков, образованием ложных суставов, остеомиелитами, нагноением операционной раны и др.

Все это вынуждает ветеринарных специалистов к поиску и внедрению в практику новых приемов, средств терапевтического воздействия для стимуляции процессов регенерации костной ткани.

В настоящее время существует достаточно большое количество способов стимуляции заживления костной ткани. Так, наряду с физическими и техническими способами широко применяют различные препараты (химические, биологические стимуляторы экзогенного и эндогенного происхождения, биокомпозиционные материалы, металлические имплантаты, подвергнутые различным обработкам и др. (Немеровская, Т. И., 2014; Уразгильдеев, Р. З., 2015; Сепиашвили, Р. И., 2015; Герунов, Т. В., 2017; Алонцева, Д. Л., 2018; Пукач, Ю. С., 2018; Офицеров, А. А., 2019; Прохоров, а Е. С., 2020; Ханис, А. Ю., 2021; Cho TJ., 2002; Angele МК, 2005;

Benhamou CL., 2006; Donnelly E., 2011; Ibrahim J., 2015; Schnettler R., 2017; Dubrovsky AM., 2020; Han F., 2020; Colsoul N., 2020)

1.3 Средства стимуляции репаративного остеогенеза

1.3.1 Материалы природного и синтетического происхождения

На сегодняшний день особый интерес представляют способы совершенствования методов, благодаря которым можно достичь наиболее эффективной стимуляции регенерационного процесса тканей при травмах различной этиологии. Этот вопрос не теряет свою актуальность на протяжении долгого времени. Ежегодно регистрируют значительное количество случаев, связанных с получением травм. Несмотря на большую осведомленность в способах терапии, довольно часто лечение не приводит к желаемому результату. Нередки случаи осложнений, связанных с замедленной регенерацией костной ткани и др.

В связи с вышеуказанным специалисты в области медицины и ветеринарии находятся в поиске новых способов и методов, позволяющих повысить эффективность терапии и сократить период восстановления кости.

С этой целью в современной клинической практике используют различные материалы, которые восстанавливают структурную целостность опорно-двигательного аппарата и повышают остеогенный потенциал организма (Кирилова, И. А., 2012; Талашова, И. А., 2012; Шакирова, Ф. В., 2013; Калита, В. И., 2015; Манирамбона, Ж. К., 2015; Уразгильдеев, Р. З., 2015; Покровская, Е. М., 2015; Алонцева, Д. Л., 2018; Костив, Р. Е., 2018; Офицеров, А. А., 2019; Рожин, В. В., 2019; Семенов, Ф. В., 2019; Силантьева, Т. А., 2019; Шудрик, А. В., 2019; Прохорова, Е. С., 2020; Рождественский, А. А., 2022; Чернигова, С. В., 2022; Schnettler R., 2017; Colsoul N., 2020). Наиболее часто в медицине человека применяют аутотрансплантаты, аллотрансплантаты и различные материалы природного и синтетического происхождения. К ним предъявляется немало

требований, наиболее важными из которых является биологическая совместимость, а также необходимость воздействия на индукцию, кондукцию и регенерацию костной ткани (Берченко, Г. Н., 2013, 2017; Кирилова, И. А., 2011, 2012; Campion C., 2011; Coathup M.J., 2012).

Аутооттрансплантаты, по утверждению ряда авторов, являются золотым стандартом с биологической точки зрения (Берченко, Г. Н., 2006; Кирилова, И. А., 2007; Варганов, Е. В., 2014; Покровская, Е. М. 2015; Уразгильдеев, Р. З., 2015; Вишневский, А. А., 2016; Анастасиева, Е. А., 2017; Офицеров, А. А., 2019; Рожин, В. В., 2019). Это объясняется тем, что они обладают остеогенными, остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами.

Их использование является обоснованным при травмах в целях активизации репаративной регенерации кости. Несмотря на все положительные свойства, применение аутооттрансплантатов влечет за собой ряд неизбежных рисков. К ним относится дополнительный травматизм, увеличение продолжительности операции и другие. Стоит также обратить внимание на то, что нередко регистрируют вторичные осложнения (острые боли в месте локализации забора аутоматериала, развитие инфекционного процесса, нарушение целостности сосудов и нервов, формирование обширных костных дефектов и другие) (Балберкин, А. В., 2011; Кирилова, И. А., 2012; Самков, А. С., 2012; Уразгильдеев, Р. З., 2015; Покровская, Е. М., 2015; Яриков, А. В., 2019; Мигулева, И. Ю., 2017, 2022).

Альтернативой аутоотканям являются материалы аллогенного происхождения, использование которых нередко связано с увеличением сроков консолидации, повышением риска возникновения послеоперационных осложнений, появлением возникновения индивидуальной непереносимости и передачей инфекционного агента. Кроме того, техническая обработка аллокости приводит к снижению ее прочности до 50% (Балберкин, А. В., 2011; Самков, А. С. 2012; Рожин, В. В., 2019; Яриков, А. В., 2019; Aponte-Tinao L., 2015; Gharedaghi M., 2016; Ayerza M. A., 2016; Manfrini M., 2017; Pazourek L., 2018; Aponte-Tinao LA., 2020).

Использование металлопластики с конструкциями на основе титана (или его сплавов с другими металлами) в качестве имплантатов для восстановления опорных тканей является одним из основных приемов лечения переломов. Существует несколько способов повышения эффективности данного метода. Известно, что остеоиндуктивные свойства выражены ярче в случае различных изменений поверхности имплантата: таким образом его контакт с окружающей костной тканью становится значительно лучше. К подобным модификациям относят создание трехмерно-пористой поверхности пескоструйной обработкой, спеканием, осаждением и др., а также формирование поверхностного слоя веществами, обладающими остеоиндуктивным эффектом (гидроксиапатитом, оксидами титана, тантала и др.) (Концевая, С. Ю., 2004; Пальцев, С. С., 2006; Калмин, О. В., 2013; Маланчук, В. А., 2014; Деревянченко, В. В., 2015; Гайфуллин, Н. М., 2016; Цыплаков, Д. Э., 2016; Изосимова, А. Э., 2017; Киселев, И. Г., 2020). О положительном результате одного из подобных приемов при остеорепарации у крыс сообщает Новочадов, В. В., 2013. Имплантированные в бедренную кость металлопротезы из титана, обработанные мелкодисперсным гранулированным пористым хитозаном, были нетоксичны, биосовместимы, обладали биорезорбируемостью, оказывали умеренное антибактериальное действие, вызывали остеоиндуктивный эффект костной ткани в остеointеграционной зоне, что подтверждено морфологическими признаками ее ремоделирования и уплотнения.

Один из приемов, способных оказывать влияние на остеогенез и резорбцию кости, основан на внесении тканеспецифичных факторов роста в зону имплантации. Его эффективность доказана для эпидермального, тромбоцитарного, трансформирующего факторов роста TGF- β и др., костных морфогенетических белков (BMP), матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР), а также цитокинов. Наиболее широкое применение получил BMP-2, улучшающий морфологические показатели и обеспечивающий усиленное ремоделирование ткани не только в зоне остеointеграции, но и в губчатой кости и

за ее пределами (Bostrom M.P.G., 1995; Fernandes Patrício TM., 2020; Tateiwa D., 2021).

В последние годы набирает популярность применение биоактивных материалов синтетического происхождения в качестве альтернатив ауто- и аллокости. Они представлены в виде костных имплантатов, состоящих из коллагеновых и неколлагеновых белков, биodeградируемых полимеров и др. Ведущее место среди них занимают кальций–фосфатные материалы, близкие по составу к натуральной кости (гидроксиапатит, трикальцийфосфат и др). Они способствуют образованию на их поверхности новой кости, служат матрицей для иммобилизации различных БАВ и вызывают такие же биологические реакции, как при remodelировании кости. Экспрессия костных клеток способствует апоптозному росту кости на поверхности имплантата (Бочкарев, В. В., 2016; Coathur M.G., 2012; Powell KM., 2020; Nik Md Noordin Kahar, 2022).

О влиянии одного из приемов сообщает Бочкарев, В. В., 2016. Так, применение гидроксиапатита как трансплантата костной ткани у животных оказывает стимулирующее действие на процессы репаративного остеогенеза. Результаты гематологических исследований через 7 дней после операции указывали на достоверное снижение эритроцитов и лейкоцитов на 13,56 и 12,05% соответственно. Это, по мнению автора, является следствием кровопотери во время хирургического вмешательства. Биохимические данные свидетельствовали о достоверном повышении уровня кальция и неорганического фосфора в течении трех недель после операции, что обусловлено высоким уровнем резорбции костной ткани. Последующее снижение, как считает Бочкарев, В. В., 2016 связано с отложением их ионов на органическом матриксе в месте перелома, а повторное повышение указывает на перестройку костной мозоли. Увеличение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови влияет на интенсивность ее формирования. В работе отмечены два пика активности показателя: первый – на 21 - е сутки, что соответствует фазам остеорегенерации; второй – на 42-е, что совпадает со стадией консолидации и перестройки костной мозоли. Уровни общего белка, креатинина, ALT, AST, соответствовали нормативным значениям. На

рентгенограммах отмечен выраженный рост костной мозоли на 21-й день, тогда как в контрольной группе после 30 дней наблюдений. Полная реабилитация наступала на 18 дней быстрее.

Материалы на основе кальций-фосфатов довольно широко применяют в реконструктивной хирургии. К ним относят препараты импортного производства – Церосорб (Германия) и Хронос (Швейцария), гранулы β -трикальцийфосфатной керамики и отечественного – выпускаемый в виде пасты Остим, представляющей собой синтетический гидроксиапатит ультравысокой дисперсности, а также коллапан, состоящий из особого чистого наноструктурированного синтетического гидроксиапатита, коллагена и антибиотика, выпускаемый в разных формах. Все вышеперечисленные препараты являются биосовместимыми и резорбируемыми матрицами для формирования новообразованной кости, способствуют более легкому проникновению остеогенных клеток и диффузии биологических жидкостей между его частицами (Павлов, А. В., 2018). Однако стоит отметить, что проведенные сравнительные опыты дают основания полагать о более интенсивном и быстром действии коллапана при имплантации его в костный дефект. Наряду с этим, он обладает противовоспалительным и антибактериальным действием, не вызывает отторжения, нагноения и аллергических реакций (Жердев, К. В., 2007; Берченко, Г. Н., 2011; Проценко, А. И., 2012; Кесян, Г. А., 2015).

Существуют четыре формы выпуска коллапана: гранулы, пластины, мембраны и гели что увеличивает спектр его использования. Наиболее широкое практическое применение нашли гранулы и гели (Питкевич, Ю. Э., 2013; Снетков, А. И., 2014; Варганов, Е. В., 2015; Кореньков, А. В., 2015; Мигулёва, И. Ю., 2017; Пахлеваян, Г. Г., 2017).

Высокую популярность коллапан получил при использовании его в стоматологии (Калашникова, О. Ю., 2013; Козлов, С. В., 2013; Путь, В. А., 2013; Бубнов, А. С., 2014; Пахлеваян, Г. Г., 2016; Иващенко, А. В., 2021; Дробышев, А. Ю., 2021; Ешиев, А. М., 2021; Бажутова, И. В., 2022), при лечении доброкачественных и злокачественных новообразований костей (Балберкин, А. В., 2011; Варганов, Е. В., 2014; Мигулёва, И. Ю., 2017), остеомиелита (Снетков, А. И.,

2014), в хирургии кисти (Очкуренко, А. А., 2013; Алексеев, М. С., 2014), при переломах позвоночника (Афонин, Е. А., 2009) и др. Кроме того, коллапан используют в сочетании с плазмой, обогащенной тромбоцитами (Кудашова, О. В., 2011; Кесян, Г. А., 2012, 2019; Рушай, А. К., 2013; Таиров, У. Т., 2015; Мигулева, И. Ю., 2022), с ауто- и аллотрансплантатами (Яковлев, С. В., 2012; Рушай, А. К., 2013; Кочарян, Е. З., 2016).

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о его применении в травматологии и ортопедии. В работах Кавалерского, Г. М., 2011; Гажева, А. Х., 2011; Проценко, А. И., 2012; Кесяна, Г. А., 2009, 2012, 2015; Газимагомедова, С. М., 2018 приведены данные об эффективности его терапевтического действия в различных формах при хирургических патологиях. Так, при закрытом переломе фиксацию отломков осуществляли методом скелетного вытяжения, гипсовыми повязками, а также закрытым шинирующим остеосинтезом стержнем с блокированием. В дополнение к перечисленным мерам коллапан вводили в место перелома в виде геля. При оскольчатом переломе бедренной кости использовали открытый накостный шинирующий или интрамедуллярный остеосинтез, а коллапаноластику проводили с помощью пластин, гранул и их сочетаний.

По данным вышеуказанных авторов, коллапан стимулирует остеогенез уже в катаболической фазе травматической болезни. Установлено, что консолидация переломов верхних конечностей наступала быстрее в среднем на 7-14 дней, а нижних — на 21-28 в сравнении с аналогично выполненными операциями, но без применения препарата. Коллапан снижает риск местных и общих послеоперационных осложнений, однако в полной мере исключить их однократным введением средства затруднительно. Поэтому авторы рекомендуют повторить стимуляцию пункционным методом, доставив материал в виде геля непосредственно в зону перелома.

За счет синергизма коллапана с аутоплазмой обогащенной тромбоцитами происходит улучшение трофики в метаэпифизарной и субхондральной зонах и компенсирование дефицита костной ткани при лечении внутрисуставных переломов плеча большеберцовой кости, длинных костей конечностей и ложных

суставов. Факторы роста и цитокины, выделяющиеся из плазмы, стимулируют адгезию, пролиферацию, дифференцировку клеток, усиливают остеоиндуктивные свойства коллапана и ускоряют регенерацию кости (Рушай, А. К., 2013; Кесян, Г. А., 2012, 2019; Таиров, У. Т., 2015; Мигулева, И. Ю., 2022).

Применение коллапана у собак при сегментарном дефекте бедренной кости позволило сократить время полного сращения на 10 дней по сравнению с контролем. На рентгенограмме через месяц после операции отмечали выраженное формирование периостальной костной мозоли, которая имела более зрелый и развитый характер. В конце эксперимента (через 3 и 4 месяца) процессы остеогенеза протекали более интенсивно, костный дефект имел большую плотность, а костная мозоль – более зрелый характер (Кесян, Г. А., 2008).

Известно, что препарат благоприятно влияет на регенеративные процессы в костной ткани при переломах трубчатых костей у беспородных крыс и собак. Это подтверждается результатами биохимических и гистологических исследований: к 21 дню опыта концентрация щелочной фосфатазы в опытной группе превышала уровень интактной в 1,67 раз, тогда как в контрольной была ниже в 2,25 раза. Уровень кальция в контрольной был выше на 11,66%, а в опытной группе ниже на 11,21%, в сравнении с интактной. При гистоисследовании установлено, что в опытной группе процессы репаративной регенерации протекали более интенсивно (Котомцев, В. В., 2011, 2012).

Установка кроликам в диафизы бедренных костей винтовых конических имплантатов в сочетании с коллапаном способствует активизации процессов остеогенеза в более ранние сроки и, как следствие, более стабильной фиксации титанового имплантата в костной ткани. Воспалительная активность уменьшалась уже к 7-м суткам и полностью прекратилась к 14-м, что на 7 дней быстрее, чем в контроле. Зафиксировано образование меньшего количества хрящевой ткани на 28- и 56-е сутки наблюдений на 28,22 и 58,16% соответственно. На момент завершения эксперимента объемная доля хрящевой ткани в контрольной группе составила 9,2%, тогда как в группе, где применяли коллапан, не была обнаружена. Объемная доля костной ткани на 112-й день также была выше в группе с коллапаном на

6,12%. Все это свидетельствует о создании более благоприятных условий для остеогенеза, что обеспечивает наилучший клинический результат и восстановление костной ткани в более короткие сроки (Калмин, О. В., 2013).

Включение коллапана в схему лечения экспериментального костного дефекта в вертельной области бедренной кости диаметром 2,5 мм у крыс, способствовало уменьшению объемной доли эндостальной костной мозоли на 3,25% по сравнению с контролем через четыре недели после операции. В контрольной группе мозоль представлена костными трабекулами, которые формировались преимущественно энхондральным путем, тогда как в группе с коллапаном она имела более зрелый характер и костные трабекулы были в виде пласта новообразованной костной ткани. Через 3 месяца в группе с применением коллапана отмечали значительное нарастание костной массы, объемная доля которой была на 22,4% больше по сравнению с контролем (Модина, Т. Н., 2013).

При транскортикальном диафизарном дефекте бедренной кости у крыс в группе с имплантацией коллапана установлено отсутствие признаков разрежения материнской кости, что указывает на высокую биосовместимость препарата. На 30-е сутки эксперимента относительная оптическая плотность места имплантации составила 87,8%, а на 60-е – 98% от оптической плотности материнской кости (Кореньков, А. В., 2015).

Мигулева, И. Ю. и соавт., 2022 у крыс создавали дефект в большеберцовой кости с последующей его фиксацией. Дополнительно использовали сочетания коллапана с ауто- и аллотрансплантами трех различных форм. Авторы установили, что между схемами применения смеси гидроксиапатит коллагенового материала с мелкофрагментированной аутокостью с добавлением в костный дефект аллогенного концентрата тромбоцитов в разной форме (плазма богатая тромбоцитами, криоконсервированный лизат тромбоцитов и фибриновый тромболейкоцитарный сгусток) получены сопоставимые результаты сращения. В сроки от 3 до 12 недель после остеосинтеза у 70% животных этих групп установлены активные процессы формирования костной мозоли, тогда как в группе без дополнительного сопровождения лишь у 25%. Наиболее выраженный эффект

стимуляции остеогенеза наблюдали при использовании коллапана, аутооттрансплантата и криоконсервированного лизата тромбоцитов, богатого факторами роста, что подтверждено результатами гистологических исследований.

В заключение следует отметить, что большая часть исследований внедрена в практику в области медицины человека, в то время как в ветеринарии они представлены фрагментарными экспериментальными разработками, которые имеют зачастую противоречивый характер.

Большинство существующих методов хирургического лечения патологий костей обладают доказанной эффективностью, но при этом довольно часто возникают послеоперационные осложнения. Науке известны препараты, благодаря которым возможно уменьшить сроки восстановления после полученных травм и ускорить процесс выздоровления. К ним относятся иммуностропные препараты. Изучение их действия, способов применения и комбинации этих средств с целью повышения эффективности терапии — перспективное направление, представляющее особый научный и практический интерес.

1.3.2 Иммуностропные препараты

В последнее время значительно возрос интерес специалистов медицины и ветеринарии к препаратам, способным оказывать влияние на иммунную систему человека и животного. Это обусловлено достижениями в различных областях биологии, биотехнологии и иммунологии, а также внедрением в клиническую практику современных методов оценки внутренних процессов организма. Результаты исследований отражены в публикациях (монографиях, обзорах, статьях научно-прикладного характера, других печатных изданиях) (Хаитов, Р. М., 2000, 2003, 2005; Манько, В. М., 2002; Воробьев, А. А., 2002; Новиков, Д. К., 2006; Деева, А. В., 2008; Андреева, Н. Л., 2010; Топурия, Л. Ю., 2010; Леднева, А. В., 2011; Немеровская, Т. И., 2014; Сепиашвили, Р. И., 2015; Федоров, Ю. Н., 2015; Герунов, Т. В., 2017; Пукач, Ю. С., 2018; Ханис, А. Ю., 2021; Ibrahim J., 2015).

На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации таких препаратов. Тем не менее установлены различия в терминологии, критериях оценки и других аспектах, изложенных в специальной литературе.

1.3.2.1 Терминология и классификация иммуотропных препаратов

Значительный вклад в развитие данного направления внес американский ученый Allan L. Goldstein. В 1972 году он опубликовал работу, связанную с выделением пептидов (тимозинов) из тимуса телят. С течением времени научные деятели открывают все больше препаратов, разрабатывают различные технологии их получения и находят новые им применения в медицине и ветеринарии. Довольно длительный период они были описаны под разными названиями как иммунокорректирующие, иммуностимулирующие, иммуотропные, иммунотерапевтические, иммуномодулирующие средства (Сепиашвили, Р. И., 2015).

В настоящее время подавляющая часть исследователей использует термин "иммуотропные препараты", что отражено в фармакологическом справочнике в одноименном разделе. К ним относят препараты, характеризующиеся тропизмом к иммунной системе, и обладающие той или иной степенью преимущественного воздействия на иммунную систему. Данное определение было предложено Манько, В. М. и соавт., 2002 под названием «иммуномодуляторы». Но вместе с тем стоит обратить внимание, что ранее Хаитов, Р. М. и соавт., 2000, 2003, 2005 предложили классификацию с делением на иммуностимуляторы, иммуномодуляторы, иммунодепрессанты (применение последних в ветеринарии крайне ограничено). Как указывают Хаитов, Р. М., 2000, 2003; Манько, В. М., 2002; Сепиашвили, Р. И., 2015 к этому классу нельзя отнести различные воздействия, вещества и другие препараты (ионизирующее излучение, БАДы, витамины, эубиотики и т.д.) с различной степенью интенсивности влияния на иммунную систему, так как они не обладают тропностью (специфическим действием) к иммунной системе. Их следует рассматривать как неспецифические препараты, в определенной степени

оказывающие депрессивное или стимулирующее действие. Вместе с тем к иммуностропным следует относить препараты, являющиеся продуктом выделения путем фракционирования лекарственных трав или семян, различных микроорганизмов, других патогенов, биологических субстратов. Так, Сепиашвили, Р. И., 2015 был предложен новый термин - «иммуностропные препараты». Он сохранил редакцию прежнего определения и в полной мере отразил свойства данной группы.

Многие авторы предлагают классификацию иммуностропных препаратов, опираясь на их происхождение (экзогенное, эндогенное, биологическое, химическое и др.), а также на характер их воздействия на систему иммунного гомеостаза (иммуномодуляторы, стимулирующие активность системы, и иммунодепрессанты, оказывающие тормозящее, подавляющее действие и др.) (Хаитов, Р. М., 2000, 2003; Морозов, В. Г., 2000; Федоров, Ю. Н., 2001., Воробьев, А. А., 2002; Манько, В. М., 2002., Петров, О. Г., 2002; Топурия, Л. Ю., 2010; Исаков, В. А., 2014; Сепиашвили, Р. И., 2015; Федоров, Ю. Н., 2015; Федоренко, Т. В., 2018; Маркова, Т. П., 2019; Nikamp F.P. et al., 2011; Ibrahim Jantan et al. 2015).

Предложенная Сепиашвили, Р. И., 2015 и Марковой, Т. П., 2019 классификация значительно расширила перечень иммуностропных препаратов с учетом их происхождения, воздействия на иммунную систему и гомеостаз, что является наиболее актуальным для их использования в медицине и ветеринарии.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что все иммуномодуляторы независимо от происхождения объединяют общие для них свойства – тропизм к иммунной системе и способность влиять на иммунный ответ (количественно и качественно) в зависимости от характера изменений, возникающих в организме, а применительно к хирургии на действие травмирующего фактора.

1.3.2.2 Применение иммуностропных препаратов

На сегодняшний день специалисты ветеринарной и гуманной медицины уделяют особое внимание заболеваниям, в основе которых лежит изменение иммунного статуса. В связи с этим наблюдается увеличение количества иммуностропных препаратов, способных вызывать разнонаправленный иммунный ответ (Вихирева, М. В., 2016). Кроме того, большое значение имеет не только выбранный препарат, но и способы его применения, пути введения, частота и продолжительность приема, а также момент начала терапии.

Применение данной группы препаратов широко изучено в медицине человека и в ветеринарии. Например, их использование актуально для стимуляции воспроизводительной функции продуктивным животным (Деева, А. В., 2008; Аглюлина, А. Р., 2011; Безбородов, Н. В. 2017; Романенко, В. Н., 2018; Крячко, О. В., 2021, 2022), повышения неспецифической резистентности телят (Мосеева, А. И., 2017; Великанов, В. И., 2020), при гнойно-воспалительных заболеваниях (Земсков, А. М., 2011; Якушин, С. В., 2012), для усиления иммунного ответа при вакцинации (Бурдейный, В. В., 2010; Якубовская, М. Ю., 2011; Николаева, О. Н., 2017; Пукач, Ю. С., 2018), для ускорения репаративной регенерации при экспериментальной травме кожи у животных (Бобынцев, Я. И., 2015; Стекольников, А. А., 2018, 2019; Смахтин, М. Ю., 2020; Чуланова, А. А., 2021; Маль, Г. С., 2022), при кастрации поросят (Решетняк, В. В., 2021; Plemashov K., 2022) и в комплексном лечении других заболеваний (Лютинский, С. И., 1991; Чапанов, С.Х.С., 1991; Козлов, Ю. С., 2005; Андреева, Н. Л., 2010; Вихирева, М. В., 2016; Мокренко, Е. В., 2016; Заморский, И. И., 2018; Саркисян, Н. Г., 2019; Касимова, А. Р., 2020).

Особого внимания заслуживают данные об использовании иммуностропных средств в хирургии. Так, положительные результаты были получены в гуманной медицине при лечении переломов нижней челюсти (Ивасенко, П. И., 2007; Марченкова, Л. О., 2017; Рахимов, З. К., 2019); при открытых и закрытых переломах трубчатых костей (Колобов, С. В., 2008; Крючков, Р. А., 2013); в

неотложных плановых хирургических вмешательствах и онкологических операциях (Бурков, И. В., 2008; Смирнов, В. С., 2011); при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом, с множественными травмами – черепно-мозговыми, переломами бедренных, плечевых костей, костей голени (Винник, Ю. С., 2014; Маланчук, В. А., 2014; Громов, М. И., 2006, 2019; Жанкин, Б. А., 2017; Лебедев, М. Ю., 2017; Щеголева, Л. С., 2017; Джумабеков, С. А., 2018; Каримов, М. Ю., 2018; Крестова, Е. И., 2018; Салохиддинов, Ф. Б., 2019; Цискарашвили, А. В., 2019; Пивоварова, Л. П., 2020); при травматической болезни (Гизингер, О. А., 2022).

В последнее время в специальной литературе многих стран увеличилось число публикаций, посвященных обоснованию и практическому применению препаратов на основе пептидных комплексов, выделенных их органов животных. Они обладают высокой эффективностью (даже в малых дозах) и отсутствием побочных реакций. В медицине широко известны такие препараты импортного происхождения как румалон (Румыния), раверон и солкосерил (Швейцария), актовегин (Австрия) и др. (Хавинсон, В. Х., 2020).

Применительно к теме работы наибольший интерес для нас представляют тимомиметики – препараты, выделенные из тимуса животных и их синтетические аналоги, известные в литературные как гормоны иммунитета, регуляторные пептиды, пептидные тимомиметики и др. (Малинин, В. В., 2012; Федоренко, Т. В., 2018; Соколова, Т. М., 2019).

Они обеспечивают связь между различными системами организма – нервной, эндокринной и иммунной, влияя, в основном, на клеточное звено иммунитета. Препараты различаются по молекулярной массе, происхождению (природные или синтетические). В клинической практике они представлены Т-активинном, тимактидом, тималином, тимостимулином и др., а также их аналогами синтетического происхождения – тимогеном, бестимом, вилозеном, иммунофаном и др.

Вместе с положительными сторонами применения тимомиметиков природного происхождения отмечают также их недостаток – многокомпонентный состав, затрудняющий изучение и обоснование молекулярного механизма действия

(Хайтов, Р. М., 2000, 2005). Наиболее полно этот вопрос отражен Хавинсоном, В. Х., 2021 на примере тималина, представляющего экстракт, активность которого обусловлена эффектами трех составляющих пептидов – тимогеном, вилоном, кристагеном, известных под названием «короткие пептиды». Причем активность некоторых из них (тимогена, вилона) превосходила в 2-3 раза действие тималина.

Известно, что хирургическое вмешательство, включающее в себя комплекс всех необходимых мероприятий (предоперационную подготовку, наркоз, операцию, применение лекарственных препаратов и др.), оказывает негативное влияние на основные компоненты иммунной системы (Ермошкина, Т. В., 2006; Земсков, А. М., 2011; Черноусов, Ф. А., 2012; Зарубина, И. В., 2016). В связи с этим возникает вопрос о начале биокорректирующей терапии в до – при плановых операциях, во время или в послеоперационный период, или комплексно в оба периода; при случайных травмах – сразу, в ранние сроки или спустя несколько дней.

Для более полного освещения данного вопроса мы использовали как ветеринарные, так и медицинские источники (Чернигов, Ю. В., 2009; Смирнов, В. С., 2004, 2011; Логвинов, И. И., 2011; Сахно, Н. В., 2012, 2019; Стекольников, А. А., 2018; Чуланова, А. А., 2022).

Так, Смирнов, В. С., 2004 оценивая эффективность действия тимогена, отмечает высокую зависимость не только от вида и тяжести поражения, но и от начальных сроков биокорректирующей терапии. Автор утверждает, что применение препарата нецелесообразно на ранних стадиях травматической болезни (в первые 3 суток после повреждения, когда наблюдается период физиологической иммуносупрессии). В связи с повреждением гистогематических барьеров существует риск возникновения аутоиммунной реакции на некротизированные или поврежденные ткани вследствие стимуляции иммунитета. Кроме того, в этот период происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, а иммуностропный препарат может спровоцировать усиление воспалительного процесса, что приведет к различным осложнениям. По этой причине автор рекомендует использовать тимоген в лечении болезни длительного сдавливания с

3-го дня, а при ожоговой (термической) травме — с 5-7, в кардиохирургии с 4–6. На фоне данной схемы применения у 79–83% пациентов после операции наблюдали ускорение репаративных процессов в ранах, и снижение гнойно-некротических осложнений, а также уменьшения показателя летальности с 0,31 до 0,08%.

Аналогичной точки зрения придерживается Чернигов, Ю. В., и соавт. 2009 которые рекомендуют начать курс иммунотерапии с 8–12 дня после хирургического вмешательства. По данным авторов, препарат глутоксим (глутамил-цистеинил-глицин динатрия) эффективен в качестве профилактики возникновения остеоартроза при лечении повреждений тазобедренного сустава. Он способствует более быстрому восстановлению тканей и значительно уменьшает риски развития болезни.

Между тем, многие авторы считают актуальным проводить иммунотерапию в ранние сроки после получения травмы (Логвинов, И. И., 2006; Сахно, Н. В., 2012; Петленко, С. В., 2017).

По данным Логвинова, И. И., 2011 применение тимогена у собак сразу после операции, продолжительностью 10 дней, при лечении экспериментального перелома бедренной кости способствует благоприятному течению репаративной регенерации костной ткани. Об этом свидетельствует более быстрое восстановление количества эритроцитов и лейкоцитов до исходного уровня. Кроме того, у животных срок формирования костной мозоли в среднем наступил на 4–5 дней быстрее, чем при традиционном методе лечения. В группе, где использовали иммуностимулятор, регистрировали высокую активность уровня щелочной фосфатазы до 45 суток, в то время как в контроле — до 60, что указывает на более поздние сроки формирования костной мозоли.

При лечении косых переломов диафиза большеберцовой кости у собак и кошек, Сахно, Н. В., 2012 применял тимоген, значительно влияющий на иммунный статус организма животных по той же схеме. Установлено, что на 3-й день послеоперационного периода под воздействием иммуностимулятора произошло увеличение уровня Т- лимфоцитов и НК-клеток в крови. Одновременно с этим

зарегистрировано снижение уровня В-лимфоцитов. Это объясняется корригирующим эффектом, который тимоген оказывает на структурно-функциональные показатели Т- и В-звеньев иммунной системы.

Петленко, С. В. и соавт., 2017 сообщают о положительном результате применения тимогена у людей в составе комплексной терапии тяжелой механической политравмы различного генеза. Суточная доза препарата 100 мкг 10-дневным курсом начиная не позднее 24 часов после получения травмы способствовала снижению частоты и уменьшению длительности осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма, нормализации структурно-количественных показателей и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, ускорению регенерации поверхности травматических повреждений и послеоперационных ран на фоне уменьшения длительности терапии на 15-20%.

По данным Сахно, Н. В. и соавт., 2019 применение препарата Азоксивет при лечении повреждений длинных трубчатых костей у собак через 72 часа после остеосинтеза способствовало ускоренной консолидации тканей, восстановлению опорной функции, а также снижению числа послеоперационных осложнений. Показано также, что при отсроченном хирургическом вмешательстве автор рекомендует применять препарат за 2–3 дня до остеосинтеза, что является дополнительной мерой профилактики осложнений.

Наряду с определением сроков начала биокорригирующей терапии иммуностропными препаратами существенным вопросом является определение возможностей их комбинированного применения, потенцированного или синергичного действия, а также неблагоприятного исхода – оппозитного.

Ковальчук, Л. В. и соавт., 2005 считают, что применение комбинации препаратов «Тимоген» – «Суперлимф» (стандартизированного комплекса цитокинов) при остеомиелите, на вторые сутки после операции, в 53% случаев способствовало уменьшению площади раневой поверхности. Это позволило при завершении оперативного вмешательства, полностью ушить рану. Использование такого сочетания средств на 1, 2 и 3–й дни после операции в сочетании со

стандартной терапией (использованием антибиотиков, сульфаниламидов, химиотерапии, протеаз) способствовало быстрой перестройке кости и улучшению ее структуры.

По данным Леоновой, С. В., 2006 применение антиоксиданта сел-плекса (препарата полученным микробиологическим методом из дрожжевых клеток) и тимогена в послеоперационный период 10-14 - дневным курсом при лечении косых переломов большеберцовой кости у собак сократило в среднем на 5-6 суток срок формирования костной мозоли по сравнению с традиционным методом терапевтического воздействия.

Значительный интерес представляет работа группы ученых, посвященная определению регенеративной активности регуляторных пептидов тимогена, даларгина и Gly-His-Lys (глицин–гистидин–лизина), а также их комбинаций в условиях экспериментального перелома бедренной кости у крыс (Чердаков, В. Ю., 2010, 2012; Смахтин, М. Ю., 2019, 2020, 2021; Маль, Г. С., 2022; Чуланова, А. А., 2022). Препараты вводили разными методами: внутримышечно, внутрикостно или внутрибрюшинно, сразу после операции, курсом длительностью 10 дней. Показатели фагоцитарно- и кислородзависимой активности нейтрофилов в крови, по данным гистологических и рентгенологических исследований свидетельствовали о том, что все препараты оказывали стимулирующее действие на адгезию нейтрофилов, более выраженную при использовании тимогена. Зарегистрировано, что пептиды также обладали синергичными иммуностимулирующими и репаративными свойствами. Важно отметить, что наиболее выраженное иммуностимулирующее репаративное действие было установлено при использовании комбинации GHL+даларгин. Аналогичные данные о повышении иммуностимулирующего и репаративного действий тимогена, даларгина и GHL и их сочетаний также были получены в условиях экспериментальных ран кожи животных (Бобынцев, Я. И., 2015; Стекольников, А. А., 2018; Чуланова, А. А., 2021). На основании проведенных исследований авторы пришли к выводу, что применение вышеуказанных пептидов и их комбинаций с учетом их синергичного действия и усиления репаративной активности могут быть использованы для

стимуляции восстановительных процессов при ранах кожи и переломах у животных.

Известно, что травмы сопровождаются большим количеством изменений иммунной системы и неспецифической резистентностью организма. Вместе с тем необходимо учитывать, что глубина и тяжесть повреждений детерминируют с тяжестью поражения. Также установлено, что иммунная система играет важную роль в репаративной регенерации костной ткани (Смирнов, В. С., 2011; Белохвостикова, Т. С., 2013, 2017). Поэтому применение иммуностропных препаратов в травматологии и ортопедии при лечении больных с посттравматическими нарушениями актуально на сегодняшний день.

Эффективность действия иммуностропных препаратов в случае хирургической патологии (переломах, ранах и др.) у животных весьма неоднозначна — такой вывод можно сделать после проведенного анализа доступной литературы. Наблюдается достаточно широкий спектр биологической активности: это не только влияние на регенерацию тканей, но и другие не менее важные свойства. Например, антиоксидантные, иммуностропные, противовоспалительные и др. Прослеживается зависимость степени выраженности реакций от характера препаратов, способов, доз, времени и отдельного или сочетанного методов их применения. Кроме того, большое значение имеет сам костно-мышечный дефект: его размер, тип и прочие показатели.

Невзирая на успехи в области хирургии, на сегодняшний день нет исчерпывающих данных по вопросу комплексного практического применения иммуностропных препаратов. Например, при изучении экспериментальных и клинических лечебных действий таких лекарственных средств стоит обратить внимание на то, что данные исследователей в отношении их эффективности заметно разнятся. Вероятно, это обосновано многообразием методических приемов и множеством факторов, влияние которых не было учтено.

Таким образом, разработка новых способов стимуляции репаративного остеогенеза является одним из перспективных направлений развития современной

травматологии и ортопедии. Своевременное и рациональное использование лекарственных препаратов, обладающих иммунокорректирующим действием, позволит улучшить результаты лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата различной этиологии у больных как в гуманной, так и в ветеринарной медицине.

1.4 Заключение по обзору литературы

Анализ научной литературы показал, что перелом кости - одна из наиболее распространенных патологий опорно-двигательного аппарата у животных.

Как правило, лечение в таких случаях основано на консервативном и оперативном способах со стандартным медикаментозным сопровождением, что, к сожалению, не всегда приводит к желаемому положительному результату.

В связи с этим специалисты в области медицины с целью стимуляции репаративного остеогенеза при лечении переломов костей и других костных патологий стали чаще использовать трансплантаты различного происхождения. Наиболее популярными из них являются препараты, в состав которых входит гидроксиапатит. Также для ускорения процессов регенерации применяют иммуностимулирующие препараты (особенно из группы тимомиметиков). Среди первых особого внимания заслуживает коллапан, среди последних - синтетический препарат тимоген.

Сведения об их использовании в ветеринарной медицине крайне ограничены, а по некоторым аспектам полностью отсутствуют. Несмотря на то, что тимоген достаточно широко применяют в ветеринарии, до настоящего остается открытым вопрос о возможности его использования при переломах костей в сочетании с биокомпозиционными материалами, в частности - с коллапаном. Также актуален вопрос и о начальных сроках иммуностимулирующей терапии.

Все вышеизложенное послужило теоретическим обоснованием для выполнения данной научной работы.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследований

Работа выполнена в период с 2016 по 2022 гг. на кафедре «Внутренние незаразные болезни, хирургия и акушерство», ветеринарной клинике ФГБОУ ВО «Костромская ГСХА». Биохимические исследования проведены в ветеринарной лаборатории ООО «Веттест» (г. Москва), рентгенологические – ОГБУ Костромская СББЖ, гистологические – лаборатории Центра доклинических исследований ФГБУ «ВНИИЗЖ» (г. Владимир).

Экспериментальной моделью являлись беспородные белые крысы, подобранные по принципу пар-аналогов с учетом возраста (5 – 6 месяцев) и живой массы (180 – 250 г). Животных контрольных и подопытных групп содержали в виварии ветеринарной клиники ФГБОУ ВО Костромской ГСХА в одинаковых зоогигиенических условиях на стандартном пищевом рационе в соответствии с «Европейской директивой 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях» и Международным стандартом ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

В качестве препаратов использованы:

1. Коллапан-Л – представляет собой биологически активный биокомпозиционный материал. В его состав входят наноструктурированный синтетический гидроксиапатит, коллаген и антимикробное средство - линкомицина гидрохлорид, сохраняющий свою активность в ране до 20 суток. Препарат обладает остеокондуктивными (является постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой формируется новообразованная кость) и остеоиндуктивными свойствами. Он полностью замещается костной тканью без образования фиброзной прослойки, не вызывает отторжения, нагноения и аллергических реакций. Производитель ООО «Интермедапатит» (Россия), (в статьях зашифрован под названием РВИ).

2. Тимоген – иммунотропный синтетический препарат отечественного производства, в состав которого входит альфа-глутамил-триптофан натрия, оказывающий регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма. Стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения. Улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Разработан ЗАО «МБНПК «Цитомед», произведен ООО «Компания «Деко» (Россия) (в статьях зашифрован под названием РВ-2).

В предварительных опытах отработывали методику отбора крови (из сердца, бедренной вены), проводили оценку в сравнительном аспекте гематологических показателей, полученных автоматическим и классическим (визуальным) методами исследования и изучения биохимических параметров сыворотки крови беспородных крыс (Стекольников, А. А., 2019, 2020).

В экспериментальных условиях на модели перелома бедренной кости определяли эффективность применения коллапана-Л и тимогена по данным: гематологических, биохимических показателей, результатов рентгенологических и гистологических исследований костной структуры, устойчивости костной мозоли к механическому воздействию на разрыв в зависимости от способов применения (раздельного или комбинированного) и сроков начала биокорректирующей терапии.

Экспериментальных животных распределяли на шесть групп (контрольную и пять подопытных, n=18 в каждой), а затем моделировали перелом правой бедренной кости. Перед операцией крысам внутримышечно инъецировали золетил 100 в дозе 5 мг/100 г живой массы. Затем в стерильных условиях после подготовки операционного поля на латеральной поверхности бедренного сегмента тазовой конечности послойно после прямого кожного разреза выделяли прямые мышцы и подвздошно-большеберцовый тракт на средней его трети. Затем производили рассечение широкой фасции бедра. Доступ к сегменту бедренной кости осуществляли методом тупой препарирования мышц и разведения их в перпендикулярном к оси кости направлении. Поперечную остеотомию проводили циркулярной пилой с алмазным наконечником до полного распила кости. Во время манипуляции с целью профилактики термического ожога костной ткани линию

распила орошали стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Удаляли костный опил. Далее выполняли интрамедуллярный остеосинтез: в проксимальный сегмент с помощью операционной дрели вводили спицу Киршнера диаметром 1,2 мм до появления ее над кожей в проекции большого вертела. Затем, производили сопоставление костных отломков (проксимального и дистального), и спицу вводили в дистальный сегмент до эпифиза с последующим закладыванием биокомпозиционного препарата коллапан-Л в пространство между отломками костей. Далее излишек выступающей в области большого вертела спицы обрезали заподлицо с костью. Рану ушивали послойно, затем обрабатывали тетрациклином аэрозолью спрей. Всем животным вводили комплексное антибактериальное средство ветбицин-5 в дозе 10 Ед на 1 кг живой массы.

Крысам контрольной группы коллапан-Л и тимоген не применяли. В 1-й подопытной группе во время остеосинтеза в пространство между концами по линии перелома на 2/3 заполняли гранулами коллапана-Л, во 2-й инъецировали тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы сразу после операции, в течение 5; в 3-й инъецировали тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы на пятый день после операции в течение 5 дней; в 4-й использовали совместно коллапан-Л и тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы сразу после операции, в течение 5 дней; в 5-й использовали совместно коллапан-Л и тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы на пятый день после операции в течение 5 дней. Дизайн опыта представлен на рисунке 1.

Отбор крови проводили под эфирным наркозом из сердца, для морфологических исследований в пробирки с антикоагулянтом «IMPROMINI с ЭДТА К3» («Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай.), а для биохимических – без него.

Определение гематологических показателей выполнены на 30 крысах, распределенных на шесть групп (контрольную и пять подопытных, n=5 в каждой). Исследования проводили на автоматическом анализаторе Vet Scan HM5 (компания Awareness Technology, США).

Моделирование простого поперечного перелома правой бедренной кости с последующей фиксацией отломков кости интрамедуллярным методом

- медикаментозное сопровождение: комбинированный наркоз, антибиотикотерапия и обработка операционной раны тетрациклин спреем
- отбор материала для гематологических исследований до операции, 7, 14, 21-е сутки после операции
- отбор крови для биохимических исследований до операции, 7, 14, 21, 28 и 45-е сутки после операции
- рентгенологические исследования до операции, 7, 14, 21, 28 и 45-е сутки после операции
- гистологические исследования на 45-е сутки после операции
- определение прочности костной мозоли к воздействию механического фактора (на разрыв) на 45-е сутки после операции

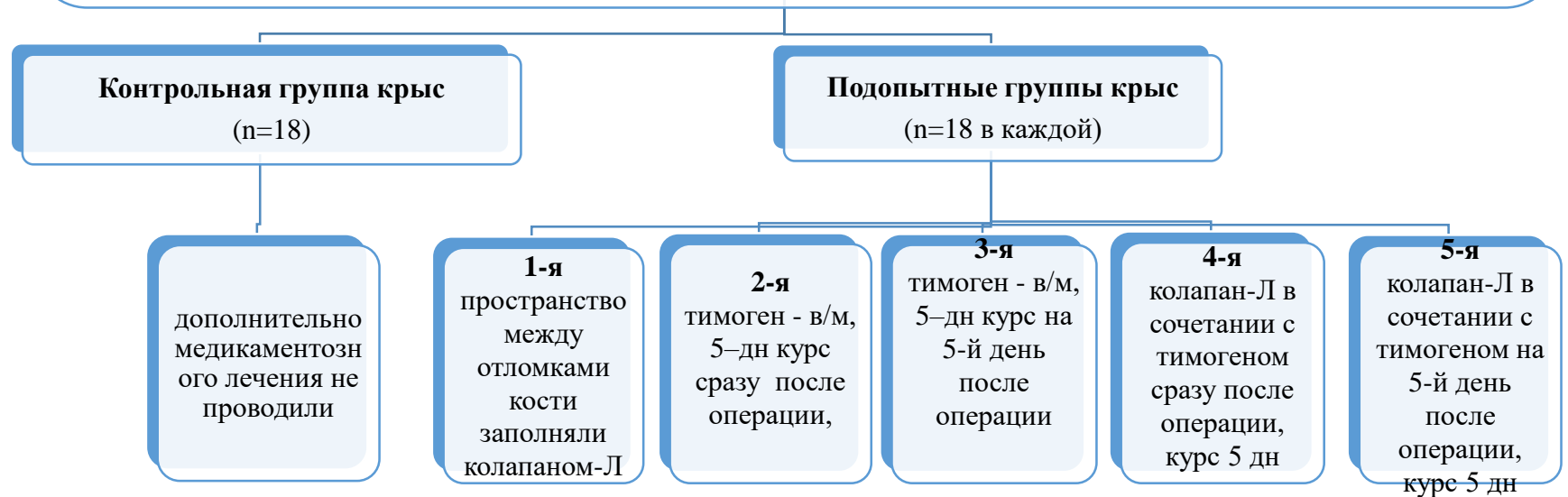


Рисунок 1 – Дизайн опыта

Определение гематологических показателей выполнены на 30 крысах, распределенных на шесть групп (контрольную и пять подопытных, n=5 в каждой). Исследования проводили на автоматическом анализаторе Vet Scan HM5 (компания Awareness Technology, США). Перечень показателей включал: число эритроцитов (RBC, $\times 10^{12}/л$), их средний объем (MCV, фл) и ширину распределения популяций (RDWc) гематокрит (HCT, %), концентрацию гемоглобина (HGB, г/дл), среднее его содержание (MCH, пг) и концентрацию в эритроцитах (MCHC, г/дл), количество лейкоцитов (WBC, $\times 10^9/л$), абсолютное и относительное содержание лимфоцитов (LYM, $\times 10^9/л$, %), гранулоцитов (GRN, $\times 10^9/л$, %) и клеток средних размеров (MID, $\times 10^9/л$, %) – интегральный показатель, включающий в себя эозинофилы, базофилы и моноциты. Результаты учитывали до операции, на 7-, 14- и 21-е сутки после (Стекольников, А.А., 2019; Искалиев, Е.А., 2020).

Определение биохимических показателей крови выполнены на 30 крысах, распределенных на шесть групп (контрольную и пять подопытных, n=5 в каждой). Исследования выполнены на автоматическом анализаторе Catalyst One компании IDEXX, работа которого основана на технологии сухой химии. Перечень биохимических показателей включал: общий белок (TP), альбумины (Alb), мочевины (Urea), креатинин (Creat), глюкоза (Glu), щелочная фосфатаза (ALP), аланин – и аспартатаминотрансфераза (ALT и AST), кальций (Ca), фосфор (P), натрий (Na), калий (K), хлор (Cl), общий билирубин (T.bil). Коэффициент де Ритиса (AST/ALT), глобулин (Glob), альбумин/глобулиновое соотношение (A/G) определяли расчетным методом. Результаты учитывали до операции, на 7, 14, 21, 28 и 45-е сутки после (Решетняк, В.В., 2021).

Отбор биоматериала для гистологических исследований и оценки прочности костной мозоли к воздействию механического фактора – бедренную кость (интактную и оперированную), отбирали на 45-е сутки после эвтаназии животных диоксидом углерода (в соответствии с «Европейской директивой 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях») с последующей фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина.

Гистологические исследования выполнены на 30 крысах, распределенных на шесть групп (контрольную и пять подопытных, $n=5$ в каждой). Опыты по определению прочности костной ткани на разрыв (в ньютонах) выполнены на 40 крысах, всего отобрано сорок пар бедренных костей (от каждого животного оперированную и интактную) (Решетняк, В. В., 2021).

Образцы, предназначенные для гистологического исследования, подвергали декальцинации в декальцинирующей жидкости (ООО «Креоника», Россия). Проводку осуществляли в гистопроцессоре TLP-720 (ООО «Креоника», Россия). Заливку проводили на станции заливки ESD-2800 (Россия, ООО «Креоника»). Срезы толщиной 5-8 мкм готовили на ротационном полуавтоматическом микротоме RMD-3000 (ООО «Креоника», Россия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, по Ван-Гизону в стейнере линейном автоматическом ALS-96 (ООО «Креоника», Россия). Гистопрепараты исследовали с помощью микроскопа Микмед - 6 (ЛОМО, Россия). Измерение и фотодокументирование проводили с помощью видеокамеры E31S PM («Hangzhou Touptek Photonics Co.,Ltd», Китай) и программного обеспечения ToupView («Hangzhou Touptek Photonics Co.,Ltd», Китай). На пяти полях каждого из пяти препаратов групп определяли соотношение тканевых компонентов в месте примыкания отломков кости (зоне операции) - костной, хрящевой и соединительной тканей. Калибровку измерительной шкалы видеокамеры проводили с помощью объект-микрометра проходящего света ОМП (ЛОМО, Россия). Результаты обрабатывали вариационно-статистическими методами с использованием программы Statistica 7.0.

При определении прочности костной мозоли к воздействию механического фактора бедренную кость фиксировали с помощью накидных на ее метафизы (проксимальный и дистальный) петель из нитей, концы которых были закреплены в разрывной машине ИР-5046-05. Затем прикладывали нарастающую нагрузку до ее полного разрыва, определяя таким образом предельную нагрузку. Результаты предоставлены в виде процентного отношения нагрузки, которую выдерживала кость больной (после операции) конечности к нагрузке интактной (здоровой),

выраженной в процентах. Данный способ позволяет полностью соблюсти принцип аналогов, нивелировать индивидуальные особенности организма и более достоверно определить прочность кости к механическим нагрузкам.

В работе использовано 108 крыс. Проведено исследований: 1680 – морфологических, 3060 – биохимических; 30 – гистологических, 180 – рентгенологических, 80 – определение прочности костной мозоли на разрыв.

Цифровой материал результатов исследования подвергнут статистической обработке с использованием программы «Microsoft Office Excel 2010» – учитывали среднюю арифметическую и ее ошибку ($M \pm m$), а также критерий достоверности по Стьюденту (Лакин, Г. Ф., 1990).

2.2 Результаты исследований

2.2.1 Влияние коллапана-Л, тимогена и их комбинаций на гематологические показатели крыс

Данные исследования крови представлены в таблице 1 и 2.

Данные таблицы 1 и 2 свидетельствуют о том, что гематологические показатели у животных всех групп на протяжении всего периода эксперимента находились в пределах физиологической норм (Пономарева, Е. И., 2015; Павлова, О. Н., 2015).

На 7-е сутки после операции у крыс контрольной, 1, 2, 3 и 5-й подопытных групп (исключая 4-ю), регистрировали незначительное снижение количества эритроцитов (на 3,75; 1,27; 2,56; 12,20; 7,50%, соответственно), уровня гемоглобина и гематокрита на 2,03; 3,97; 1,96; 4,52; 4,12; 3,33% и на 5,19; 4,04; 0,46; 14,26; 5,57; 5,24%, соответственно. Вероятно, это могло быть обусловлено кровопотерями во время хирургического вмешательства.

Таблица 1 – Динамика показателей эритроцитов, гематокрита, среднего объема и ширины распределения популяций эритроцитов, гемоглобина, среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах (M±m)

Показатели	Контрольная	Подопытные группы				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
До операции						
RBC, 10 ¹² /л	8,0±0,20	7,9±0,20	7,8±0,60	8,2±0,30	8,0±0,30	8,0±0,20
HCT, %	44,3±0,80	44,6±1,20	43,2±2,70	47,0±1,60	44,9±2,20	45,8±1,00
MCV, фл	55,6±1,30	56,2±0,50	55,8±1,30	57,6±2,00	55,8±0,70	57,2±1,30
RDWс, %	16,4±0,70	16,8±0,80	16,3±0,80	16,4±0,40	17,2±0,80	16,2±0,50
HGB, г/дл	14,8±0,40	15,1±0,40	15,3±0,50	15,5±0,60	14,6±0,60	15,0±0,30
MCH, пг	18,7±0,50	19,2±0,60	20,0±1,00	19,0±0,70	18,0±0,20	18,7±0,20
MCHC, г/дл	33,5±0,60	33,9±0,80	35,6±1,20	33,0±0,60	32,6±0,40 [×]	32,7±0,80
7 сутки						
RBC, 10 ¹² /л	7,7±0,40	7,8±0,60	7,6±0,40	7,2±0,40	8,2±0,70	7,4±0,50
HCT, %	42,0±1,00	42,8±3,20	43,0±1,40	40,3±2,50	42,4±2,70	43,4±2,70
MCV, фл	56,2±1,50	55,6±0,90	57,0±1,70	56,0±1,50	55,3±1,70	56,0±0,710
RDWс, %	17,2±0,50	17,6±1,20	19,1±0,20 ^{▪▪, *}	19,5±1,30	17,6±1,50	16,4±0,50
HGB, г/дл	14,5±0,50	14,5±0,30	15,0±0,30	14,8±0,10	14,0±0,80	14,5±0,80
MCH, пг	19,4±0,50	21,9±2,00	19,9±1,00	20,8±1,20	18,1±0,80	18,7±0,60
MCHC, г/дл	34,5±0,80	34,8±2,90	34,9±0,90	37,4±2,70	32,9±0,60	33,3±0,70
14 сутки						
RBC, 10 ¹² /л	7,8±0,30	7,1±0,60	7,8±0,10	8,0±0,40	7,3±0,40	10,5±1,40
HCT, %	44,4±1,20	39,7±3,20	44,4±1,20	44,6±1,50	40,8±0,50 [▪]	59,1±8,40
MCV, фл	57,2±1,40	56,6±1,30	56,8±1,70	55,8±1,80	55,7±2,90	56,0±0,80
RDWс, %	17,4±0,50	18,0±1,20	17,3±0,60 [×]	18,1±0,80	18,9±1,90	18,9±1,00
HGB, г/дл	14,8±0,20	13,4±0,90	15,0±0,20	15,0±0,60	13,9±0,20 [▪]	16,7±0,80 [▪]
MCH, пг	19,0±0,60	19,1±0,60	19,2±0,30	18,7±0,20	19,0±0,70	16,7±1,50
MCHC, г/дл	33,3±0,50	34,0±0,60	33,8±0,50	33,5±0,70	34,0±0,70	29,9±2,90
21 сутки						
RBC, 10 ¹² /л	7,9±0,10	7,8±0,20	8,0±0,30	8,5±0,50	8,0±0,50	7,8±0,30
HCT, %	41,7±2,80	44,5±1,80	41,2±2,50	40,1±1,60	44,1±0,70 [×]	43,1±0,90
MCV, фл	52,8±3,40	57,3±1,50	51,5±2,10	47,6±1,30 [×]	55,3±2,60	55,4±1,30
RDWс, %	16,9±0,10	18,1±0,90	17,0±0,30	18,0±1,10	18,5±1,50	17,7±0,40
HGB, г/дл	15,4±0,30	15,3±0,30	16,1±0,20	16,1±0,50	14,6±0,40	15,2±0,20
MCH, пг	19,5±0,40	19,8±0,50	20,2±0,50	19,1±0,70	18,4±1,10	19,5±0,90
MCHC, г/дл	37,5±2,40	34,6±1,10	39,5±1,80 [×]	40,2±1,10 [×]	33,1±0,80	35,1±1,10

Примечание: достоверность различий приведена: 1. ▪ (P<0,05), ▪▪ (P<0,01) – по отношению к контрольной группе; 2. * (P<0,05) – по отношению к предыдущему показателю внутри группы

На 14-е сутки более существенные изменения выявлены в группах применения коллапана-Л отдельно или в сочетании с тимогеном, в разные сроки. Уровень эритроцитов, гематокрита и гемоглобина в 1 и 4-й подопытных группах снизился в сравнении с показателями до операции на 10,13; 10,99; 11,26 % и 8,75; 9,13; 4,79%, тогда как в 5-й эти показатели повысились на 31,25; 29,04; 11,33%, соответственно. Динамика остальных показателей носила разнонаправленный характер.

К концу опыта количество гемоглобина, среднего его содержания и концентрации в эритроцитах, а также ширина распределения популяций эритроцитов во всех группах превышали показатели, полученные до операции. В то же время уровень гематокрита и среднего объема эритроцитов (кроме 1-й подопытной) были ниже. Количество эритроцитов превышало исходносодержащий уровень только во 2 и 3-й подопытных группах на 2,60 и 3,70%, соответственно, где животные были обработаны только тимогеном.

Таблица 2 – Динамика показателей лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов и клеток средних размеров (M±m)

Показатели	Контрольная	Подопытные группы					
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
До операции							
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	12,5±0,80	10,8±1,21	12,7±1,86	15,0±3,17	13,4±2,33	9,5±2,28	
LYM	$\times 10^9/\text{л}$	<u>8,3±0,47</u>	<u>7,3±0,67</u>	<u>9,1±1,27</u>	<u>10,5±2,50</u>	<u>10,0±2,11</u>	<u>6,9±1,60</u>
	%	66,3±2,96	68,6±4,08	72,0±1,98	67,4±4,92	71,3±4,81	72,6±2,11
GRN	$\times 10^9/\text{л}$	<u>3,8±0,56</u>	<u>3,1±0,54</u>	<u>3,4±0,72</u>	<u>4,0±0,99</u>	<u>3,0±0,32</u>	<u>2,1±0,48</u>
	%	30,1±2,90	28,0±3,52	26,0±2,00	27,2±3,89	25,2±4,53	23,4±1,67
MID	$\times 10^9/\text{л}$	<u>0,4±0,12</u>	<u>0,4±0,20</u>	<u>0,2±0,06</u>	<u>0,5±0,18</u>	<u>0,4±0,18</u>	<u>0,5±0,27</u>
	%	3,5±0,94	3,4±1,27	2,0±0,76	5,4±2,45	3,4±1,70	4,1±1,52
7 сутки							
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	13,4±1,47	13,1±1,91	15,9±0,48	15,1±2,71	12,5±1,48	14,2±2,14	
LYM	$\times 10^9/\text{л}$	<u>8,7±1,08</u>	<u>8,6±1,53</u>	<u>11,6±0,67</u>	<u>10,8±2,44</u>	<u>8,1±1,11</u>	<u>9,2±1,71</u>
	%	65,3±3,34	64,5±3,06	73,0±2,15	68,7±4,83	63,3±6,67	65,9±2,52
GRN	$\times 10^9/\text{л}$	<u>4,4±0,59</u>	<u>4,2±0,52</u>	<u>3,8±0,26</u>	<u>3,8±0,30</u>	<u>4,1±0,82</u>	<u>4,3±0,21**</u>
	%	32,9±2,72	32,6±2,47	24,1±2,07	28,2±4,50	34,4±7,05	30,6±3,55
MID	$\times 10^9/\text{л}$	<u>0,3±0,15</u>	<u>0,3±0,10</u>	<u>0,5±0,10</u>	<u>0,5±0,15</u>	<u>0,3±0,05</u>	<u>0,7±0,49</u>
	%	1,9±0,96	2,9±0,91	2,9±0,69	3,1±0,78	2,3±0,58	3,5±1,73

14 сутки							
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	14,7 \pm 1,68	14,4 \pm 1,25	16,8 \pm 0,88	12,8 \pm 1,07	15,4 \pm 2,09	19,2 \pm 1,87	
LYM	$\times 10^9/\text{л}$	9,1 \pm 1,14	9,2 \pm 1,14	11,7 \pm 0,62	7,7 \pm 1,92	9,3 \pm 2,70	12,4 \pm 1,04
	%	62,1 \pm 2,87	63,4 \pm 2,71	69,5 \pm 1,02 [■]	57,5 \pm 12,49	59,1 \pm 13,02	65,0 \pm 1,86
GRN	$\times 10^9/\text{л}$	5,3 \pm 0,79	4,9 \pm 0,27	4,7 \pm 0,23 [*]	4,9 \pm 0,96	5,4 \pm 1,21	6,2 \pm 0,87
	%	35,9 \pm 2,49	34,5 \pm 1,95	28,4 \pm 1,09 [■]	41,4 \pm 12,54	35,7 \pm 9,80	32,2 \pm 2,74
MID	$\times 10^9/\text{л}$	0,3 \pm 0,10	0,3 \pm 0,10	0,4 \pm 0,17	0,2 \pm 0,03	0,7 \pm 0,45	0,6 \pm 0,42
	%	2,0 \pm 0,67	2,1 \pm 0,80	2,1 \pm 0,89	1,1 \pm 0,17 [*]	5,3 \pm 3,55	2,8 \pm 1,82
21 сутки							
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	11,4 \pm 0,65	9,4 \pm 2,94	14,4 \pm 2,39	15,8 \pm 3,40	9,6 \pm 1,69	11,5 \pm 1,60 [*]	
LYM	$\times 10^9/\text{л}$	7,0 \pm 0,33	6,7 \pm 2,39	10,3 \pm 1,71	10,9 \pm 2,46	6,4 \pm 1,80	7,1 \pm 0,91 [*]
	%	61,3 \pm 2,19	68,5 \pm 2,86	71,3 \pm 2,13 [■]	68,5 \pm 2,12	63,4 \pm 8,78	61,9 \pm 1,57
GRN	$\times 10^9/\text{л}$	3,4 \pm 0,57	2,5 \pm 0,56 ^{**}	2,7 \pm 0,44 ^{**}	3,0 \pm 0,60	2,9 \pm 0,26	4,2 \pm 0,68
	%	29,7 \pm 4,22	28,5 \pm 2,30	18,9 \pm 1,00 ^{■, ***}	19,5 \pm 1,78	33,3 \pm 8,74	36,4 \pm 1,40
MID	$\times 10^9/\text{л}$	1,0 \pm 0,35	0,2 \pm 0,05	1,4 \pm 0,37 [*]	1,9 \pm 0,45 ^{**}	0,3 \pm 0,12	0,2 \pm 0,06 [■]
	%	9,0 \pm 2,71 [*]	3,0 \pm 1,13	9,8 \pm 2,35 [*]	12,1 \pm 1,00 ^{***}	3,3 \pm 1,25	1,7 \pm 0,29 [■]

Примечание: достоверность различий приведена: 1. [■] (P<0,05) – по отношению к контрольной группе; 2. ^{*} (P< 0,05), ^{**} (P<0,01), ^{***} (P<0,001) – по отношению к предыдущему показателю внутри группы

По данным таблицы 2 установлено, что на ранних стадиях остеогенеза в первую и вторую фазу формирования костной мозоли у крыс 1, 2, 3 и 5-й подопытных групп выявлено увеличение количества лейкоцитов, абсолютного числа лимфоцитов и гранулоцитов, но на фоне снижения данного показателя в 4-й, где использована комбинация коллапана-Л и тимогена сразу после операции. Такая динамика, вероятно, обусловлена воспалительной реакцией, протекающей в первую и вторую фазы заживления костной ткани. Не исключено, что увеличение числа лейкоцитов в периферической крови обусловлено увеличением рефлекторного кровотока в костном мозге и повышением его лейкопоэтической функции в этот период.

В последующие сроки действия препаратов носили разнонаправленный характер.

Сравнивая заключительные данные опытов следует отметить, что показатели абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов от исходного уровня

в контрольной группе достигали 91,20; 84,30 и 89,50%, в 1-й – 87,04; 91,78 и 80,65%, во 2-й – 113,40; 113,20 и 79,40%, в 3-й – 105,30; 103,20 и 75,00%, в 4-й – 71,64; 64,00; 96,67%, в 5-й – 121,10; 102,90; 200,00%, соответственно. Наиболее существенные изменения регистрировали в отношении клеток МІD увеличение которых в контрольной, 2-й и 3-й подопытных группах, где применяли тимоген сразу и на пятый день после операции составило в 2,5; 7 и 3,8 раза, и, наоборот, уменьшение в 1, 4 и 5-й подопытных в 2; 1,33 и 2,5 раза

Таким образом, представленные данные динамики гематологических показателей при экспериментальном переломе бедренной кости у крыс свидетельствуют, что применение коллапана-Л или его комбинации с пятидневным курсом тимогена сразу после операции в наибольшей степени способствует нормализации гематологических показателей.

2.2.2 Влияние коллапана-Л, тимогена и их комбинаций на биохимические показатели крови крыс

Данные опытов представлены в таблице 3, 4, 5 и 6.

Данные таблицы 3 свидетельствует об увеличении исследуемых биохимических показателей в послеоперационный период во всех группах, при регистрации наибольших изменений на 7-, 21- и 45-е сутки.

Динамика общего белка зависела от времени применения препаратов и отличалась разнонаправленностью: повышение его концентрации на 7-е сутки в 1, 2 и 4-й подопытных группах было заметно ниже, чем в контроле, на 5,30; 13,50; 10,50% против 22,90%, соответственно. Когда тимоген инъецировали на 5-й день после оперативного вмешательства, уровень общего белка в 3-й подопытной группе регистрировали на уровне 24,40%, а в 5-й - 19,30%, значениях весьма близким к показателю контрольной группы.

В период с седьмых по 21-е сутки во всех группах отмечали повышение содержания общего белка. Можно предположить, что этому послужила гиподинамия, сопровождающая в определенной степени атрофией мышечной ткани.

Таблица 3 – Динамика показателей белкового обмена (M±m)

Показатель	Время, сут	Контрольная группа	Подопытная группа				
			1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1	2	3	4	5	6	7	8
TP, г/л	до операции	62,92±1,08	65,46±0,83	64,42±1,59	58,30±8,12	67,26±1,49	68,52±3,08
	7-е	77,33±2,22***	68,95±4,34	73,13±2,01**	72,54±2,72	74,31±3,56	81,73±13,08*
	14-е	74,16±2,42**	73,58±2,75*	76,90±1,66***	76,90±2,36	73,90±3,64	77,28±2,99
	21-е	75,84±2,33**	77,22±1,07***	79,62±2,43***	80,60±1,47*	75,68±3,72	78,03±4,91
	28-е	72,36±3,28*	69,70±2,03	70,82±2,41	72,74±0,57	74,79±1,51**	73,02±2,29
	45-е	73,00±1,88**	79,00±4,07*	72,83±6,20	76,17±4,33	75,76±1,99**	80,78±2,41**
Alb, г/л	до операции	30,90±0,91	31,73±1,20	31,16±1,08	26,98±3,38	32,35±0,91	32,79±1,88
	7-е	35,22±3,66	30,18±2,06	33,29±2,01	30,01±0,78	31,93±1,58	31,85±1,18
	14-е	31,23±1,26	30,20±0,86	32,70±0,30	29,90±0,88	31,06±1,47	32,11±1,16
	21-е	30,00±0,89	30,20±0,58	32,40±1,36	31,20±1,11	29,00±1,10*	30,33±1,31
	28-е	29,00±1,00	28,00±0,45*	29,30±0,62	28,80±0,37	29,60±0,41*	28,08±1,34
	45-е	28,20±0,66*	31,40±2,04	31,25±3,68	29,0±0,58	29,20±0,75*	29,50±0,76
Glob, г/л	до операции	32,03±1,06	33,73±1,34	33,27±1,60	31,32±4,83	34,91±1,32	35,74±3,27
	7-е	42,12±3,28*	38,77±3,36	39,84±1,79*	42,53±2,29	42,38±2,73*	49,89±2,16**
	14-е	42,93±1,42***	43,38±2,48**	36,83±7,51	47,00±1,82*	42,84±2,60*	45,17±3,83
	21-е	45,84±1,84***	47,02±1,22***	39,35±7,94	49,40±0,61**	46,68±3,03**	47,70±3,86*
	28-е	43,36±2,97**	41,70±1,90**	41,55±1,93*	43,94±0,79*	45,19±1,57**	44,93±1,45*
	45-е	44,80±1,32***	47,60±2,65**	41,58±2,58*	47,17±3,76*	46,56±1,82***	51,28±2,30***
A/G	до операции	0,97±0,05	0,95±0,07	0,95±0,07	0,90±0,06	0,93±0,05	0,97±0,12
	7-е	0,88±0,17	0,80±0,08	0,85±0,08	0,71±0,03*	0,76±0,05*	0,64±0,02*
	14-е	0,73±0,02**	0,70±0,04*	0,75±0,04*	0,64±0,02***	0,74±0,03*	0,74±0,09
	21-е	0,66±0,03***	0,64±0,02**	0,69±0,02**	0,63±0,02**	0,63±0,03***	0,65±0,02*
	28-е	0,68±0,04**	0,68±0,03**	0,71±0,02*	0,66±0,02**	0,66±0,03***	0,62±0,03*
	45-е	0,63±0,01***	0,66±0,04**	0,75±0,04 ^o *	0,62±0,04**	0,63±0,03***	0,58±0,03*

1	2	3	4	5	6	7	8
Urea, ммоль/л	до операции	5,98±0,79	6,32±0,32	6,16±0,37	6,11±1,02	6,57±0,24	8,28±0,88
	7-е	6,37±1,32	4,55±0,27**	5,97±0,53	5,76±0,56	6,74±1,14	8,90±1,05
	14-е	5,67±0,36	6,00±0,35	7,14±0,93	6,62±0,67	5,78±0,98	5,73±0,70*
	21-е	5,79±0,41	6,12±0,69	6,79±1,01	7,66±0,91	6,42±0,35	6,34±0,26
	28-е	8,66±1,15	7,57±0,95	8,31±0,67*	8,66±0,32*	8,45±0,22***	7,25±0,41
	45-е	8,17±1,19	7,50±0,55	8,90±0,97*	10,17±0,70*	8,46±0,23***	8,89±0,99
Creat, мкмоль/л	до операции	71,30±8,43	58,40±1,88	66,36±5,97	64,09±8,50	58,75±1,64	75,64±10,17
	7-е	66,35±7,83	52,91±2,75	68,73±9,42	67,41±9,27	73,78±12,53	105,11±19,95
	14-е	63,15±5,45	71,80±7,20	81,87±12,83	85,48±16,48	79,08±22,07	62,53±6,62
	21-е	77,60±9,33	60,40±2,27	67,20±7,13	69,00±3,22	72,60±2,48**	72,17±5,81
	28-е	106,00±20,46	119,00±48,55	75,90±1,45	114,20±29,97	80,70±15,65	126,50±32,64
	45-е	69,00±6,26	68,87±6,97	91,50±11,18	83,33±20,34	82,06±25,40	82,50±3,96

Примечание: достоверность различий приведена: 1. ■ (P<0,05) – по отношению к контрольной группе; 2. * (P<0,05), ** (P<0,01), *** (P<0,001) – по отношению к данным до операции

Крысы в 1, 4 и 5-й подопытных групп отличались более выраженной двигательной активностью. Концентрация общего белка у них по сравнению с контролем была ниже в 1,14; 1,64 и 1,48 раза, соответственно. В то же время на фоне гиподинамии показатели 2 и 3-й подопытных групп превосходили контрольные в 1,15 и 1,86 раза.

На 28-е сутки зарегистрировано небольшое снижение общего белка. Возможно это обусловлено завершением воспалительного остеопороза на месте перелома и восстановлением функций поврежденных мышц.

На 45-е сутки в контрольной и 3, 1, 5-й подопытных группах регистрировали наиболее высокий уровень общего белка по отношению к исходно содержащему: на 16,02; 30,65; 20,68; 17,89% выше, на фоне более низкого показателя во 2 и 4-й группах превышающего лишь на 13,04 и 12,64%, соответственно.

Во всех группах протеинемия, которая сопровождалась повышением количества глобулинов, вероятно является ответной реакцией иммунной системы на травму. Уровень альбуминов не претерпевал ярко выраженных изменений на протяжении всего периода эксперимента и находился в пределах от 26,98 до 33,29 г/л.

Мочевина – один из конечных продуктов распада белков. Ее содержание в сыворотке крови, как считает Еликов, А. В., 2012 позволяет судить о степени катаболических процессов, при условии отсутствия почечных и печеночных патологий. У животных эксперимента этих признаков не отмечали.

Основываясь на ее концентрации на 7-е сутки, можно предположить, что наиболее выраженные процессы разрушения поврежденных тканей в стадию воспаления протекали в контроле, 4 и 5-й подопытных группах. Концентрация мочевины увеличилась на 6,50; 2,60 и 7,50% соответственно по сравнению с исходными данными. Иную картину наблюдали в 1, 2 и 3-й группах, в которых зарегистрировали снижение данного показателя по сравнению с исходными на 28,00; 3,10 и 5,70%, соответственно. Процессы катаболизма в этих группах были менее выражены.

Анализируя динамику данного показателя в период с 7-х по 14 и 21-е сутки, можно предположить, что комбинированное применение коллапана-Л и тимогена

по схемам 4 и 5-й подопытных групп способствует усилению метаболических процессов по сравнению с контролем в 1,56 и 3,91 раза, соответственно (снижение показателя в 4, 5-й и контрольной группах относительно предыдущих значений на 14,24; 35,63 и 9,11%, соответственно). В тоже время в 1, 2, 3-й подопытных группах установлено увеличение количества в 1,65; 1,49; 1,77 раза, соответственно.

Динамика концентрации креатинина в крови на 7-е сутки имела различный характер. Так, снижение его уровня относительно исходного отмечено в контроле в 6,90%, а также в 1-й подопытной группе, где применяли коллапан-Л - на 9,40%. В то же время во 2, 3, 4 и 5-й подопытных группах произошло увеличение на 3,60; 5,20; 25,60 и 39,00%, соответственно. Так, возможно это обусловлено сократительной способностью мышц, так в момент сокращения мышечных волокон происходит взаимодействие креатинин фосфата и АДФ, в результате чего образуется креатинин и АТФ. Опираясь на это, можно предположить, что во 2, 3, 4 и 5-й подопытных группах функциональная способность поврежденных мышц восстановилась раньше, чем в контроле и 1-й подопытной. Мы предполагаем, что увеличение креатинина на 14-е сутки в 1, 2, 3 и 4-й подопытных группах относительно исходного уровня на 22,95; 23,37; 33,37 и 34,60%, соответственно, свидетельствует о повышении активности животных, что, вероятно, возможно это является показателем окончательного формирования первичной костной мозоли. Необходимо подчеркнуть, что в контрольной и в 5-й подопытной группах повышение концентрации креатинина отмечали только на 21-е сутки, с максимальным значением на 28-е – на 48,67 и 67,24%, соответственно.

Динамика показателей, отражающих метаболические процессы при переломах костей у крыс, взаимосвязана со стадиями регенеративного остеогенеза. Использование в лечебных мероприятиях биоконпозиционного материала и иммунокорректора при патологиях костей (переломах) позволяет снизить отрицательное воздействие на белковый обмен.

Таблица 4 – Динамика показателей глюкозы и общего билирубина (M±m)

Показатель	Время, сут	Контрольная группа	Подопытная группа				
			1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1	2	3	4	5	6	7	8
Glu, ммоль/л	до операции	5,01±0,35	4,69±0,43	4,69±0,36	4,40±0,63	5,67±0,53	5,13±0,30
	7-е	6,85±0,95	6,86±0,66*	7,80±0,60**	8,48±1,15*	7,59±1,50	8,89±0,28***
	14-е	5,76±0,47	7,44±0,53▪, **	8,36±0,84▪, **	8,05±0,88**	8,43±0,27▪▪, **	8,22±0,32▪▪, ***
	21-е	5,88±0,47	7,30±0,90*	7,50±0,54**	8,90±0,45▪▪, ***	8,96±1,59	7,77±0,59**
	28-е	6,86±0,37**	6,82±0,90	8,00±0,71▪, ***	9,18±0,81**	8,03±0,76*	7,96±0,58**
	45-е	8,22±1,04*	6,92±0,45**	9,70±1,49*	8,57±1,22*	7,68±0,49*	7,73±0,36***
T.bil, мкмоль/л	до операции	0,95±0,07	2,02±0,62	1,12±0,13	0,92±0,14	1,11±0,11	1,29±0,18
	7-е	2,91±0,94	1,03±0,07	1,61±0,44	2,30±1,13	3,07±0,94	4,53±0,73**
	14-е	3,35±1,08	4,56±0,96	3,92±1,09*	3,75±1,01*	4,08±1,52	2,06±0,76
	21-е	3,12±0,35***	2,60±0,43	3,16±0,22***	3,62±0,22***	3,56±0,62**	2,58±0,16***
	28-е	4,72±0,41***	4,34±0,18**	3,73±0,41***	4,66±0,37***	4,40±0,55***	4,08±0,45***
	45-е	2,72±1,07	2,94±0,72	1,63±0,30	1,23±0,09	1,96±0,39	3,38±1,03

Примечание: достоверность различий приведена: 1. ▪ (P<0,05), ▪▪ (P<0,01) – по отношению к контрольной группе; 2. * (P<0,05), ** (P<0,01), *** (P<0,001) – по отношению к данным до операции

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что оперативное вмешательство во всех случаях сопровождалось выраженной гипергликемией. Так, содержание глюкозы на 7-е сутки после операции превышали фоновые показатели в контрольной и подопытных 1, 2, 3, 4 и 5-й группах на 36,70; 46,20; 66,30; 92,70; 33,80 и 72,20%, соответственно. В 4-й подопытной группе на фоне комбинированного применения коллапана-Л и тимогена (сразу после операции) зафиксирована наименее выраженная гипергликемия. В прочих группах изменения были меньше в диапазоне от 1,08 до 2,74-х раз.

Можно предположить, что крысы 4-й группы были более стрессоустойчивы, что позволило им избежать выработки большого количества адреналина, схожим по действию с глюкагоном, обладающего гипергликемическим действием. По данным некоторых авторов при этом активизируется фосфоорилаза, распадается гликоген в печени и мышцах, а также нарушается ее поглощение (Чечеткин, А. В., 1982).

В контрольной и 1-й группах наблюдались сравнительно близкие по значениям показатели. Уровень глюкозы на 45-е сутки незначительно возрос по сравнению к 7-дневному исключительно в 4-й (35,40 против 33,80%) и 1-й (45,50 против 46,20%) подопытных группах. Изменения в остальных группах носили разнообразный характер. Ранее в предыдущих случаях увеличение содержания глюкозы было наименее выражено в 4-й подопытной группе по отношению к контролю. Причиной этому, судя по всему, является более раннее восстановление двигательной функции мышц животных. Мышцы, как известно, при работе поглощают глюкозу.

На 7-е сутки концентрация общего билирубина была выше начального уровня в контрольной группе на 33,06%, в подопытных: во 2-й – на 1,44%, в 3-й – на 2,50%, в 4-й – на 2,77% и в 5-й – на 3,51%. В 1-й подопытной группе уровень его содержания был меньше фонового значения в 1,96 раза. Впоследствии концентрация общего билирубина в период с 7-х по 21-е сутки повысилась. К завершению опыта (на 45-е сутки), его уровень был выше исходного в 2,86; 1,46; 1,46; 1,34; 1,77 и 2,62 раза, соответственно подопытным группам.

Таблица 5 – Динамика активности ферментов (M±m)

Показатель	Время, сут	Контрольная группа	Подопытные группы				
			1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1	2	3	4	5	6	7	8
AST, Е/л	до операции	168,53±9,63	190,64±41,16	152,53±13,50	158,18±32,02	174,09±17,77	179,16±10,36
	7-е	112,15±25,21	154,72±13,77	159,18±12,31	146,01±7,16	155,48±31,63	110,41±6,80***
	14-е	124,34±10,60*	112,50±26,44	110,28±16,82	131,87±9,53	144,28±12,86	114,46±10,11**
	21-е	133,46±6,63*	114,74±9,36	122,54±16,99	136,34±11,24	122,54±20,47	88,23±12,55***
	28-е	115,02±3,45***	91,84±7,39■,*	117,12±15,28	115,22±5,17	105,91±16,39*	74,87±4,36■■,***
	45-е	113,60±20,27*	106,57±4,89	133,33±38,27	123,67±21,11	116,76±17,39*	91,55±3,22***
ALT, Е/л	до операции	36,56±3,02	35,16±3,86	41,42±6,81	63,65±21,92	39,97±4,10	52,20±4,97■
	7-е	38,83±4,95	45,77±3,78	45,40±7,88	48,50±3,54	33,85±7,74	23,77±4,47**
	14-е	40,93±5,22	26,78±4,07	37,92±10,23	44,72±6,20	31,39±1,19	43,53±4,98
	21-е	36,02±4,59	40,38±6,05	31,00±5,84	53,96±2,91■	24,72±6,18	34,82±5,66*
	28-е	33,94±7,16	35,48±3,39	45,66±9,49	43,92±5,40	37,85±3,88	20,83±2,97***
	45-е	38,04±13,82	43,28±6,74	39,85±6,55	61,43±10,70	52,32±8,25	26,98±2,44**
AST/ALT	до операции	4,72±0,44	5,50±1,17	3,95±0,45	3,07±0,49■	4,41±0,30	3,61±0,41
	7-е	3,29±0,85	3,39±0,22	3,94±0,70	3,06±0,22	4,79±0,54	5,17±0,68
	14-е	3,14±0,28*	4,39±0,97	3,47±0,56	3,16±0,49	4,64±0,43°	2,68±0,19
	21-е	3,95±0,51	3,05±0,40	5,00±1,55	2,56±0,27■	6,17±1,59	2,64±0,38
	28-е	5,14±2,23	2,68±0,33*	2,79±0,30	2,78±0,33	2,99±0,44*	3,89±0,43
	45-е	3,98±1,61	2,04±0,22*	3,31±0,24	1,93±0,76	2,25±0,32**	3,21±0,33
ALP, Е/л	до операции	211,88±59,90	178,02±26,34	222,34±38,56	228,74±57,26	254,80±45,31	356,35±26,17
	7-е	224,00±78,91	157,23±12,89	195,30±20,29	212,64±28,13	237,51±54,28	289,02±40,84
	14-е	207,68±24,75	305,40±23,56■,**	191,52±46,61	310,92±51,23	253,94±42,38	207,59±18,06***
	21-е	210,80±34,17	291,40±41,59	202,60±40,54	337,00±38,90■	219,60±21,87	238,33±47,33
	28-е	211,20±31,52	277,00±33,54*	216,50±54,3	347,80±25,00■■	237,8±65,20	248,75±42,56
	45-е	361,80±88,64	266,80±57,75	316,50±122,20	423,33±74,33	349,60±85,88	411,17±42,72

Примечание: достоверность различий приведена: 1. ■ (P<0,05), ■■ (P<0,01), ■■■ (P<0,001) – по отношению к контрольной группе; 2. * (P<0,05), ** (P<0,01), *** (P<0,001) – по отношению к данным до операции

Биохимические показатели сыворотки крови, отражающие изменения активности ферментов представлены в таблице 5.

Уровни аминотрансфераз (AST и ALT) указывают на разный характер их изменения. Показано, что у животных 3, 4 и 5-й подопытных групп обнаружено уменьшение концентрации AST и ALT на седьмые сутки по сравнению с исходными на 7,69; 10,69; 38,32 и 23,80; 15,31; 54,46%, соответственно. Причиной этому может быть снижение каталитической активности ферментов трансаминирования вследствие окислительного дезаминирования аминокислот.

В контрольной группе наблюдали снижение активности AST на 33,45%, а в 1-й подопытной – на 18,84%. Это происходило на фоне увеличения концентрации ALT на 6,21 и 30,18%, соответственно. Во 2-й подопытной группе, где применяли тимоген сразу после операции, и AST, и ALT были выше начальных значений на 4,36 и 9,61%. Можно предположить, что это обусловлено возрастающей каталитической активностью ферментов ввиду гиперпротеинемии, которую, в свою очередь, отмечают при некрозе пораженных костной и мышечной тканей и при интоксикации продуктами распада.

При учете высокой специфичности данных ферментов повышение регистрировали на 14-е сутки в 5-й подопытной группе (в сравнении с 7-ми) на 3,67%, а также на 21-е сутки (в сравнении с 14-ми) в контрольной группе - на 7,33%, в 1-й – на 1,99%, во 2-й – на 11,12% и в 3-й – на 3,39%, соответственно.

Рост активности ALT составил в контрольной и 5-й подопытной группах на 14-е сутки (по отношению к 7-м) на 5,41 и 83,13%, и 1-й, и 3-й - на 21-е (по отношению к 14-м) на 50,78 и 20,66% соответственно. Вероятнее всего, такой рост связан с влиянием на печень токсинов, которые образуются при атрофии мышц.

На заключительном этапе опыта на 45-е сутки активность AST во всех группах была ниже фоновых показателей, особенно во 2-й и 3-й подопытных группах, где применяли тимоген на 87,41 и 78,18%, в меньшей степени – в контрольной, 1, 4 и 5-й – 67,41; 55,90; 67,07; 51,10%, соответственно. Рост

активности АЛТ отмечали в контрольной, 1-й и 4-й подопытных группах на 4,05; 23,09 и 30,90%, снижение – во 2, 3 и 5-й на 3,79, 3,49 и 51,69%, соответственно.

С учетом того, что эксперимент был поставлен на клинически здоровых крысах, можно судить о ремоделировании пораженной кости по динамике изменений активности щелочной фосфатазы. По мнению ряда исследователей, это говорит о взаимосвязи ее активности с уровнем образования костной ткани (Дерхо, М. А., 2004; Лунева, С. Н., 2010; Добринская, М. Н., 2018).

Установлено, что на 7-е сутки активность данного фермента понижена во всех подопытных группах на 11,68; 12,16; 7,04; 6,79; 18,89% и наоборот в контрольной группе отмечали рост активности щелочной фосфатазы на 5,72%.

Значения, определяющие активность фермента на 14-е сутки после операции, свидетельствуют о дальнейшем повышении его активности по отношению к 7-м в 1, 3 и 4-й подопытных группах на 94,24; 46,22 и 6,92%, соответственно. Одновременно с этим, активность фермента была ниже в контрольной группе на 7,29%, во 2-й подопытной – на 1,94% и в 5-й – на 28,17%.

В значениях показателей за 21 и 28-е сутки в сравнении с 14-ми прослеживается закономерность, как критерий для оценки эффективности лечения и прогноза восстановления плотности костной ткани (рисунок 2).

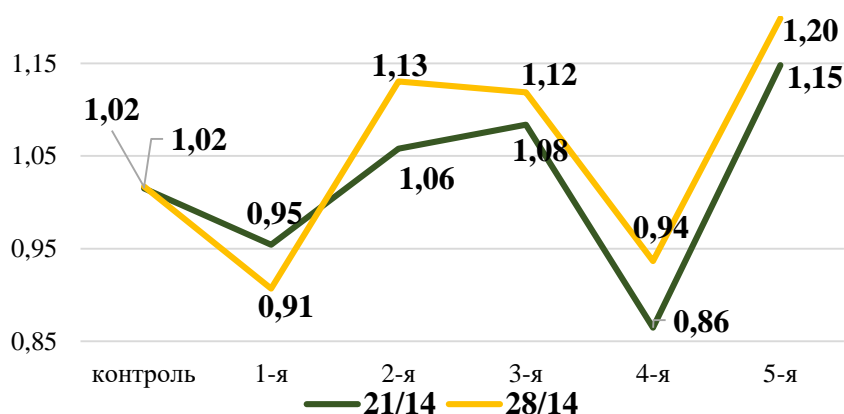


Рисунок 2 – Соотношения щелочной фосфатазы за 21 и 28-е сутки к 14-м после операции

Повышение соотношения показателей за указанные периоды выше единицы во 2, 3 и 5-й подопытных группах говорит о медленном процессе остеорепарации, а ниже единицы в 1-й и 4-й подопытной группе свидетельствуют об интенсивном

закреплении и формировании более прочной костной мозоли. Контрольная группа с показателем 1,02 занимает промежуточное место. Это согласуется с данными, которые мы получили в ходе морфологических исследований костной мозоли (Решетняк, В. В., 2021), и с результатами по определению прочности костной мозоли к механическому воздействию (Искалиев, Е. А., 2021).

Результаты исследований, полученные на 45-е сутки во всех группах, превышали фоновые значения на 70,76; 49,87; 42,35; 85,07; 37,21; 15,38%, соответственно. Мы предполагаем, это связано с резорбцией первичной костной мозоли и началом формирования пластинчатой кости.

Анализ полученных результатов показателей минерального обмена – таблица 6, дает основания полагать, что переломы костей негативно влияют на метаболические процессы всего организма.

На седьмые сутки в контрольной, 1, 3 и 4-й группах отмечали повышение содержания натрия на 2,58; 9,04; 4,05; 3,49%, калия на 6,60; 14,32; 0,72; 30,94%, хлора 11,43; 16,39; 9,69; 11,33%, соответственно. Возможно, что это связано с усилением анаболических процессов в результате формирования первичной соединительнотканной мозоли в поврежденной структуре кости. Так, наиболее выраженную тенденцию повышения отмечали по калию на 45-е сутки эксперимента по отношению к исходным в контрольной и подопытных группах на 19,81; 7,90; 14,66; 52,51; 16,37; 23,63%, в меньшей степени по хлору – 2,57; 10,01; 8,07; 4,42; 7,52; 3,79%, по натрию были близки к фоновым, не превышая 3,15%.

Уровень кальция в крови на 7-е сутки был выше фоновых значений в контрольной на 0,44%, в 3-й – на 8,21%, в 4-й – на 5,56% и в 5-й – на 10,42%, а в 1 и 2-й группах – ниже начальных на 14,04 и 6,61%, соответственно. Низкая концентрация кальция в 1 и 2-й подопытных группах, предположительно обусловлена формированием первичной костной мозоли, на концах отломков развивается асептический воспалительный остеопороз, который сопровождается декальцинацией. Последующий рост уровня кальция (14 и 21-е сутки) в сравнении с первоначальными данными в контрольной, 1, 2, 3 и 4-й подопытных группах на 1,78 и 15,56; 6,81 и 11,06; 14,10 и 18,06; 23,08 и 32,82; 3,70 и 14,35%, соответственно, возможно связан с гиперфункцией паращитовидных желез.

Таблица 6 – Динамика показателей минерального обмена (M±m)

Показатель	Время сут	Контрольная группа	Подопытные группы				
			1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
1	2	3	4	5	6	7	8
Са, ммоль/л	до операции	2,25±0,08	2,35±0,11	2,27±0,05	1,95±0,26	2,16±0,06	2,40±0,09
	7-е	2,26±0,23	2,02±0,05*	2,12±0,17	2,11±0,14	2,28±0,21	2,65±0,16
	14-е	2,29±0,15	2,51±0,11	2,59±0,18	2,40±0,21	2,24±0,23	2,11±0,16
	21-е	2,60±0,09*	2,61±0,10	2,68±0,06***	2,59±0,12	2,47±0,11*	2,45±0,12
	28-е	2,39±0,10	2,42±0,06	2,48±0,13	2,38±0,08	2,49±0,09	2,29±0,11
	45-е	2,66±0,08**	2,83±0,15*	2,46±0,07	2,49±0,15	2,54±0,04***	2,62±0,09
Р, ммоль/л	до операции	1,42±0,15	1,70±0,16	1,31±0,04	1,15±0,27	1,46±0,08	1,21±0,15
	7-е	2,02±0,28	1,85±0,21	1,58±0,19	1,62±0,13	2,86±0,68	2,50±0,33**
	14-е	2,31±0,17**	2,11±0,29	1,56±0,11**	1,94±0,32	1,71±0,14*	1,76±0,19*
	21-е	2,11±0,24*	1,87±0,27	1,69±0,13*	1,53±0,16	1,73±0,22	1,71±0,24
	28-е	1,94±0,18*	2,21±0,22	1,81±0,21	1,70±0,18	1,80±0,11*	1,52±0,14
	45-е	1,79±0,22	1,91±0,13	1,51±0,17	1,34±0,23	1,81±0,21	1,65±0,15
Na, ммоль/л	до операции	133,77±2,48	133,01±1,52	138,75±2,46	136,79±3,93	138,78±3,33	141,07±2,32
	7-е	137,22±2,76	145,04±1,71***	145,28±0,63***	142,33±2,73	143,62±2,28	139,62±3,05
	14-е	136,55±4,76	131,38±4,84	140,74±7,17	142,90±8,97	137,60±4,09	142,93±1,59
	21-е	144,66±0,97**	144,84±0,77***	143,32±1,43	142,78±1,33	144,42±0,36	144,67±0,35
	28-е	134,96±3,43	134,58±1,65	133,49±4,20	131,44±2,72	135,40±2,19	133,37±3,18
	45-е	137,98±2,94	134,94±0,58	137,63±3,37	138,90±2,01	140,35±0,56	141,32±3,35
К, ммоль/л	до операции	4,24±0,26	4,05±0,23	4,57±0,48	4,19±0,20	4,46±0,35	4,40±0,38
	7-е	4,52±0,21	4,63±0,09	4,15±0,11	4,22±0,20	5,84±0,85	5,33±0,28*
	14-е	4,67±0,34	5,01±0,24*	5,07±0,36	5,58±0,41*	5,28±0,36	4,80±0,20
	21-е	4,19±0,19	4,11±0,15	3,97±0,24	3,96±0,09	4,04±0,21	4,23±0,16
	28-е	5,68±0,43*	6,29±0,08***	6,00±0,42	6,39±0,28***	5,80±0,44*	5,69±0,42*
	45-е	5,08±0,24*	4,37±0,40	5,24±0,41	5,26±0,31*	5,19±0,13	5,44±0,37

1	2	3	4	5	6	7	8
Cl, ммоль/л	до операции	98,66±1,84	95,85±2,09	100,52±2,48	98,64±2,96	101,54±3,39	103,89±1,57
	7-е	109,94±1,27**	111,56±0,72***	110,46±1,00*	108,20±2,14*	113,04±0,84*	113,47±4,48
	14-е	110,66±3,02**	111,80±8,01	108,56±4,97	111,32±2,70*	109,80±1,55	113,00±2,04**
	21-е	111,98±1,53***	112,40±1,99***	110,80±0,49**	112,00±1,10**	111,20±1,24*	112,17±1,70**
	28-е	95,60±0,75	97,00±2,51	101,60±2,18	97,60±1,94	102,00±2,66	98,33±2,54
	45-е	101,20±2,37	105,44±3,50*	108,63±5,06	103,00±2,08	109,20±6,22	107,83±2,97

Примечание: достоверность различий приведена: 1. ■ (P<0,05), ■■ (P<0,01) – по отношению к контрольной группе; 2. * (P<0,05), ** (P<0,01), ***

(P<0,001) – по отношению к данным до операции

Зафиксировано, что фосфор на протяжении всего времени наблюдений был выше исходносодержащего уровня во всех группах. Установлено, что самые значительные изменения концентрации фосфора были на 7-е сутки при комплексном применении препаратов в 4 и 5-й подопытных группах. Так в них регистрировали увеличение концентрации фосфора в 1,96 и 2,55 раза, в то время как в контрольной, 2 и 3-й выше в 1,42; 1,20 и 1,40 раза, соответственно. Наиболее высокий уровень содержания фосфора был отмечен на 45-е сутки в контрольной группе выше исходного на 26,06%, в 4-й – на 23,97%, а в 5-й – на 36,36%. В тоже время увеличение его концентрации в 1, 2 и 3-й подопытной группе на более низкий уровень – 12,35; 15,27% и 16,25%, соответственно.

Наиболее высокий уровень изменений фосфора фиксировали в катаболическую фазу в период первых 3-4 недель после операции. Когда процессы распада превалировали над анаболическими. Динамика показателей, как правило, сопровождалась увеличением или снижением значений в сравнении с исходными. При этом максимальные и минимальные отметки регистрировали к 28-му дню после операционного вмешательства. Подобную картину отмечали на 45-й день, в анаболическую фазу с тенденцией к нормализации показателей.

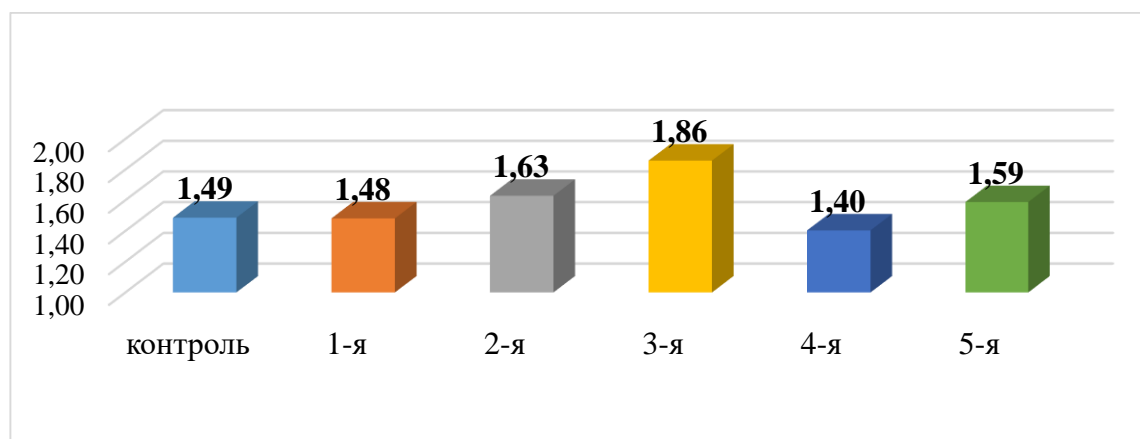


Рисунок 3 –Соотношение концентрации кальция к фосфору на 45-е сутки после операции

В качестве маркера костного метаболизма можно использовать отношение абсолютных показателей концентрации кальция и фосфора на 45-е сутки после операции (рисунок 3). Установлено, что его значение меньше 1,5 ед в 4-й и 1-й подопытных и контрольной группах. – 1,40; 1,48; 1,49 свидетельствовали об

интенсивном процессе формировании костной мозоли, выше 1,6 ед. – о медленном процессе репаративной регенерации. Данное предположение, как и при щелочной фосфатазе было подтверждено другими методами исследований.

Таким образом комплексное применение биокomпозиционного материала коллапана-Л на фоне пятидневного курса тимогеном сразу после операции позволяет снизить первичную воспалительную реакцию в пораженных тканях, обеспечить в более ранние сроки остеорегенерацию и восстановление двигательной активности мышц. Кроме того, в значительной степени минимизировать негативное влияние травмы на ферментный и минеральный обмена у животных.

2.2.3 Результаты рентгенологического исследования

Данные рентгенологических исследований, выполненных после операции по репозиции костных отломков, представлены на рисунке 4.

При анализе рентгенограмм установлено, что сразу после операции на снимках у животных всех групп прослеживалась линия простого поперечного перелома тела кости, отломки которой были иммобилизованы внутрикостными штифтами.

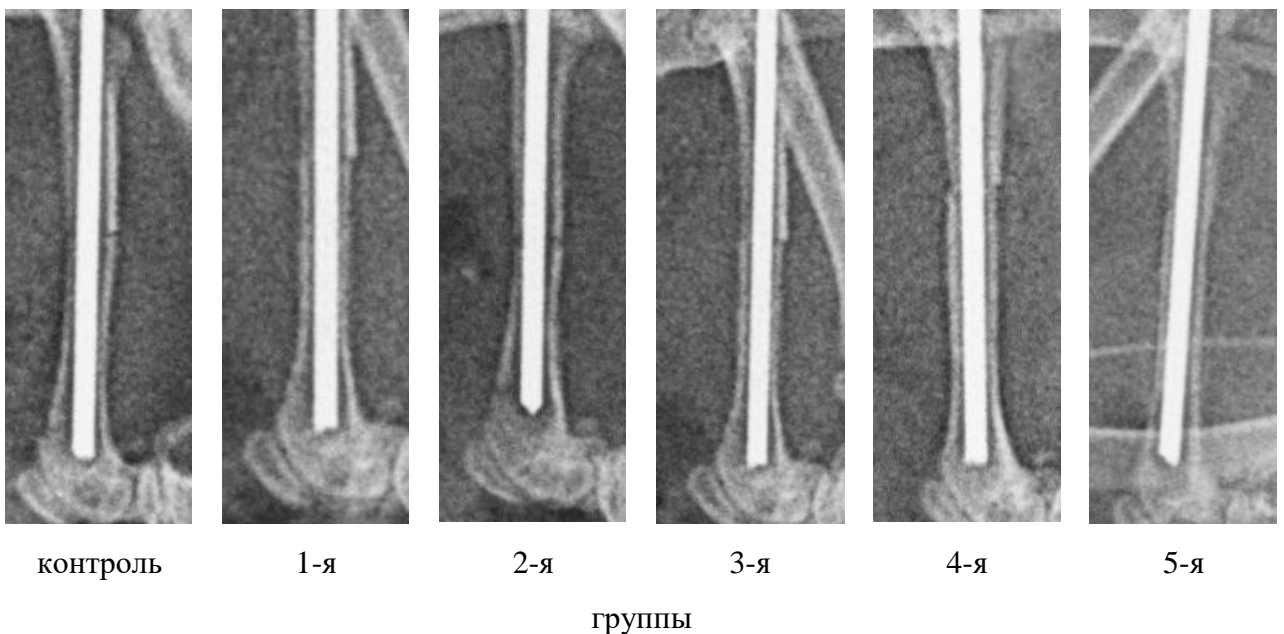


Рисунок 4 – Рентгенограмма бедренной кости крыс после операции

При оценке результатов, полученных на 7-е сутки, признаки консолидации отсутствовали при четкой визуализации линии перелома.

Данные, полученные при анализе рентгенограмм в период со второй по третью неделю после операции, свидетельствовали о том, что контуры отломков сохраняли прерывистость. Одновременно с этим регистрировали также наличие периостальной краевой регенеративной реакции в группах, в которых использовали коллапан-Л и в сочетании с тимогеном в день операции и на 5-й день после – 1, 4 и 5-я подопытная, соответственно на 14-е сутки, а в остальных: контрольной, 2 и 3-й подопытных на неделю позже (рисунок 5). Результаты рентгенограмм (исключая 5-ю группу) во многом согласовывались с динамикой содержания кальция в сыворотке крови. По-видимому, это могло быть обусловлено активацией остеокластов, которые проявляли активное участие в резорбции поврежденных участков кости. Подобной точки зрения придерживались также Бочкарева, В. В. и соавт., 2015.

На 28-е сутки на рентгенограммах существенных различий по сравнению с предыдущим периодом исследования не регистрировали.

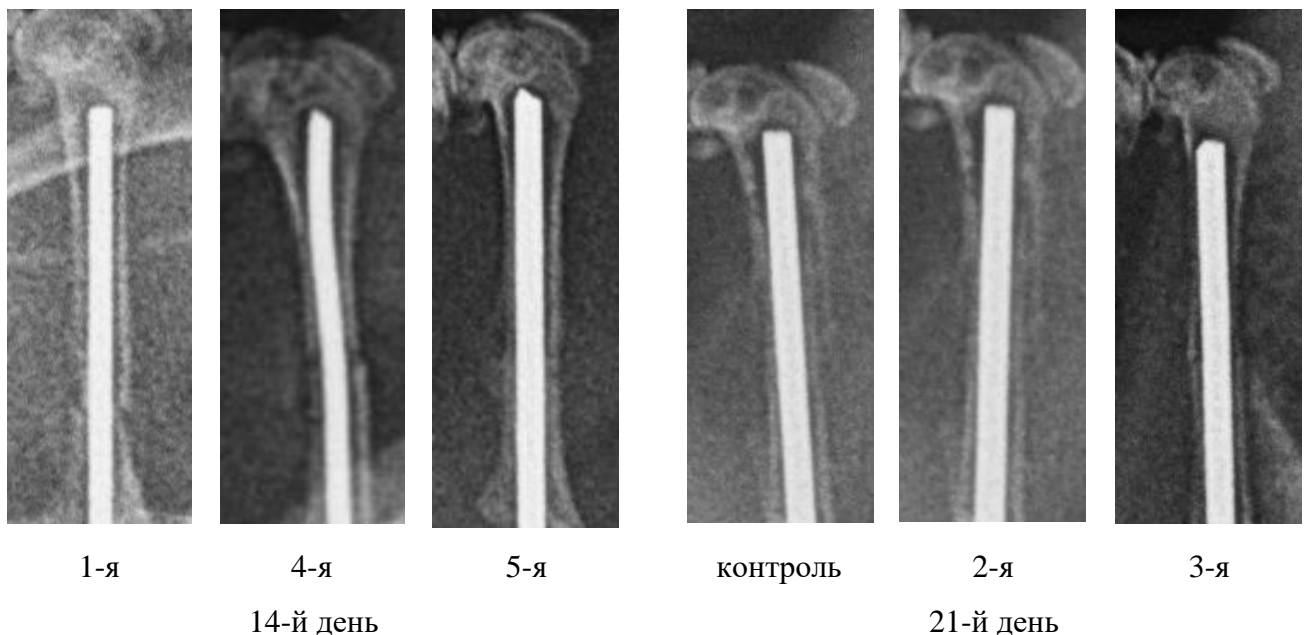


Рисунок 5 – Рентгенограмма бедренной кости крыс на 14 и 21-е сутки.

Результаты, полученные на 45-е сутки эксперимента, представлены на рисунке 6.

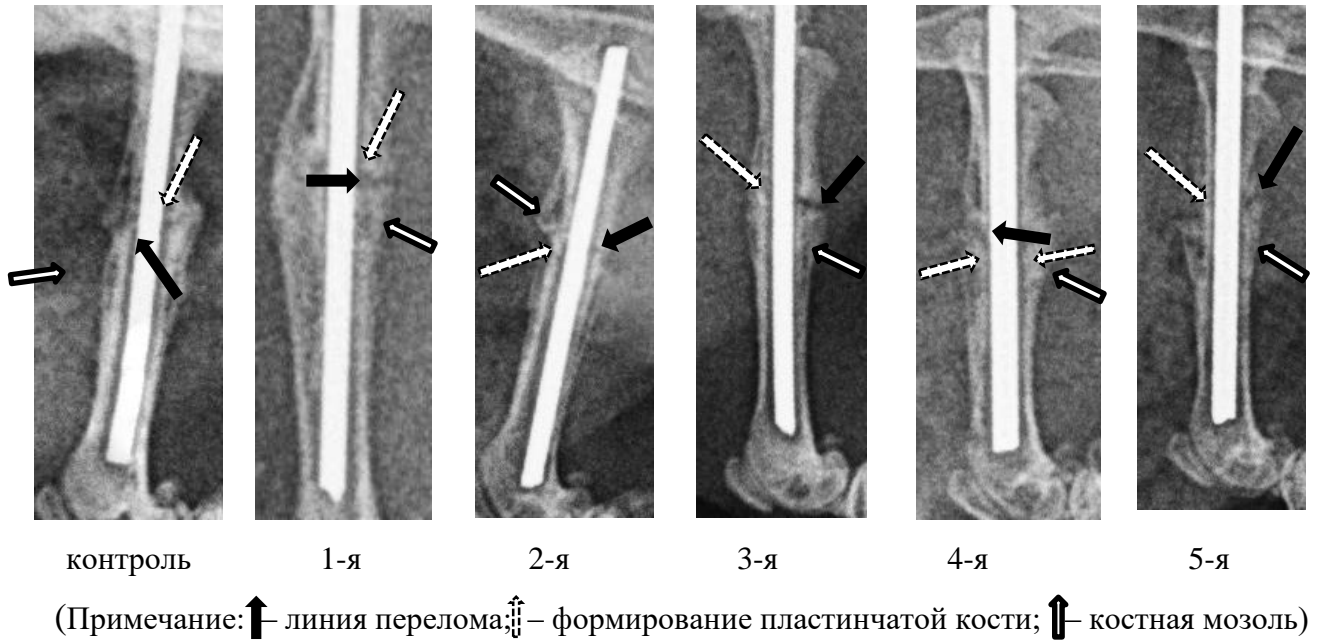


Рисунок 6 – Рентгенограмма бедренной кости крыс на 45-е сутки после перелома.

Установлено, что в контрольной группе крыс сформированная периостальная мозоль была веретенообразной формы и имела неоднородную структуру. Это проявлялось различной рентгеноконтрастностью, обусловленной процессом ремоделирования вторичной мозоли в костную ткань. Подобные изменения согласуются с нашими данными по содержанию кальция в сыворотке крови, где было отмечено два пика повышения его концентрации с кратковременным снижением между ними – фоновые значения – 21, 28 и 45 - е сутки эксперимента: $2,25 \pm 0,08$ – $2,60 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) – $2,39 \pm 0,10$ $2,66 \pm 0,08$ ммоль/л (Решетняк, В. В., 2021).

Одновременно с этим на рентгеновских снимках между отломками кости прослеживается линия перелома, которая, согласно результатам гистологических исследований, состояла из хаотично ориентированных костных пластинок с большим количеством фибробластов на поверхности (Решетняк, В. В., 2021).

В 1-й подопытной группе консолидация костных отломков протекала также путем формирования периостальной костной мозоли. По сравнению с контролем между отломками кости более четко прослеживалась линия перелома. Это обусловлено тем, что по данным гистологического исследования интермедиарная зона состояла из пучков крупноячеистой губчатой костной ткани.

Во 2-й подопытной группе костная мозоль была менее выраженной. Кроме того, на снимках четко прослеживалась линия перелома. По-видимому, это обусловлено тем, что в данный период структура мозоли была представлена плотной оформленной волокнистой соединительной тканью. При этом по линии перелома в отличие от контроля регистрировали беспорядочно ориентированные костные пластинки.

В 3-й подопытной группе заживление проходило путем формирования периостальной мозоли с неоднородной рентгеноконтрастностью, обусловленной тем, что она хорошо была выражена грубоволокнистой соединительной тканью с небольшим количеством костных пластинок, имеющих незрелый характер. Результаты, полученные во 2 и 3-й подопытных группах, где использовали тимоген сразу и на пятый день после операции, указывали на низкую эффективность его применения при данной патологии, что согласуются с результатами, полученными Стекольниковым, А. А. и соавт., 2018.

В 4-й подопытной группе, где применяли комбинацию препаратов коллапана-Л и тимогена сразу после операции, установлено наличие периостальной мозоли. Линия перелома была едва заметна на рентгеновских снимках. Такая картина указывала на более активно протекающие процессы остеогенеза, что согласуется с морфо-биохимическими исследованиями крови и гистологическими.

Результаты, полученные в 5-й подопытной группе, были близки к показателям 2 и 3-й.

Анализ данных, полученных на 45-е сутки (рисунок б) свидетельствует о том, что во всех группах, как в контрольной, так и подопытных, процесс заживления костной ткани протекал по вторичному типу, сопровождаясь при этом формированием периостальной костной мозоли. Такая картина обусловлена интрамедуллярным способом фиксации костных отломков. В подобных случаях это вызывает нарушение костномозгового кровоснабжения кортикального слоя кости, что в свою очередь активизирует сосудистый компонент надкостницы и окружающих мягких тканей. Кроме того, введение металлического стержня в

интрамедуллярный канал допускает незначительную ротацию отломков поврежденной кости (Williams JN., 2018).

Таким образом, на основании рентгенологических исследований можно констатировать, что наиболее интенсивно процессы репаративного остеогенеза протекали в 4-й группе (в большей степени), где применяли комбинацию препаратов коллапана-Л с тимогеном сразу после операции, также в 1-й (в меньшей) где применяли только коллапана-Л. В них регистрировали более раннее созревание и начало процессов ремоделирования костной мозоли, что подтверждается результатами гистологических исследований и определения устойчивости к механической нагрузке (на разрыв). Одновременно с этим выявлена взаимосвязь между процессами регенерации, с уровнем содержания кальция и показателями кальций – фосфорного соотношения. В меньшей степени подобную картину отмечали в контрольной группе. Наименее интенсивно процессы репаративного остеогенеза протекали во 2 и 3-й группах, обработанных тимогеном.

2.2.4 Результаты гистологического исследования костной мозоли

В таблице 7 представлены результаты морфометрических показателей структур при на 45-е сутки после остеосинтеза.

Таблица 7 Морфометрические показатели структур в области формирования костной мозоли крыс

№ группы	Костная ткань	Хрящевая ткань	Соединительная ткань	
контроль	55,31 ± 2,80	14,43 ± 1,26	30,35 ± 2,46	
подопытные	1	42,43 ± 3,62*	15,77 ± 1,41	41,91 ± 3,67*
	2	44,60 ± 2,96*	16,51 ± 1,54	38,94 ± 2,92*
	3	40,64 ± 3,38*	23,06 ± 1,87*	36,45 ± 2,87*
	4	60,21 ± 2,62*	23,58 ± 1,93*	16,37 ± 1,33*
	5	33,11 ± 2,14*	18,42 ± 1,76*	48,52 ± 3,28*

Примечание: достоверность различий приведена в сравнении с контролем * P<0,05

При гистологическом исследовании установлено, что у животных в контрольной группе в области контакта отломков костей сформирована костная мозоль, представленная оформленной грубоволокнистой соединительной тканью (рисунок 7). В ее толще отмечены островки хрящевой ткани с хорошо различимыми единично расположенными хондроцитами, а также изогенные группы клеток (рисунок 8). На границе контакта костных отломков обнаружены хаотично ориентированные костные пластинки, с большим количеством фибробластов на их поверхности. В глубине вновь образованных костных трабекул регистрировали большое количество остеобластов, периостальная поверхность которых представлена достаточно плотно расположенными волокнами соединительной ткани, интенсивно окрашенными по Маллори (рисунок 9). Соотношение костной, хрящевой и соединительной тканей составляло $55,31 \pm 2,80\%$, $14,43 \pm 1,26\%$, $30,35 \pm 2,46\%$, соответственно, (таблица 7).

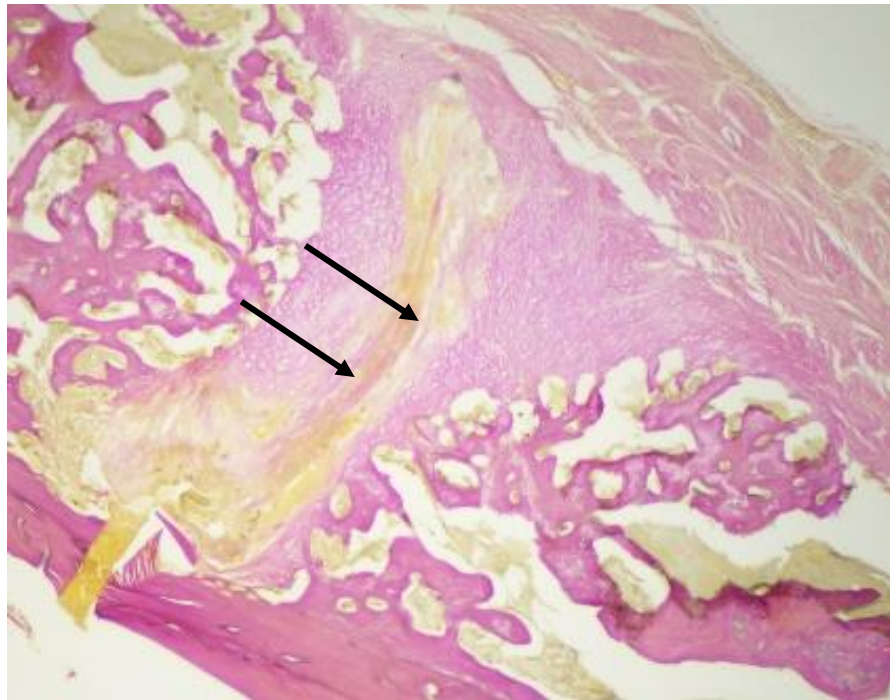


Рисунок 7 – Формирование костной мозоли, окр. по Ван-Гизону. Ув. х40

↗ оформленная грубоволокнистая соединительная ткань

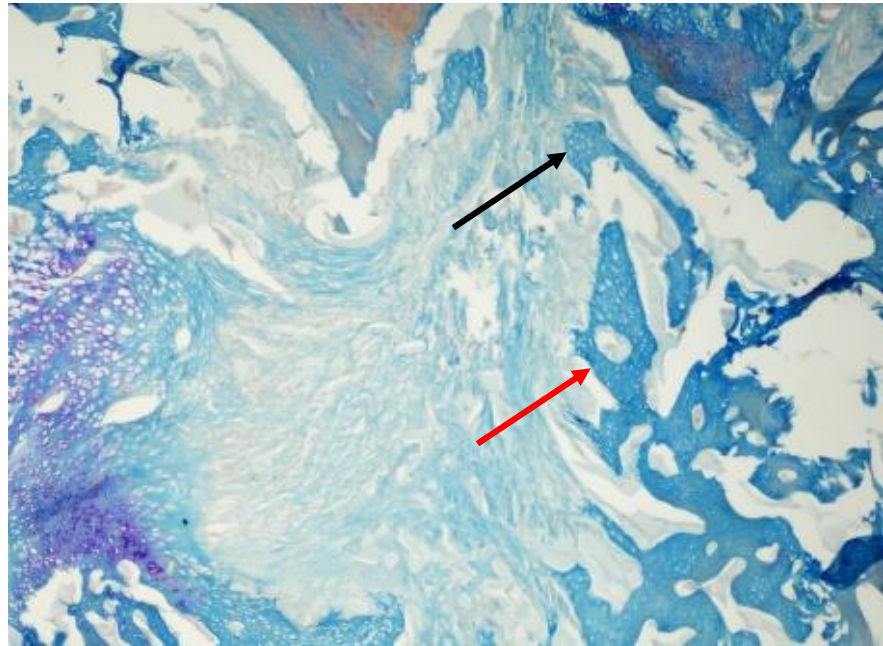


Рисунок 8 – Формирование островков хрящевой ткани, окр. по Маллори. Ув.х40

↗ изогенные группы клеток ↘ хондроциты

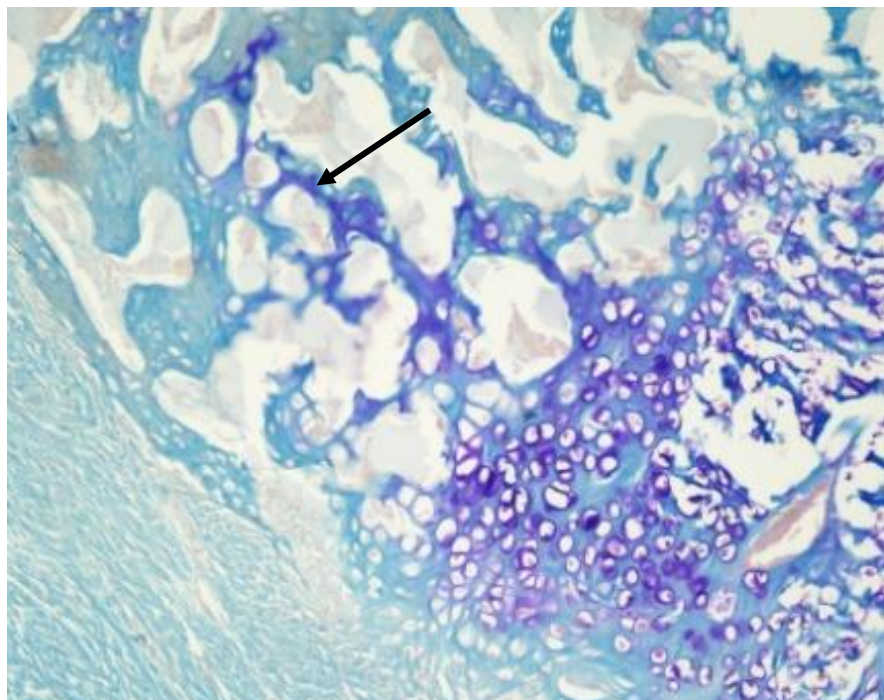


Рисунок 9 – Формирование костных трабекул ↗ окр. по Маллори. Ув.х100

В то же время, костная мозоль в 1-й подопытной группе, по сравнению с контролем, отличалась менее выраженной морфологической структурой (рисунок 10). Интермедиарная зона состояла из пучков крупноячеистой губчатой костной ткани. Костномозговая полость в зоне сращения заполнена миелоидным костным мозгом с артериями разного калибра (рисунок 11). Кроме того, в этой группе

установлено менее интенсивное формирование молодых костных пластинок, при этом доля костной ткани в месте дефекта была достоверно ниже и составляла $42,43 \pm 3,62\%$, при отсутствии достоверных отличий в содержании хрящевой ткани между группами. Наряду с этим, доля соединительной ткани увеличилась до $41,91 \pm 3,67\%$ ($P < 0,05$, таблица 7).

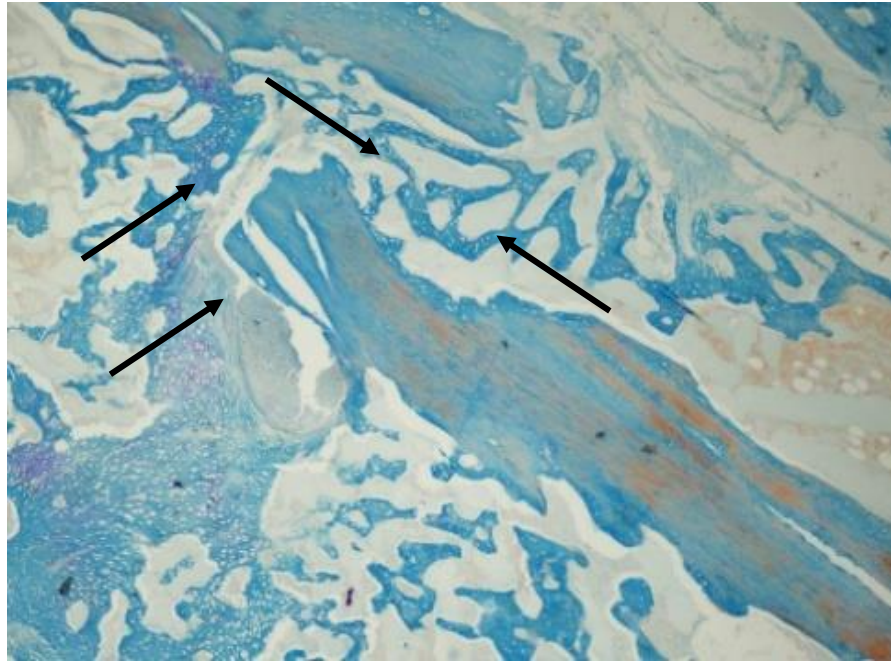


Рисунок 10 – Формирование костной мозоли ↗ окр. по Маллори. Ув.х40

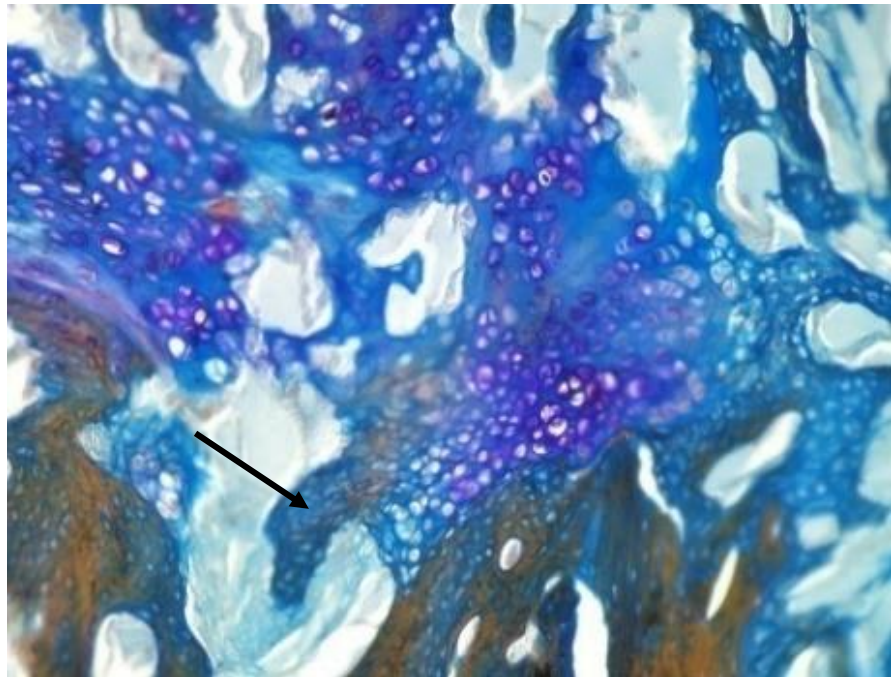


Рисунок 11 – Формирование костных трабекул ↗ окр. по Маллори. Ув.х100

Во 2-й подопытной группе костная мозоль представлена выраженной, плотной оформленной волокнистой соединительной тканью. В области совмещения отломков костей регистрировали единичные беспорядочно ориентированные костные пластинки (рисунок 12). Ближе к периосту визуализировалась сформированная хрящевая ткань с единичными хондроцитами (рисунок 13). Удельные показатели костной и хрящевой ткани не имели достоверно значимых различий в сравнении с 1-й опытной группой. Однако по сравнению с контролем, отмечали более низкую долю костной ткани на фоне более высокого показателя соединительной ($P < 0,05$, таблица 7) и тенденции незначительного увеличения хрящевой.

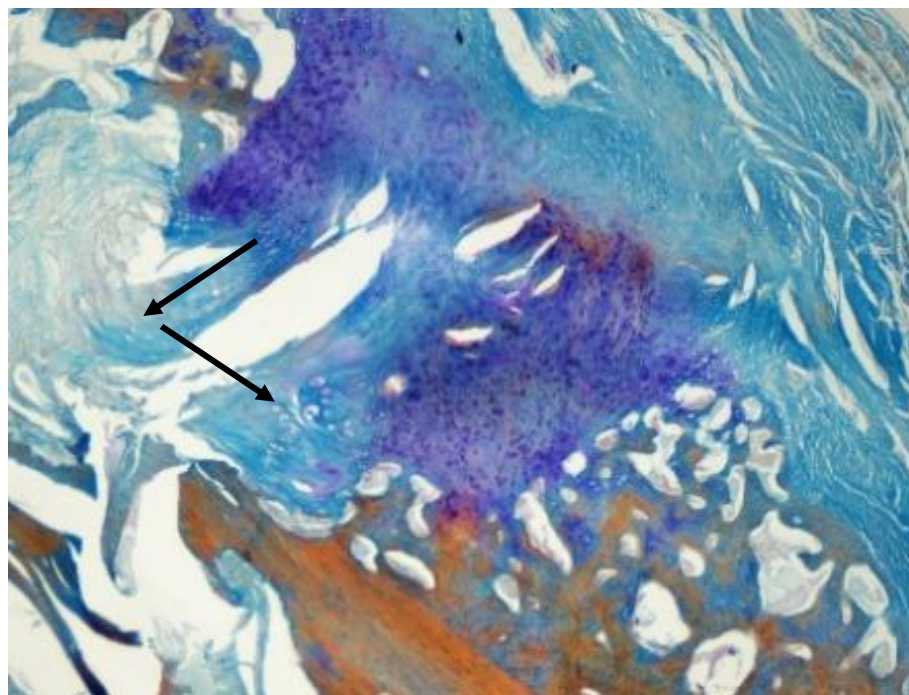


Рисунок 12 – Структуры костной мозоли, окр. по Маллори. Ув.х40

↗ костные пластинки

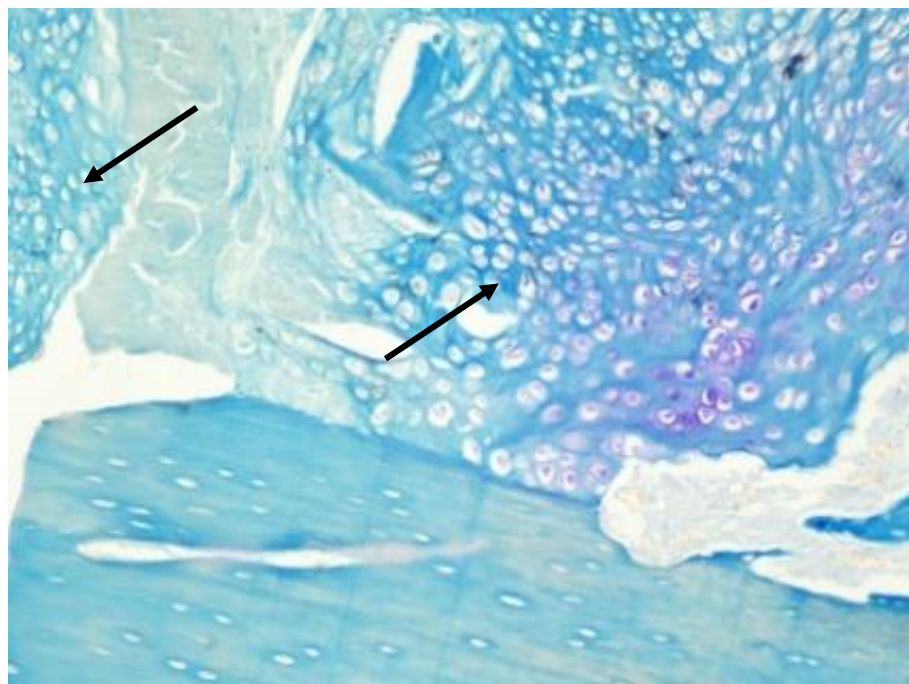


Рисунок 13 – Хрящевая ткань костной мозоли ↗ окр. по Маллори. Ув. x100

Морфометрические показатели структур костной мозоли в 3-й подопытной группе не претерпевали достоверно значимых показателей в сравнении с 1- и 2-й группами. Следует отметить тенденцию к снижению доли костной ткани и достоверно значимые отличия в содержании хрящевой в сравнении с 1-й и 2-й подопытными группами (таблица 7). Костная мозоль хорошо выражена, с преобладанием грубоволокнистой соединительной ткани, которая демонстрирует менее интенсивные фуксинофильные свойства при окрашивании по Ван-Гизону, что свидетельствует о более рыхлом расположении волокон (рисунок 14). В хрящевой мозоли хондроциты расположены редко, с преобладанием базофильного межклеточного вещества. На периферии хрящевой мозоли отмечено формирование костных пластинок, имеющих незрелый характер (рисунок 15).

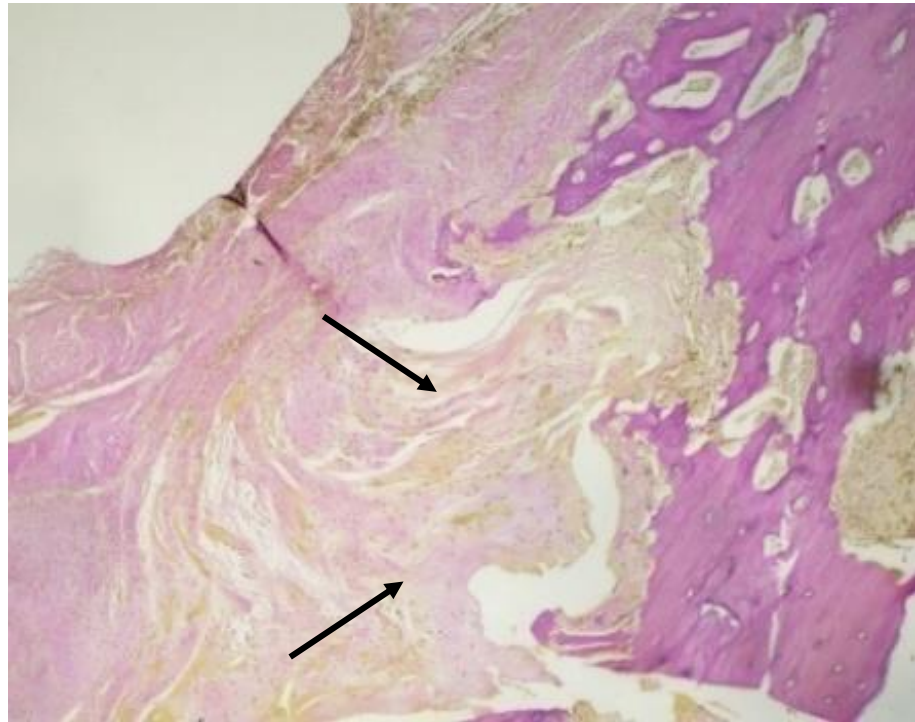


Рисунок 14 – Костная мозоль → окр. по Ван-Гизону. Ув.х40

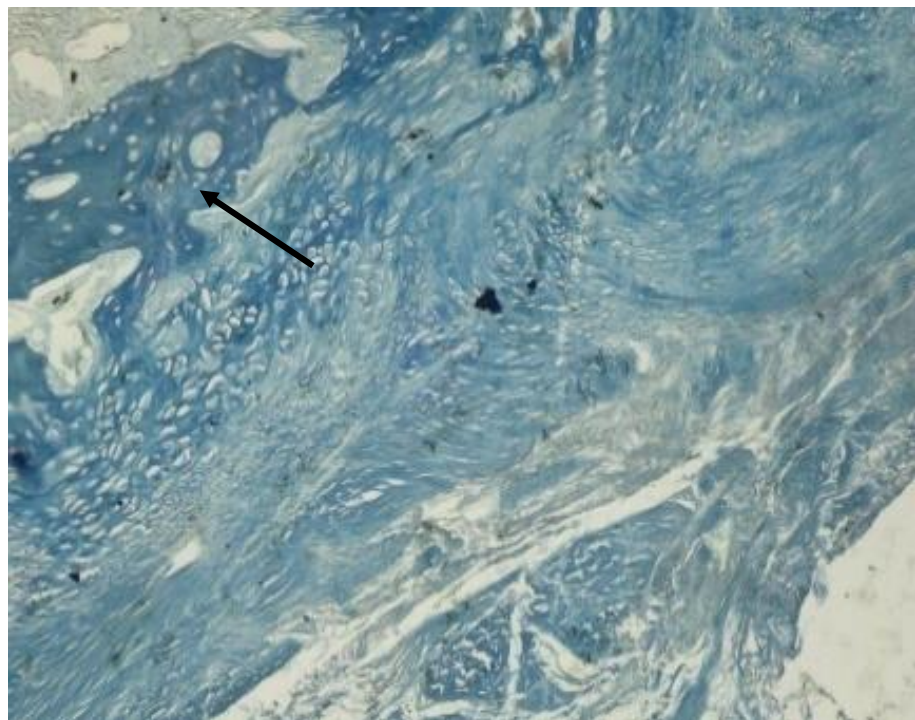


Рисунок 15 – Костная мозоль, окр. по Маллори. Ув. х100
 → формирование костных пластинок

В 4-й подопытной группе регистрировали картину хорошо сформированной грубоволокнистой соединительнотканной мозоли. Соединительная ткань

окрашена более интенсивно, что свидетельствует о более плотном расположении волокон в костной мозоли. В ее толщине отмечено наличие очагово расположенной хрящевой ткани, которая коммутировала между собой костные отломки (рисунок 16). На периферии хрящевая мозоль подвергалась энхондральной оссификации с замещением грубоволокнистыми костными трабекулами с элементами появления пластинчатой костной ткани с гаверсовыми каналами в центре. В толще формирующейся костной ткани межбалочные пространства заполнены элементами миелоидного костного мозга (рисунок 17). В камбиальном слое надкостницы видна выраженная пролиферация остеобластов (рисунок 18). Доля костной ткани увеличена до $60,21 \pm 2,62\%$, что достоверно превышает аналогичный показатель как контрольной, так и всех опытных групп (таблица 7). Низкое содержание соединительной ткани и высокая доля костной ткани свидетельствуют о более активно протекающих процессах остеогенеза и репаративной регенерации в сравнении с другими группами.

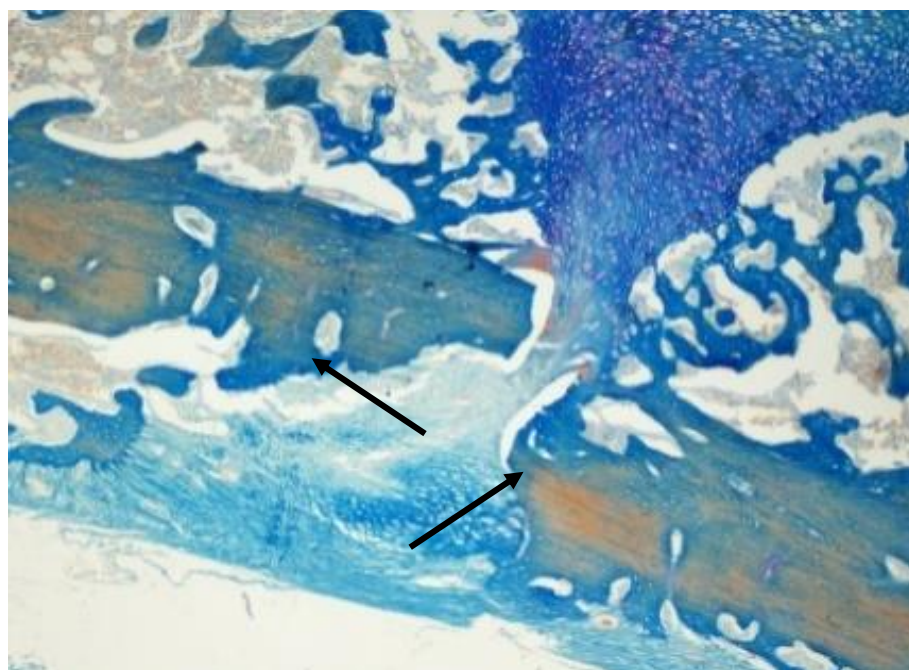


Рисунок 16 – Костная мозоль, окр. по Маллори. Ув.х40

↗ очагово расположенная хрящевая ткань

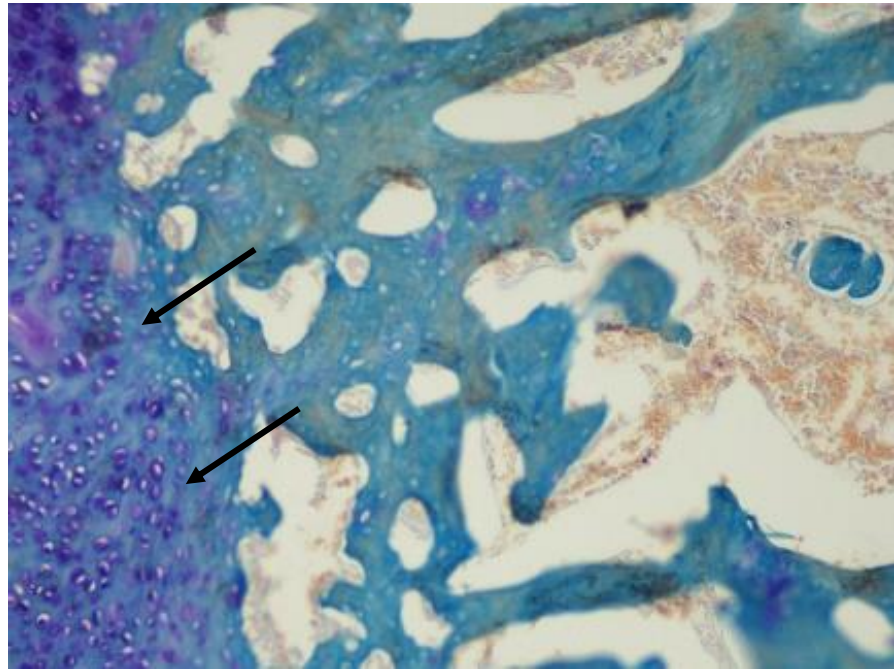


Рисунок 17 – Костная мозоль, окр. по Маллори. Ув. х 40

↗ элементы миелоидного костного мозга

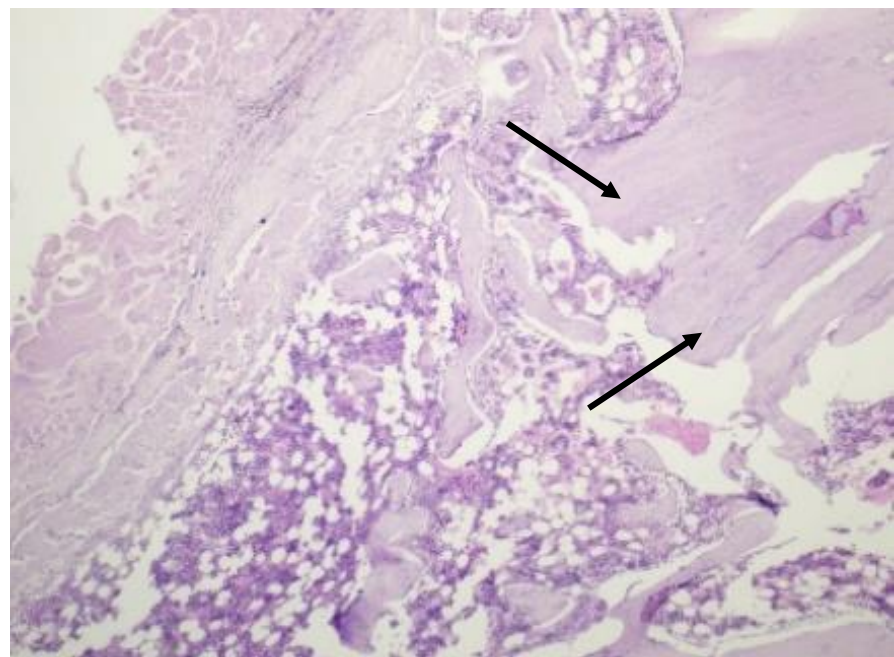


Рисунок 18 – Костная мозоль, окр. гематоксилином и эозином. Ув. х 40

↗ пролиферация остеобластов

В 5-й подопытной группе – костная мозоль выражена незначительно, с периферии представлена рыхло расположенными пучками грубоволокнистой соединительной ткани, с различными в глубине островками хрящевой (рисунок 19). Область дефекта заполнена миелоидным веществом и островками слабофуксинофильной грубоволокнистой соединительной ткани (рисунок 20). В

периостальной зоне визуализировались зачатки костных трабекул, образующиеся путем замещения ретикулофиброзной ткани (рисунок 21). Содержание объемной доли костной ткани было самое низкое из всех представленных групп на фоне наиболее высокого показателя доли соединительной ткани: $33,11 \pm 2,14\%$ и $48,52 \pm 3,28\%$, соответственно.

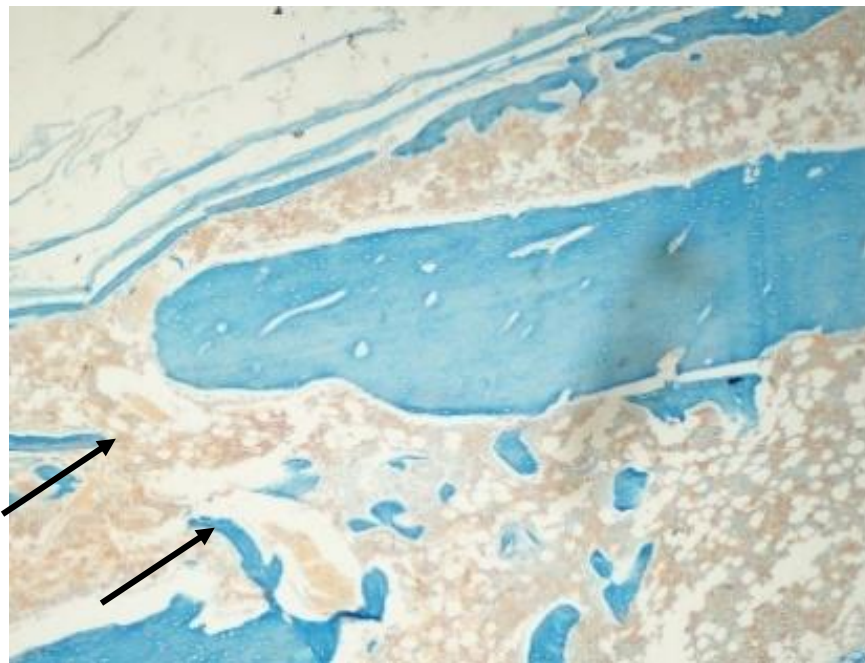


Рисунок 19 – Костная мозоль, окр. по Маллори. Ув. х40

↗ рыхло расположенные пучки грубоволокнистой соединительной ткани

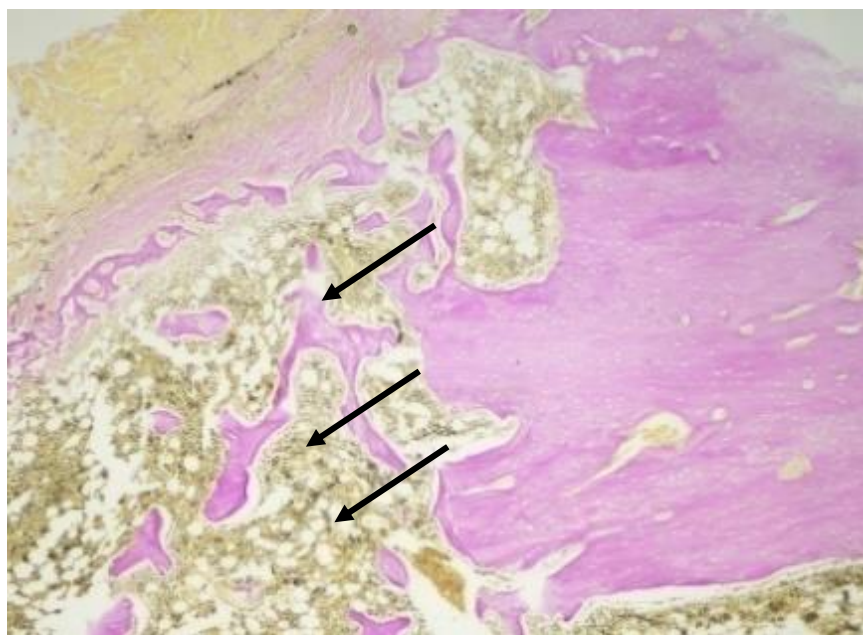


Рисунок 20 – Костная мозоль, окр. по Ван-Гизону. Ув. х40

↗ грубоволокнистая соединительная ткань

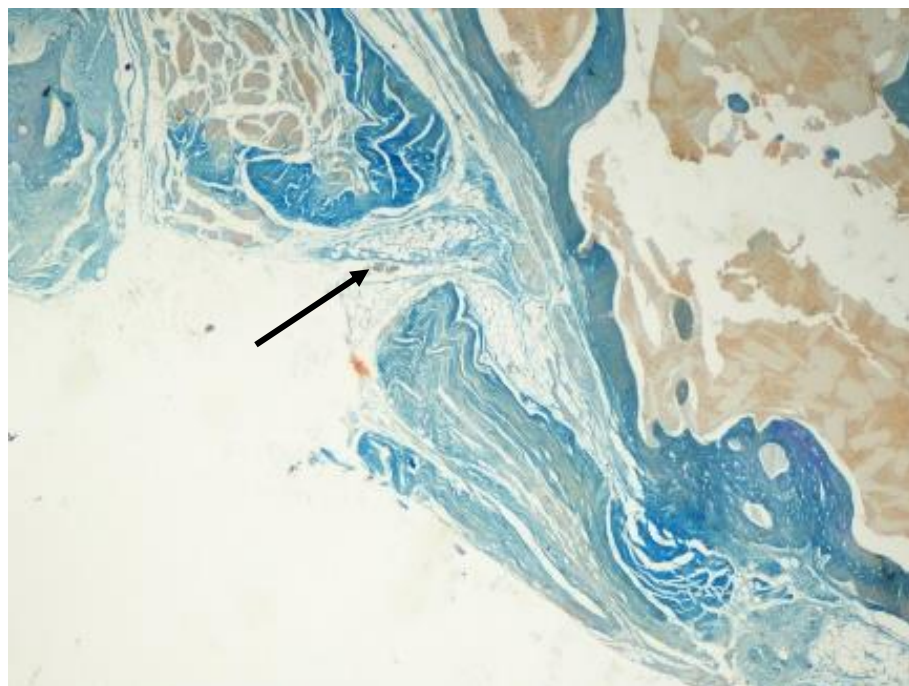


Рисунок 21 – Костная мозоль → окр. по Маллори. Ув. x40

2.2.5 Результаты исследования прочности костной ткани после применения коллапана-Л, тимогена и их комбинаций

Данные, отражающие предельную нагрузку костной ткани на разрыв представлены в таблице 8 и на рисунках 22 и 23

Определение устойчивости костной мозоли к механическому воздействию выявило, что у животных 1-й подопытной группы, где в дополнение к классическому лечению применяли коллапан-Л, нагрузка костной мозоли по отношению к здоровой конечности составила 50,00%, а прочность была на 3,16 % выше, чем в контроле. При этом гистологическое исследование показало, что на 45-е сутки после операции в контрольной группе образовалось на 12,88% больше костной ткани. Стоит обратить внимание на то, что она была морфологически не сформирована, (представлена хаотично расположенными костными пластинками), тогда как в 1-й подопытной группе было более высокое содержание плотной оформленной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и частично оссеиновых волокон, соединяющих отломки костей, что придало кости большую устойчивость на растяжение (разрыв).

Таблица 8 – Предельная нагрузка костной ткани на разрыв

Группы		Показатели		
		предельная нагрузка, Н	нагрузка больной кости к здоровой, %	по отношению к контролю, %
Контрольная		$\frac{58,84 \pm 6,37}{121,41 \pm 5,88}$	48,47	100
п о д о п ы т н ы е	1-я	$\frac{66,69 \pm 10,00}{133,37 \pm 14,71}$	50,00	103,16
	2-я	$\frac{49,03 \pm 5,59}{113,46 \pm 11,87}$	43,22	89,17
	3-я	$\frac{43,15 \pm 3,92}{96,10 \pm 3,67}$	44,90	92,63
	4-я	$\frac{49,03 \pm 2,16}{92,48 \pm 4,71}$	53,02	109,39
	5-я	$\frac{50,26 \pm 5,05}{115,22 \pm 4,44}$	43,62	90,00

Примечание: числитель – предельная нагрузка больной, знаменатель – здоровой конечности

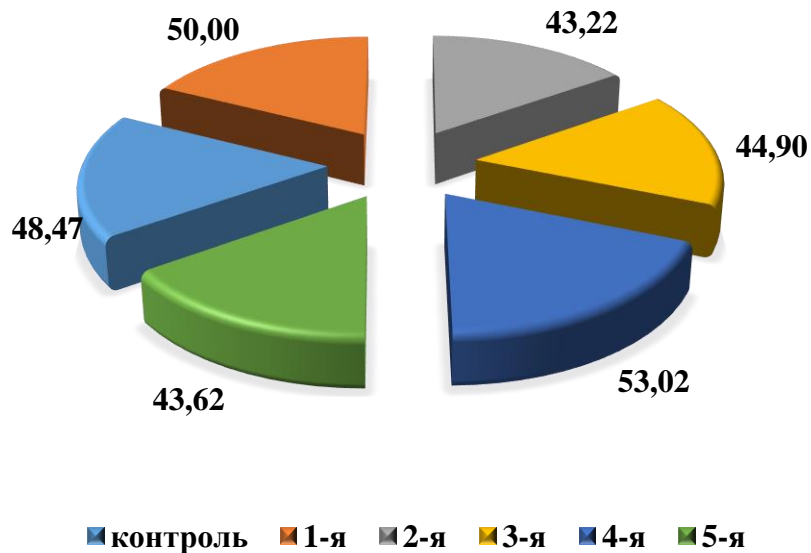


Рисунок 22 – Предельная нагрузка больной кости к здоровой, %

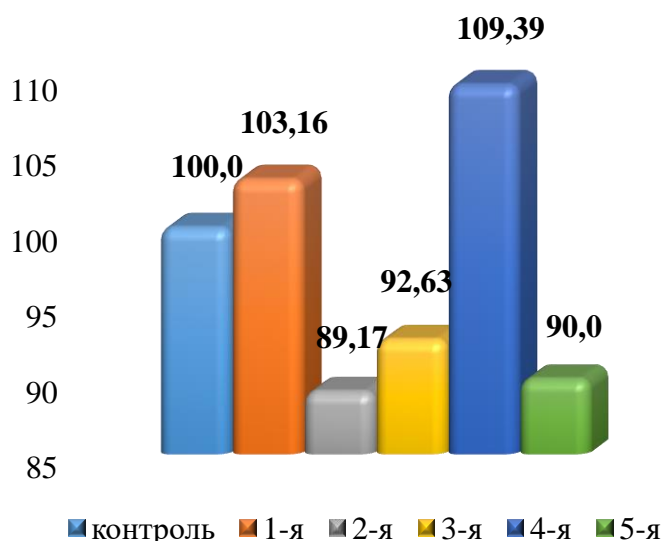


Рисунок 23 – Пределная нагрузка костной ткани по отношению к контролю, %

Включение тимогена в схему лечения в послеоперационном периоде в разные сроки, сопровождалось снижением прочности костной мозоли. Вследствие этого устойчивость сформированной мозоли во 2 и 3-й подопытных группах, где применяли тимоген сразу и на пятый день после операции, составила 43,22 (сразу после операции) и 44,90% (на 5-й день), что на 10,83 и 7,37% меньше, чем в контроле. Следует отметить что, в этих группах доля хрящевой и соединительной ткани была выше, тогда как костной ниже на 10,71 и 14,67% соответственно, это указывает на более затяжной процесс регенеративной оссификации.

Комбинированное применение этих препаратов позволило улучшить прочностные характеристики костной мозоли только в 4-й группе, где тимоген вводили сразу после операции в течение 5 дней. Так, значение предельной нагрузки поврежденных костей по сравнению со здоровыми составило 53,02%, а прочность мозоли по отношению к контролю была выше на 9,36%. Также установили, что доля костной ткани у животных 4-й группы была выше, чем в контрольной и 5-й группах на 4,90% на 27,10% соответственно. Кроме того, стоит отметить, что в 5-й группе тимоген применяли через 5 дней после оперативного вмешательства, при этом костная мозоль подопытных выдерживала нагрузку 43,62%, что на 10,02% ниже показателей в контроле.

3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на значительное число публикаций в специальной литературе как в области ветеринарии, так и гуманной медицине до сих пор актуальным остается вопрос поиска и внедрения в практику оптимальных и эффективных методов терапии переломов кости, направленных на профилактику послеоперационных осложнений и что весьма важно, замещение костных дефектов за счет стимуляции регенерации собственных тканевых структур.

В последнее время в ветеринарии появились отдельные сообщения об использовании для этих целей биокомпозиционных материалов и иммуностропных препаратов. Вместе с тем остаются открытыми многие вопросы их применения, в частности сроки начала биокорректирующей терапии, и не определена возможность их комплексного применения.

Необходимость решения данной проблемы во многом определяется широким распространением переломов среди мелких домашних животных (Сахно, Н. В. 2012; Бочкарева, В. В. 2016; Дочилова, Е. С., 2017; Окунев, А. М., 2023).

В результате проведенных исследований установлено, что изменения крови обусловлены действием препаратов и связаны со стадиями репаративного остеогенеза. Начиная с первых по седьмые сутки в очаге поражения происходят биофизико-коллоидные изменения, что в свою очередь приводит к развитию гиперемии, резкому нарушению тканевого обмена, а со стороны крови – иммунному дисбалансу и структурной дезинтеграции. С 7-х по 21-е сутки в очаге воспаления развиваются пролиферативные процессы, которые при остеорепарации характеризуются иммуноморфологической перестройкой в системе крови.

Следует отметить, что тимоген, в зависимости от сроков применения, оказывает стимулирующее действие на эритропоэз и лейкопоэз на разных этапах репаративного остеогенеза, а при комплексном применении с тимогеном (4-я подопытная группа) уменьшает ответную воспалительную реакцию на травму. Полученные нами данные согласуются с результатами Леоновой, С. В., 2006 и

Логвинова, И. И., 2011 по данным которых применение пептидных иммуностропных препаратов благотворно влияет на гомеостаз.

Показатели отражающие метаболические процессы показали, что на фоне травмы выявлена гиперпротеинемия, обусловленная некротическими процессами в поврежденных тканях; повышение концентрации мочевины – как следствие интенсивного распада белков поврежденных тканей; гипергликемия – как следствие стресса и гиподинамии; снижение уровня креатинина – обусловленного нарушением сократительной способности мышц и гиперглобулинемия – как следствие ответной иммунной реакции организма на травму.

При изучении динамики показателей, отражающих белковый обмен на 7-е сутки после остеосинтеза во всех группах установлено увеличение концентрации белка в сыворотке крови в пределах 5,30 – 24,40%, на фоне гиперглобулинемии (повышение количества глобулинов колебалось в пределах 14,94 – 39,59%). Такая картина, по-видимому, обусловлена тем, что после воздействия на организм травмирующего фактора развивается воспаление, проявляющееся острофазным ответом для которого по данным Баклановой, Д. А., 2014 характерным признаком, является диспротеинемия. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными Ахтямовым, И. Ф., 2014 и Баклановой, Д. А., 2014 которые указывают на повышение содержания белка после остеосинтеза вследствие воспалительного процесса.

На подобные изменения указывали ряд авторов (Карпенко, Л. Ю., 2007; Калмин, О. В., 2013). При этом сила проявления гиперпротеинемии во многом обусловлена степенью поражения. Так, по данным Оливкова, Б. М., 1949 при незначительных повреждениях, белок, образующийся при гибели тканей из-за разности электрических зарядов в большей степени сильнее притягивается лимфой, чем кровью. Однако обширные некротические процессы, обусловленные аноксемией тканей, ведут к увеличению его концентрации в крови. При этом, как утверждают Абаев, Ю. К., 2007; Бурдина, А. В., 2017 данный процесс сопровождается значительным изменением (повышением или снижением) количества определенных групп протеинов – позитивных и негативных белков

острой фазы. Их образование связано с воздействием на клетки-мишени различных органов, в частности печени, образующихся в этот период цитокинов из группы интерлейкинов ИЛ-1.

В 4-й и 5-й подопытных группах, где коллапан-Л и его комбинации с тимогеном применяли сразу и на 5-е сутки после операции, на фоне снижения альбуминов (одного из негативных реактантов воспалительного процесса) наблюдалась гиперглобулинемия. На увеличение концентрации всех фракций глобулинов на фоне снижения альбуминов при проведении остеосинтеза также указывает Мартынова, Ю. С., 2015. Это, обусловлено активацией иммунологического процесса, что согласуется с данными Бурдиной, А. В., 2017.

Исходя из вышеизложенного можно предположить, что менее выраженное увеличение концентрации белка в 1, 2 и 4-й подопытных группах (на 5,30; 13,20 и 10,50%, соответственно) по сравнению с контрольной, 3 и 5-й подопытными, где его концентрация возросла на 22,90; 24,40 и 19,30%, соответственно обусловлено противовоспалительным действием коллапан-Л и тимогена.

Дальнейшая гипергликемия в сыворотке крови в период с седьмых по 21-е сутки, по-видимому, связана с атрофическими процессами в мышечной ткани вследствие гиподинамии. При этом в 1, 4 и 5-й подопытных группах, в которых двигательная активность была более выражена, на что указывает более низкая концентрация общего белка по сравнению с контролем в 1,14; 1,64 и 1,48 и раза соответственно, тогда как во 2-й и 3-й на фоне гиподинамии превосходили контрольные в 1,15 и 1,86 раза, соответственно.

Аналогичную динамику белкового обмена отмечали при ограничении двигательной активности на фоне переломов костей голени и бедра у людей (Марченкова, Л. О., 2017). Она характеризовалась увеличением концентрации общего белка на второй- третьей неделях с максимальными значениями третьей.

Незначительная гипопроотеинемия на 28-е сутки возможно обусловлено окончанием воспалительного остеопороза на месте перелома и восстановлением функций поврежденных мышц.

Концентрация общего белка на 45-е сутки по отношению к исходносодержащему уровню наиболее выраженной оставалась в 3, 1 и 5-й подопытных, контрольной группах и менее – во 2-й и 4-й. Возможно, это в большей степени могло быть связано с гиподинамией и в меньшей степени с резорбцией первичной костной мозоли, которая по данным Берченко, Г. Н., 2006 после 6-й недели преобразуется в более зрелую пластинчатую кость.

Одним из конечных продуктов распада белков является мочевины. По мнению Еликова, А. В., 2012 ее содержание в сыворотке (при условии отсутствия патологий печени и почек) позволяет судить о степени катаболических процессов в организме.

Оценивая полученные данные ее концентрации на 7-е сутки можно предположить, что наиболее интенсивно процессы разрушения поврежденных тканей в стадию воспаления протекали в контрольной, 4 и 5-й подопытных группах (концентрация мочевины по сравнению с исходными данными увеличилась, тогда как в 1, 2 и 3-й – процессы катаболизма были менее выражены. Кроме того, увеличение концентрации мочевины

Анализ ее динамики в период седьмых суток по 14-е и 21-е указывает на то, что комбинированное применение коллапана-Л и тимогена по схемам 4-й и 5-й подопытных групп способствует усилению метаболических процессов по сравнению с контролем. Мы предполагаем, что усиление метаболических процессов в этих группах напрямую связано с формированием костной мозоли и усилением двигательной активности. В тоже время в 1, 2, 3-й подопытных группах установлено увеличение количества мочевины, что, по-видимому, обусловлено усиленным распадом белков в следствии гиподинамии. Дальнейшее увеличение концентрации мочевины во всех исследуемых группах вероятно обусловлено процессом реорганизации первичной костной мозоли в костную ткань. Возможно, образующиеся при данном процессе аминокислоты дезаминируются и преобразуются в кетокислоты, которые могут вступать в цикл трикарбоновых кислот. В результате чего происходит образование большого количества АТФ, которая необходима для метаболических процессов. Кроме того, по данным

Чечеткина, А. В. и соавт., 1982 увеличение уровня мочевины можно связывать с образованием в процессе дезаминирования гистидина, который являясь составной частью множества ферментов и способствует восстановлению поврежденных тканей.

Во всех группах на всем периоде наблюдений отмечали увеличение уровня сахара в крови.

Результаты исследований согласуются с данными, полученными Грубером, Н. М., 2016 которые указывают, на повышение уровня глюкозы в пределах 15 – 29% на всех этапах репаративного остеогенеза при сочетанной травме.

При этом менее выраженными данные изменения были в контрольной, в 1, 2 и 4-й подопытных группах, где повышение уровня сахара в крови по отношению к исходным показателям составило 36,70; 46,20; 66,30 и 33,80%, против 92,70; 33,80 и 72,20% – 3-й и 5-й подопытных, соответственно. Это по-видимому обусловлено тем, что животные в контрольной, в 1, 2 и 4-й подопытных групп в меньшей степени были подвержены стрессу (в следствии воспалительного процесса) на фоне которого выделяется большое количество адреналина схожего по действию с глюкагоном, обладающего гипергликемическим действием. По мнению Чечеткина, А. В., 1982 и Багдановой, Е. А., 2022 на фоне стресса активизируется фосфоорилаза, распадается гликоген в печени и мышцах, а также нарушается ее поглощение. Следует также отметить и тот факт, что менее выраженные изменения углеводного обмена на 7-е сутки наблюдений были в группе, где применяли комбинацию препаратов – коллапан-Л и пятидневный курс тимогена сразу после операции. Так, у животных этой группы уровень сахара в 1,08 – 2,74 (min – max) раза был меньше, чем в остальных. Можно предположить, что животные данной группы в меньшей степени были подвергнуты стрессу.

Анализируя показатели концентрации креатинина в сыворотки крови на 7-е сутки видно, что его изменения в группах носили различный характер. Так, в контроле и 1-й подопытной группе отмечено его снижение относительно исходносодержащего уровня, тогда как во 2, 3, 4 и 5-й – увеличение. При этом в 4-й и 5-й подопытных группах оно носило более выраженный характер (увеличение

составило 25,60 и 39,00% против 3,60 и 5,20% во 2-й и 3-й подопытных, соответственно). Такая картина на наш взгляд обусловлена сократительной способностью мышц. В результате чего в этот период за счет взаимодействия креатинин фосфата и АДФ образуется креатинин и АТФ (Чечеткин, А. В., 1982; Грубер, Н. М., 2016). Таким образом, можно предположить, что во 2, 3, 4 и 5-й подопытных группах функциональная способность поврежденных мышц восстановилась раньше, чем в контроле и 1-й подопытной.

Полученные нами данные согласуются с мнением Грубера, Н. М., 2017 которые объясняют, что снижение уровня креатинина при репаративном остеогенезе на фоне сочетанной травмы происходит в результате истощения энергетических ресурсов и снижения мышечной активности (Чечеткин, А. В., 1982).

Динамика аминотрансфераз (AST и ALT) в группах имела разнообразный характер. Так, у крыс 3, 4 и 5-й подопытных групп выявлено снижение концентрации AST и ALT на седьмые сутки. Такая картина могла быть обусловлена снижением каталитической активности ферментов трансаминирования вследствие окислительного дезаминирования аминокислот. В то же время в контрольной и 1-й подопытной группах снижение активности AST происходило на фоне повышения концентрации ALT. Во 2-й– оба критерия (AST и ALT) были выше исходных значений. Возможно, это связано с возрастающей каталитической активностью данных ферментов на фоне гиперпротеинемии, возникающей при некрозе пораженных тканей (костной и мышечной), а также в печени при интоксикации продуктами распада в острую фазу воспаления.

Подобная активность трансаминаз в сыворотке крови, по мнению Концевой, С.Ю., 2004 связана с их выходом в кровеносное русло из поврежденных органов и тканей. По данным Еликова, А. В., 2016 механические травмы, в частности, переломы трубчатых костей, сопровождающиеся ограничением двигательной активности, также способствуют повреждению клеточных мембран и выходу ферментов в кровеносное русло. При этом максимально негативный эффект по

мнению авторов на метаболические процессы от гиподинамии отмечают также на 2-3-й неделях после травмы.

Как свидетельствует Берченко, Г. Н., 2011, после шестой недели репаративного остеогенеза начинается рассасывание первичной костной мозоли и формирование пластинчатой кости. Вследствие происходящих при этом катаболических процессов, белки преобразуются в аминокислоты, которые путем трансаминирования превращаются в другие аминокислоты, необходимые для формирования новой костной ткани. Возможно, это явилось причиной повышения активности ALT на 45-е сутки относительно исходно содержащего уровня в контрольной, 1, 4 и 5-й подопытных группах и составляло 23,09; 30,90 и 48,31%, соответственно против 4,05 в контроле. В то же время во 2-й и 3-й эти показатели были ниже. Активность AST по отношению к исходно содержащему уровню на 45-е сутки была в большей степени отмечена во 2-й и 3-й подопытных группах, в меньшей – в контрольной, 1, 4 и 5-й. Полученные нами данные согласуются с результатами Житловой, Е. А., 2018, которая указывает на низкий уровень интенсивности данного фермента с 14-х по 56-е сутки.

Активность щелочной фосфатазы на 7-е сутки по отношению к исходному значению в контрольной и подопытных группах имела разнонаправленный характер. В контроле отмечали повышение активности фермента на 5,72%, что возможно могло быть связано с разрушением костной ткани и выходом фермента из клеток в кровеносное русло. Во всех подопытных группах регистрировали снижение ее активности. Аналогичные результаты получили Шакирова, Ф. В., и соавт., 2013. Авторы, при моделировании перелома большеберцовой кости у кроликов, также отмечали снижение уровня щелочной фосфатазы на 1-й неделе опытов. При этом как указывают исследователи ее низкий уровень был по 4-ю неделю экспериментальных операций (остеосинтеза и остеотомии). На снижение уровня данного фермента в первичном и раннем периоде репаративного остеогенеза (общая продолжительность которых составляет до 14 суток) также указывает Грубер, Н. М., и соавт. 2016, 2017 объясняя это сдвигом кислотно-щелочного равновесия. На 14-е сутки в сравнении с седьмыми – в 1, 3 и 4-й

подопытных группах выявлено увеличение ее активности на 94,24; 46,22 и 6,92%, соответственно, что возможно связано с активацией пролиферации остеобластов (Берченко, Г. Н., 2011). В контрольной, 2 и 5-й подопытных группах эти процессы были не выражены – его активность снижена на 7,29; 1,94 и 28,17%, соответственно. В последующие сроки показатели активности щелочной фосфатазы в группах имели разный характер.

Результаты исследований, полученные на 45-е сутки во всех группах, превышали фоновые. Можно предположить, что это обусловлено резорбцией первичной костной мозоли и началом формирования пластинчатой кости. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными Грубер, Н. М. и соавт., 2016 которые указывают на увеличение уровня щелочной фосфатазы до 44,4% в третьей и почти в 3 раза – четвертой стадии репаративного остеогенеза. Данные изменения авторы связывают с усилением активности остеобластов, продуцирующих коллаген.

Концентрация общего билирубина на седьмые сутки превышала исходно содержащий уровень в контрольной, 2, 3, 4 и 5-й подопытных группах. По-видимому, это связано с распадом гемоглобина на фоне гематомы, возникающей при повреждении сосудов костномозгового канала, кортикальной пластинки и окружающих мышечных волокон, а также миоглобина вследствие воспалительного процесса в мышцах в послеоперационный период. Кроме того, в первые сутки после операции пораженные клетки могут быть в состоянии апоптоза, а по данным Дудника, Л. Б., 2004 билирубин способен ингибировать данный процесс. В тоже время низкий уровень его содержания в 1-й подопытной группе по отношению к фоновому показателю, по-видимому, связан с тем, что коллапан-Л обладает выраженным гемостатическим и противовоспалительным эффектами, обусловленными наличием в нем коллагена и антибиотика. Дальнейшее повышение концентрации билирубина в период с седьмых по 21-е сутки вероятно связано гиподинамией, на фоне которой нарушается трофика мышц. Вследствие этого, возможно, клетки мышечной ткани находятся в состоянии апоптоза или

подвергаются некрозу. К концу опыта (45-е сутки) концентрация общего билирубина во всех группах была выше исходносодержащего уровня.

Повышение уровня кальция в сыворотке крови на седьмые сутки в контрольной, 3, 4 и 5-й подопытных группах возможно, могло быть обусловлено изменением количества альбуминов, белков, идущих впоследствии на формирование костной мозоли, что согласуется с мнением Щипцовой, Н. В., 2017 и Кузнецовой, В. Л., 2017. Снижение кальция в 1-й и 2-й возможно связано с формированием первичной костной мозоли, при которой происходит декальцинация концов костных отломков. Дальнейшее повышение уровня кальция (14-е и 21-е сутки) относительно исходных данных в контрольной, 1, 2, 3 и 4-й подопытных группах на 1,78 и 15,56; 6,81 и 11,06; 14,10 и 18,06; 23,08 и 32,82; 3,70 и 14,35%, соответственно, вероятно обусловлено гиперфункцией паращитовидных желез, что совпадает по времени с моментом отложения солей на месте перелома (Оливков, Б. М., 1949). Полученные данные согласуются с результатами исследований Бочкарева, В. В., 2015 которые указывают на повышение уровня кальция на протяжении первых трех недель после остеосинтеза. По их мнению, это связано с высоким уровнем резорбции костной ткани.

Концентрация фосфора во всех группах в течение всего периода наблюдений была выше исходных значений. Однако, наиболее выраженное изменение концентрации фосфора отмечали на седьмые сутки в группах, где применяли комбинации препаратов по схемам 4-й и 5-й подопытных могло быть обусловлено более интенсивными изменениями метаболических процессов в сторону анаболических по сравнению с контрольной, 2, 3-й подопытными группами. Наиболее высокий уровень фосфора в контрольной, 4 и 5-й подопытных группах на 45-е сутки мы полагаем, обусловлен более интенсивным процессом ремоделирования первичной костной мозоли в данных группах во вторичную.

Изменения количества калия, натрия и хлора в период наблюдений может быть обусловлено повышением метаболических процессов в тканях. Так, по сообщению Голикова, А. Н., 1980 данные химические элементы активно участвуют в связывании и переносе кровью углекислого газа. Таким образом, можно

предположить, что увеличение в контрольной, 1, 3 и 4-й группах на седьмые сутки количества натрия, калия, хлора обусловлено усилением анаболических процессов на фоне формирования первичной соединительнотканной мозоли.

Динамика данных показателей в период с седьмых по 28-е сутки, по-видимому, обусловлена атрофическими процессами, вызванными гиподинамией, которая максимально проявляется на третьей неделе (Еликов, А. В., 2012).

Увеличение на 45-е сутки по отношению к исходному уровню в контроле, 1, 3, 4 и 5-й подопытных группах натрия, калия и хлора, вероятно, связанное с усилением дыхания тканей вследствие анаболических процессов, обусловленных ремоделированием первичной во вторичную костную мозоль.

Анализ показателей, отражающих метаболические процессы при переломах трубчатых костей у крыс, показал зависимость их динамики от стадий регенеративного остеогенеза.

Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии переломов костей на обменные процессы, протекающие не только в очаге поражения, но и во всем организме. При этом наиболее существенные изменения отмечали в катаболическую фазу в течение первых 3-4 недель послеоперационного периода, когда процессы распада преобладали над анаболическими (Еликов, А. В., 2012). В большинстве случаев они характеризовались целенаправленным повышением или понижением показателей по сравнению с исходными, достигая максимума или минимума, в основном, к 28-му дню послеоперационного периода. Подобную динамику отмечали к 45-ти дням в анаболическую фазу с направленностью к нормализации показателей. При этом, следует отметить, динамика носила различный характер, что, вероятно обусловлено действием препаратов и их комбинаций.

Так, на 45-е сутки эксперимента по данным рентгенологического и гистологического исследований и определению прочности костной мозоли к воздействию механического фактора (на разрыв) показало, что выраженно процессы остеорепаляции протекали у животных, которым применяли комбинацию коллапана-Л и пятидневного курса тимогена сразу после операции.

Так, у крыс этой группы (4-я подопытная) установлено наличие периостальной мозоли, которая по данным патоморфологического исследования на $60,21 \pm 2,62\%$ состояла из костной ткани. Линия перелома при этом вследствие заполнения пространства между костными отломками хрящевой тканью с включениями костной, была едва заметна на рентгеновских снимках. Такая картина указывает на более активно протекающие процессы остеогенеза, что подтверждено данными по определению содержания кальция в сыворотке крови. Так, первое повышение его концентрации отмечено на 7-е сутки после оперативного периода и после незначительное снижение его на 14-е, с положительной динамикой с 21-х до конца опыта. При этом, устойчивость к механической нагрузке (на разрыв) была на 9,39% выше, чем в контроле.

Менее выражено процессы регенерации протекали в группе, где применяли коллапан-Л (1-я подопытная группа), где консолидация костных отломков протекала также путем формирования периостальной костной мозоли, которая согласно данным гистологических исследований к концу опыта состояла из костной ($42,43 \pm 3,62\%$), хрящевой ($15,77 \pm 1,41\%$) и соединительной ($41,91 \pm 3,67\%$) тканей. Такая структура мозоли, по-видимому, обусловлена ее ремоделированием в костную ткань.

Это подтверждает также и повышение уровня кальция на 45-е сутки с $2,83 \pm 0,15$ ммоль/л по отношению к 28-м до $2,42 \pm 0,06$ ммоль/л. По сравнению с контролем между отломками кости более четко прослеживается линия перелома. Это обусловлено тем, что по данным гистологического исследования интермедиарная зона состояла из пучков крупноячеистой губчатой костной ткани. Такая схема применения коллапана-Л позволила восстановить предельную нагрузку по отношению к интактной на 50,00%, что по отношению к контролю было выше на 3,16%.

В контрольной группе крыс сформированная периостальная мозоль была веретенообразной формы и имела неоднородную структуру. Это проявлялось различной рентгеноконтрастностью, обусловленной, вероятно, процессом ремоделирования вторичной мозоли в костную ткань. Подобные изменения

согласуются с данными содержания кальция в сыворотке крови, где было отмечено два пика повышения концентрации с кратковременным снижением между ними – фоновые значения – 21, 28 и 45-е сутки эксперимента: $2,25 \pm 0,08$ – $2,60 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) – $2,39 \pm 0,10$ $2,66 \pm 0,08$ ммоль/л. По мнению Бочкарева В. В. и соавт., 2015 повторное увеличение уровня кальция, вероятно, является свидетельством перестройки костной мозоли. Подтверждением этому свидетельствуют результаты, полученные при гистологическом исследовании. Так, на 45-е сутки костная мозоль у животных контрольной группы состояла из костной ($55,31 \pm 2,80\%$), хрящевой ($14,43 \pm 1,26\%$), соединительной ($30,35 \pm 2,46\%$) тканей (Решетняк, В. В., 2021).

Одновременно с этим на рентгеновских снимках между отломками кости прослеживается линия перелома, которая, согласно результатам гистологических исследований, состояла из хаотично ориентированных костных пластинок с большим количеством фибробластов на поверхности.

Такое соотношение тканей на 45-е сутки у животных контрольной группы позволило восстановить предельную нагрузку пораженной кости по отношению к интактным на $48,47\%$.

В 3-й подопытной группе заживление проходило путем формирования периостальной мозоли с неоднородной рентгеноконтрастностью обусловленной тем, что она хорошо была выражена грубоволокнистой соединительной тканью с небольшим количеством костных пластинок, имеющих незрелый характер. Повторное увеличение концентрации кальция в сыворотке крови на 45-е по отношению к 28-м было менее выражено на уровне $4,62\%$ против $11,30\%$ в контроле. Кроме того, предельная нагрузка на разрыв у животных этой группы была ниже по отношению к контролю на $7,37\%$.

Существенный показатель, отражающий эффективность проведенной терапии при переломах костей, является определение прочности образовавшейся костной мозоли. По данным ряда авторов она обусловлена целым рядом факторов – архитектурных, физических, биохимических, включающих в себя ее морфологический и химический состав, жизнеспособность ткани и др. (Donnelly E., 2011). Выбор диагностических методов на сегодняшний день довольно широк – КТ

(компьютерная томография), микро-КТ, инфракрасная романовская спектроскопия, гравиметрические анализы, гистологические и рентгенологические исследования, часть из которых мы использовали также в наших исследованиях. Использованный нами метод определения прочности костной мозоли на разрыв (по-нашему мнение один из наиболее объективных) подтвердил размытость гистологических и рентгенологических исследований о наиболее эффективном приеме использования комплексно коллапана-Л на фоне пятидневного курса тимогена, сразу после операции. Это позволило достичь 53,02% уровня интактной (не оперированной) бедренной кости, что на 9,39% превышало показатели контрольной.

О подобных результатах в опытах на крысах сообщает Добринская, М. Н., 2018 после применения нанодисперсных карбонат-фосфатов кальция в двух вариантах (с допированием микро- и макроэлементами и без него), а также гидроксиапатита. Причем следует отметить, что гидроксиапатит, но без нанодисперсной обработки, не проявлял стимулирующее влияние регенерацию костей. Эффективность лечения коррелировала с методами обработки препаратами.

Таким образом, на основании гематологических, биохимических, рентгенологических, гистологических исследований, определения прочности костной мозоли на механическое воздействие разработан новый эффективный метод лечения перелом трубчатых костей у животных основанный на комплексном применении коллапана-Л и тимогена в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы, сразу после операции, курсом пять дней (4-я подопытная группа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований на основании морфо-биохимических, рентгенологических, гистологических исследований и данных прочности костной мозоли на разрыв была установлена наиболее эффективная схема применения препаратов при лечении переломов трубчатой кости у крыс, способствующая более выраженным процессам остеогенеза и повышению прочности костной мозоли к механическому воздействию. Это доказано на примере лечения крыс 4-й подопытной группы, где использовали коллапан-Л и тимоген в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы, сразу после операции, курсом пять дней. Подводя итоги данного исследования, мы сделали следующие выводы:

1. Картина крови на 7-е сутки у крыс всех групп характеризовалась снижением числа эритроцитов, гематокрита, гемоглобина на фоне повышения ширины распределения популяций, среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроците; лейко-, лимфо- и гранулоцитозом, кроме 4-й подопытной. На 21-сутки у крыс всех групп показатели эритроцитарного профиля были близки к исходным, в лейкоцитарном отмечали: лейко- и лимфоцитопению (контрольная, 1, 4-я подопытные группы), лейко- и лимфоцитоз (во 2, 3 и 5-й), гранулоцитопению (кроме 5-й), уменьшение клеток MID (1, 4 и 5-я) и их увеличение (контрольная, 2 и 3-я).

2. Динамика показателей белкового, ферментного, минерального, пигментного обменов у крыс всех групп носила однонаправленный характер, проявляя тенденцию к увеличению на 45-е сутки общего белка, глобулина, мочевины, ALT, ALP, глюкозы, билирубина, кальция, фосфора, натрия, калия и уменьшению альбумина, креатинина, AST.

3. Результаты рентгенологического исследования указывают на более интенсивные процессы формирования костной мозоли (созревание и ремоделирование) у крыс в 4-й подопытной группе, где применяли коллапан-Л в

сочетании с пятидневным курсом тимогена сразу после операции, в меньшей степени в 1-й подопытной на фоне использования коллапана-Л.

4. Сравнительный анализ гистологических исследований выявил, что сочетание коллапана-Л на фоне пятидневного курса тимогена сразу после операции оказывает наиболее выраженное стимулирующее действие на репаративный остеогенез у крыс. Так, доля образованной костной ткани в местах совмещения отломков на 45-е сутки составила 60,21%, что достоверно превышает показатели контрольной группы на 4,90% и подопытных: 1-й на 15,61%; 2-й – 17,78%; 3-й на 19,57; 5-й – 27,10%.

5. Анализ установленных биомеханических параметров показал, что костная мозоль бедренной кости крыс на 45-е сутки на фоне применения коллапана-Л в сочетании с пятидневным курсом тимогена сразу после операции превосходит по прочностным характеристикам показатели контрольной группы на 9,39%.

6. Наиболее эффективная схема стимуляции у подопытных животных репаративного остеогенеза при лечении переломов трубчатых костей, основана на применении коллапана-Л в сочетании с пятидневным курсом тимогена сразу после операции внутримышечно в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Полученные экспериментальные данные расширяют представление о гематологических, биохимических, рентгенологических, гистологических показателях и устойчивости костной мозоли к механическому воздействию у крыс при переломе трубчатой кости на фоне применения биокомпозиционного материала коллапана-Л и иммунокорректора тимогена.

Разработанный способ лечения открытого перелома трубчатой кости в эксперименте (Патент РФ № 2755513 С1, МПК G09В 23/28, А61В 17/56, RU2755513С1), основанный на стимуляции репаративного остеогенеза коллапаном-Л и тимогеном сразу после операции пятидневным курсом в дозе 10 мкг на 1 кг живой массы, рекомендуем использовать при лечении переломов трубчатых костей.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные диссертационной работы показали перспективность сочетанного применения коллапана-Л и тимогена в ветеринарной практике при лечении переломов трубчатых костей у крыс и могут послужить основой при разработке новых методов стимуляции репаративного остеогенеза у других видов животных.

Материалы диссертации рекомендуем использовать в учебном процессе студентов высших и среднеспециальных учебных заведений ветеринарного профиля, а также при написании учебных материалов, статей, справочников и др.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

RBC – число эритроцитов

MCV – средний объем эритроцитов

RDWc – ширина распределения популяций эритроцитов

HCT – гематокрит

HGB – концентрация гемоглобина

MCH – среднее его содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

WBC – число лейкоцитов

LYM – число лимфоцитов

GRN – число гранулоцитов

MID – число клеток средних размеров — интегральный показатель, включающий в себя эозинофилы, базофилы и моноциты.

TP – общий белок

Alb – альбумины

Glob – глобулины

A/G – альбумин/глобулиновое соотношение

Urea – мочевины

Creat – креатинин

Glu – глюкоза

ALP – щелочная фосфатаза

ALT – аланинаминотрансфераза

AST – аспартатаминотрансфераза

Коэффициент де Ритиса – отношение AST/ALT

T.bil – общий билирубин

Ca – кальций

P – фосфор

Na – натрий

K – калий

Cl – хлор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Лечение гнойных ран у детей / Ю. К. Абаев // Детская хирургия. – 2007. - №2. – С. 38-43.
2. Аглюлина, А. Р. Влияние синтетического иммуномодулятора тимогена на кровь глубоководных коров / А. Р. Аглюлина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2011. – № 3(31). – С. 111-112.
3. Александровская, О. В. Цитология, гистология и эмбриология / О. В. Александровская, Т. Н. Радостина, Н. А. Козлов. – М.: Агропромиздат, 1987. – 448 с
4. Алексеев, М. С. Опыт хирургического лечения гнойных заболеваний кисти с применением препарата «Коллапан» / М. С. Алексеев // Поликлиника. 2014. № 1 - 2. С 60 – 61
5. Анастасиева, Е. А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. / Е. А. Анастасиева, М. А. Садовой, А. А. Воропаева и др. // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 3. С 148 – 155.
6. Андреева, Н. Л. Иммуностимуляторы, повышающие эффективность химиопрепаратов / Н. Л. Андреева, В. Д. Войтенко // Международный вестник ветеринарии. – 2010. – № 1. – С. 41-44. – EDN MBGGUJ.
7. Андреева, Н. Л. К вопросу о терминологии использования биологически активных веществ в ветеринарии / Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов // Международный вестник ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 25-30. – EDN NCHDYZ.
8. Афонин, Е. А. Хирургическое и консервативное лечение неосложненных переломов позвоночника с применением биокомпозиционного материала Коллапан (клинико-экспериментальное исследование): специальность 14.00.22: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Афонин Евгений Александрович. – Кемерово, 2009. – 22 с. – EDN ZNXLWF.
9. Ахтямов, И. Ф. Динамика сывороточных реактантов острой фазы воспаления при интрамедуллярном остеосинтезе в эксперименте / И. Ф. Ахтямов,

Ф. В. Шакирова, Л. Д. Зубаирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 3. – С. 395-398. – EDN SGXGSD.

10. Бакланова, Д. А. Особенности динамики острофазных белков в условиях репаративной регенерации / Д. А. Бакланова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 219, № 3. – С. 39-45. – EDN SVRQEN.

11. Бакланова, Д. А. Системные и локальные эффекты использования остеофиксаторов с покрытием на основе металлов IV группы при индуцированной костной травме: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Бакланова Дарья Александровна. – Москва, 2015. – 22 с. – EDN ZPSZMJ.

12. Балберкин, А. В. Применение Коллапана при лечении доброкачественных новообразований костей у взрослых. / А. В. Балберкин, А. Ф. Колондаев, Д. А. Шавырин, и др. // Медицинский алфавит. Больница. 2011. Т. 4. № 20. С 44 - 46.

13. Безбородов, Н. В. Стимуляция воспроизводительной функции у коров / Н. В. Безбородов, В. Н. Романенко, О. Б. Лаврова, О. А. Михайлова // Мир Инноваций. – 2017. – № 1. – С. 11-16.

14. Белохвостикова, Т. С. Иммунологическое прогнозирование нарушений регенерации костной ткани / Т. С. Белохвостикова, И. М. Михалевич // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3(111). – С. 98-104.

15. Белохвостикова, Т. С. Прогнозирование использования иммунокоррекции у больных хроническим остеомиелитом / Т. С. Белохвостикова, Ю. С. Винник // Иммуноterapia и иммунодиагностика. Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16). – № 2-3. – С. 190-212.

16. Берченко, Г. Н. Использование композиционного материала Коллапан в травматологии и ортопедии для активизации репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 42-43. – EDN YZKZRZ.

17. Берченко, Г. Н. Биология заживления переломов кости и влияние биокомпозиционного наноструктурированного материала Коллапан на активизацию репаративного остеогенеза. / Г. Н. Берченко // Медицинский алфавит. Больница, 2011. № 1. С 12 – 17.

18. Берченко, Г. Н. Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии. / Г. Н. Берченко // Поликлиника. 2013. № 5.

19. Берченко, Г. Н. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза. / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян, Р. З. Уразгильдеев и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С 327 – 333.

20. Биохимические показатели крови беспородных крыс / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 163-168. – DOI 10.17238/issn2072-2419.2020.3.163. – EDN VQFFBR.

21. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты: Учебник. – СПб.: Издательство «Лань», 2004. – 384с.

22. Биохимия животных: Учебник для студ. зооинженер. и ветеринарн. ф-тов с/х вузов / Чечеткин, А. В., Головацкий, И. Д., Калиман, П. А., Воронянский, В. И. под ред. проф. А. В. Чечеткина. – М., Высш. Школа, 1982. – 511 с.

23. Бобынцев, Я. И. Активность нейтрофилов при комбинированном введении пептида Gly-his-Lys, тимогена и даларгина в условиях кожных РАН / Я. И. Бобынцев, М. Ю. Смахтин // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-2. – С. 167-1 68.

24. Богданова, Е. А. Получение биокомозитов на основе наноразмерного гидроксиапатита с соединениями титана / Е. А. Богданова, В. М. Скачков, К. В. Нефедова // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. – 2022. – № 14. – С. 521-530. – DOI 10.26456/pcascnn/2022.14.521. – EDN KEDCUP.

25. Бочкарев, В. В., Виденин В. Н., Дружинина Т. В. Применение материала для замещения костной ткани на основе гидроксиапатита при оперативном лечении собак «карликовых» пород с переломами костей предплечья // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – №3. – С. 118-122. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2015.3

26. Бочкарев, В. В. Использование гидроксиапатита как трансплантата костной ткани у животных: специальность 06.02.04 «Ветеринарная хирургия» автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Бочкарев Владислав Витальевич. – Санкт – Петербург, 2016. – 18 с.

27. Брискин, Б. С. Иммунная коррекция в хирургической практике / Б. С. Брискин, З. И. Савченко // Фарматека. – 2009. – № 16(190). – С. 31-37.

28. Бурдейный, В. В. Рибав и тимоген в системе противозооотической защиты птиц от ньюкаслской болезни / В. В. Бурдейный, М. Ю. Якубовская, Д. С. Калашников [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 203-206.

29. Бурдина, А. В. Белки острой фазы воспаления при IgE-опосредованном и IgE-независимом атопическом дерматите / А. В. Бурдина, В. Н. Зорина, Н. Г. Короткий [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 4. – С. 35-39., Румянцев, А. Ш. Особенности обмена белков у больных с хроническим гломерулонефритом / А.Ш. Румянцев // Нефрология. – №1, Т. 5. – 2017.– С. 7-18.

30. Бурков, И. В. Эффективность препарата галавит при внутримышечном введении у детей старше 6 лет с гнойными хирургическими заболеваниями / И. В. Бурков, А. Д. Царегородцев, С. И. Коренькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 4. – С. 78-83.

31. Варганов, Е. В. Онкология кисти: пластическое замещение костных дефектов материалом «Коллапан» на фоне остеосинтеза аппаратами внешней фиксации. / Варганов Е.В. // Поликлиника. 2014. № 4 – 3. С 47 – 50.

32. 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. – Москва, 2004. – 396 с.

33. Великанов, В. И. Физиологическое состояние, становление неспецифической резистентности и иммунологического статуса телят раннего постнатального периода онтогенеза после применения тимогена, полиоксидония, ронколейкина и синэстрола 2 % коровам матерям перед отелом. / В. И. Великанов, А. В. Кляпнев, Л. В. Харитонов, С. С. Терентьев // Коллективная монография, Нижний Новгород – 2020. – 224 с

34. Виденин, В. Н. Осложнения операционных ран у животных: специальность 14.01.17 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Виденин Владимир Николаевич. – Санкт-Петербург, 2005. – 481 с. – EDN NOASDV.

35. Винник, Ю. С. Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика (обзор литературы) / Ю. С. Винник, Е. И. Шишацкая, Н. М. Маркелова, А. П. Зуев // Московский хирургический журнал. – 2014. – № 2(36). – С. 50-53.

36. Вихирева, М. В. Клинико-биохимические изменения у животных при сочетанном введении левамизола: специальность 06.02.01: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Вихирева Маргарита Викторовна. – Москва, 2016. – 22 с.

37. Вишневский, А. А. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами. / А. А. Вишневский, В. В. Казбанов, М. С. Баталов // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С 50 – 58.

38. Влияние глутамил-триптофана на секрецию цитокинов, параметры ранозаживления и антиоксидантную систему *in vitro* и *in vivo* / Т. А. Кудрявцева, Э. А. Старикова, И. В. Воронкина, В. С. Смирнов // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-2(22). – С. 834-836. – DOI 10.31857/S102872210006681-4. – EDN LGTTLH.

39. Влияние тимогена на иммунную систему поросят при неспецифической бронхопневмонии / С. И. Лютинский, О. В. Крячко, В. Х. Хавинсон, С. В. Серый // Ветеринария. – 1991. – № 9. – С. 30-32. – EDN VVZADT.

40. Влияние пептидов на морфофункциональное состояние почек у старых крыс / И. И. Заморский, Т. С. Щудрова, В. Г. Зеленюк [и др.] // – 2018. – Т. 31, № 4. – С. 498-504. – EDN YABWBF.

41. Влияние различных форм тромбоцитарных концентратов, используемых в сочетании с биоматериалом «коллапан», на регенерацию сегментарного дефекта большеберцовой кости / И. Ю. Мигулева, А. М. Савотченко, Г. Н. Берченко [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2022. – Т. 25, № 4(83). – С. 53-64. – DOI 10.52581/1814-1471/83/06. – EDN YAMRJJ.

42. Волков, А. В. Морфология репаративного остеогенеза и остеоинтеграции в челюстно-лицевой хирургии: специальность 14.03.02 «Патологическая анатомия»: диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Волков Алексей Вадимович. – Москва, 2018. – 261 с.

43. Волотовский, А. И. Регенерация костной ткани в норме и при патологии: метод. рекомендации / А. И. Волотовский, Е. Р. Макаревич, В. Э. Чирак. – Минск: БГМУ, 2010. – 24 с.

44. Воробьев, А. А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине // ЖМЭИ. – 2002. - №4. – С. 93-98

45. Гажев, А. Х. Возможности ГАП – содержащего материала «Коллапан» при остеосинтезе оскольчатых переломов бедра. / А. Х. Гажев // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 100 – 102.

46. Газимагомедов, С. М. Консервативное лечение закрытых переломов костей при помощи биокомпозиционного материала Коллапан / С. М. Газимагомедов, И. С. Тучиев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 11. – С. 574. – EDN ZAQBSX.

47. Гематологические показатели крыс при автоматизированном анализе и микроскопическом методе / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный,

Е. А. Искалиев // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 76. – С. 185-189. – DOI 10.21515/1999-1703-76-185-189. – EDN ZIGPED.

48. Герунов, Т. В. Классификация иммуномодуляторов, представленных в государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения / Т. В. Герунов, Л. К. Герунова, Ю. Н. Федоров // Ветеринария. – 2017. – № 10. – С. 3-10. – EDN ZMLGDH.

49. Гизингер, О. А. Обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-2 при травматической болезни в ветеринарии / О. А. Гизингер // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 210-220. – DOI 10.22363/2312-797X-2022-17-2-210-220. – EDN ХОАСТЕ.

50. Голиков, А. Н. Физиология сельскохозяйственных животных. Под ред. А. Н. Голикова, Г. В. Паршутина. – 2-е изд., Перераб. и доп. – М.: Колос, 1980. – 480 с.

51. Громов, М. И. Применение иммуномодуляторов в хирургической практике / М. И. Громов, Э. Н. Каплина // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 5. – С. 52-54.

52. Грубер, Н. М. Влияние уровня повреждения спинного мозга на состояние костной регенерации / Н. М. Грубер, Е. К. Валеев, А. А. Шульман // Практическая медицина. – 2017. – № 8(109). – С. 56-58. – EDN ZHVFQP.

53. Грубер, Н. М. Патогенетические механизмы репаративного остеогенеза при сочетанной травме / Н. М. Грубер, Е. К. Валеев, А. А. Шульман, Г. Г. Яфарова // Практическая медицина. – 2016. – № 4-1(96). – С. 79-81. – EDN WKBGAZ

54. Деревянченко, В. В. Клинико-морфологическое обоснование эффективности применения в травматологии остеофиксаторов из наномодифицированного диоксида титана: специальность 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Деревянченко Владимир Владимирович. – Саратов, 2015. – 22 с. – EDN ZPPIJH.

55. Дерхо, М. А. Динамика биохимических показателей в ходе остеосинтеза после травмы различных костей скелета у собак: дис. докт. биол. наук: 03.00.04 / М. А. Дерхо. – Москва, 2004. – 316 с.

56. Джумабеков, С. А. К вопросу о состоянии иммунной системы при различных видах патологии опорно-двигательного аппарата / С. А. Джумабеков, Б. Д. Исаков, у. Б. Нурудин, А. А. Шералиев // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 205.

57. Динамика белой крови при переломах бедренной кости у крыс на фоне применения иммуномодулятора РВ-2 и биоконпозиционного материала РВИ / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 4. – С. 147-152. – EDN QWKTRK.

58. Динамика красной крови при переломах бедренной кости у крыс на фоне применения иммуномодулятора рв-2 и биоконпозиционного материала рви / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – № 1. – С. 128-132. – EDN ACLXNH.

59. Добринская, М. Н. Влияние новых нанодисперсных допированных макро- и микроэлементами карбонат-фосфатов кальция на организм экспериментальных животных: специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Добринская Мария Николаевна. – Екатеринбург, 2018. – 135с.

60. Дочилова, Е. С. Нарушение функции опорно-двигательного аппарата у животных на примере ветеринарных клиник города Омска / Е. С. Дочилова, С. В. Чернигова, Ю. В. Чернигов // Омский научный вестник. – 2015. – № 2(144). – С. 207-209. – EDN VBCWCB.

61. Дочилова, Е. С. Применение транспедикулярного остеосинтеза при лечении собак с нестабильностью поясничного отдела позвоночника: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Дочилова Екатерина Сергеевна. – Санкт-Петербург, 2017. – 18 с.

62. Дудник, Л. Б. Антиоксидантное и антиапоптотическое действие билирубина при патологии печени желчевыводящих путей: дис. докт. биол. наук: 03.00.02 / Л.Б. Дудник. – Москва, 2004. – 46 с.

63. Еликов, А. В. Особенности метаболизма у больных с переломом костей голени и бедра в зависимости от срока иммобилизации / А. В. Еликов, С. А. Караваев, П. И. Цапок // Клиническая лабораторная диагностика, 2012. - №1. – С. 6-8.

64. Еликов, А. В. Роль показателей метаболизма в диагностике иммобилизационного дистресс-синдрома у травматических пациентов. / А.В. Еликов // Кубанский научный медицинский вестник, 2016. - №1. – С. 47-52.

65. Еманов, А. А. Применение чрескостного остеосинтеза при лечении псевдоартрозов предплечья у карликовых пород собак / А. А. Еманов, Н. В. Петровская, М. А. Степанов // Международный вестник ветеринарии. – 2011. – № 1. – С. 10-13. – EDN NXUUXV.

66. Ергошкина, Т. В. Особенности реакций иммунной системы при экспериментальной травме у собак / Т. В. Ергошкина, М. А. Дерхо // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 6. – С. 98-99.

67. Ешиев, А. М. Сравнительные аспекты лечение периодонтита с применением "Коллапан геля" / А. М. Ешиев, Д. А. Жумакадырова // Вестник Ошского государственного университета. – 2021. – Т. 1, № 5. – С. 137-141. – DOI 10.52754/16947452_2021_1_5_137. – EDN OKGLKA.

68. Жанкин, Б. А. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита / Б. А. Жанкин, С. С. Альходжаев, А. К. Килыбаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3-2. – С. 225-227.

69. Жердев, К. В. Применение имплантата коллапан-гель в детской костной патологии: специальность 14.00.2214.00.15: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жердев Константин Владимирович. – Москва, 2007. – 22 с. – EDN NJAWPF.

70. Зайченко, И. Л. Пластика различным материалом костных дефектов в свете стадийного развития регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей. - Львов, 1958. - 75с.

71. Зарубина, И. В. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс / И. В. Зарубина, Е. В. Мокренко, А. В. Болехан, П. Д. Шабанов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 5-13.

72. Земсков, А. М. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. И. Токмаков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 4-10.

73. Ивасенко, П. И. Комплексное лечение гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти с использованием иммуномодулятора и регионарной лимфотропной терапии / П. И. Ивасенко, Е. П. Журко, А. В. Чекин [и др.] // Институт стоматологии. – 2007. – № 4(37). – С. 44-45.

74. Изосимова, А. Э. Клинико-морфологический контроль репаративной регенерации тканей в условиях погружного остеосинтеза фиксаторами с покрытием нитридами титана и гафния: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Изосимова Анастасия Эрастовна. – Москва, 2017. – 22 с. – EDN ZQDNHXX.

75. Искалиев, Е. А. Динамика гематологических показателей при интрамедулярном остеосинтезе бедренной кости у крыс на фоне применения препаратов РВИ И РВ-2 / Е. А. Искалиев, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе: Сборник статей 71-й международной научно-практической конференции. В 3-х томах, Караваево, 23 января 2020 года / Под редакцией Т.В. Головковой, Н.Ю. Парамоновой. Том 1. – Караваево: Костромская государственная сельскохозяйственная академия, 2020. – С. 140-145. – EDN HTFTBG.

76. Искалиев, Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения коллапана-Л и тимогена, их сочетаний при лечении переломов трубчатых костей у белых крыс / Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 3. – С. 285-289. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.3.285. – EDN POLWZN.

77. Искалиев, Е. А. Определение прочности трубчатой кости на фоне применения коллапана-Л и тимогена / Е. А. Искалиев, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны: Материалы X юбилейной международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной году науки и технологий, Санкт-Петербург, 23–24 ноября 2021 года. – Санкт-Петербург: СПбГАВМ, 2021. – С. 144-145. – EDN WMEOND.

78. Использование Коллапана при терапии заболеваний пародонта / А. В. Иващенко, А. Е. Яблоков, И. Н. Колганов [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 38. – С. 58-60. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-38-58-60. – EDN XHEZHI.

79. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы и препарата Коллапан в лечении переломов и ложных суставов длинных костей конечностей / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // III Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов: Тезисы докладов конгресса, Москва, 20–21 сентября 2019 года / Редколлегия: М.А. Макаров [и др.]. – Москва: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2019. – С. 124-125. – EDN MIJFFX.

80. Кавалерский, Г. М. Хирургическое лечение больных с тяжелой множественной и сочетанной травмой с применением гидроксиапатит-содержащего материала. / Г. М. Кавалерский, Г. Г. Гордеев, В. Г. Германов, В. В. Костюков, З. А. Черкашина, А. Х. Гажев, К. В. Сотиков, Д. И. Желтиков // Московский хирургический журнал, 2011. № 2 (18). С 35 – 39.

81. Кавалерский, Г. М. Хирургическое лечение оскольчатых переломов бедренной кости с применением ГАП-содержащего материала. \ Г.М. Кавалерский, А.И. Проценко, А.Х. Гажев, Г.Г. Гордеев, Д.И. Желтиков // Вестник РГМУ. 2011. №2. С 1 – 2.

82. Калашникова, О. Ю. Имплантация и синуслифтинг в условиях дискредитированных тканей полости рта при хроническом одонтогенном гайморите. Регенеративные технологии и «Коллапан-С» с коллоидным серебром. / О. Ю. Калашникова, В. А. Путь, С. С. Селиверстов // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4. № 20. С 15 – 18.

83. Калмин, О. В. Особенности остеогенеза при вживлении титанового имплантата, подвергнутого микродуговому оксидированию в щелочных электролитах, содержащих Са и р, с использованием "коллапан-гель" и без него / О. В. Калмин, М. А. Розен, Д. В. Никишин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 3(27). – С. 115-125. – EDN RTWSHV.

84. Каримов, М. Ю. Провоспалительные цитокины сыворотки крови больных с сочетанными и множественными травмами / М. Ю. Каримов, Ф. Б. Салохиддинов, Ф. Х. Иноятова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – № 1. – С. 62-65.

85. Карпенко, Л. Ю. Биохимические методы диагностики артропатий у собак/ Карпенко Л. Ю., Лаврова К. М., Карпенко А. А.// Материалы XV Международного Московского конгресса по болезням мелких домашних животных. - М., изд-во ЗАО «Издательский дом», 2007, С. 134-135.

86. Карпенко, Л. Ю. Комплексная лабораторная диагностика патологий костносуставной системы у собак: аспириновый тест/Карпенко Л. Ю., Лаврова К. М.// Ветеринар. - 2007. - №6. - С. 36-39.

87. Карпенко, Л. Ю. Сезонная динамика содержания микроэлементов в сыворотке крови высокопродуктивных коров чернопестрой породы / Л. Ю. Карпенко, А. И. Енукашвили, А. А. Бахта // Вестник уральской медицинской академической науки – №3. – 2014. – С. 197-198.

88. Касимова, А. Р. Динамика локальных изменений и скорости заживления послеоперационных ран при использовании альфа-глутамил-триптофана в комплексном лечении пациентов с инфекцией кожи и мягких тканей / А. Р. Касимова, И. С. Петленко, С. А. Божкова // Сибирский научный медицинский

журнал. – 2020. – Т. 40. – № 5. – С. 98-105. – DOI 10.15372/SSMJ20200512. – EDN PONPJM.

89. Кастрация хряков на фоне иммунокоррекции в условиях промышленного свиноводства / В. В. Решетняк, А. А. Стекольников, В. В. Бурдейный, А. В. Бокарев // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 92. – С. 259-268. – DOI 10.21515/1999-1703-92-259-268. – EDN ЕННСУУ.

90. Кесян, Г. А. Обоснование использования отечественного биокомпозиционного препарата коллапан в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей. / Г.А Кесян, Г.Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев, И. Г. Арсеньев, Д. С. Микелаишвили, Г. С. Карапетян // Биоматериалы, 2009. № 10. С 3 – 10.

91. Кесян, Г. А. Опыт применения коллапана в травматологии и ортопедии. / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев, Д. С. Микелаишвили, И. Г. Арсеньев, А. В. Шайкевич, Г. С. Карапетян // Поликлиника, 2012. № 4. С 99 -100.

92. Кесян, Г. А. Применение коллапана и факторов роста в лечении травматолого-ортопедических больных. / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев, Д. С. Микелаишвили, И. Г. Арсеньев, Г. С. Карапетян, А. В. Шайкевич // Поликлиника, 2012. № 3. С 1 -2.

93. Кирилова, И. А., Подорожная В. Т., и др. Костно-пластические биоматериалы и их физико-механические свойства / И. А. Кирилова, В. Т. Подорожная, Е. В. Легостаева, Ю. П. Шаркеев, П. В. Уваркин, А. М. Аронов // Хирургия позвоночника. 2010. № 1. С. 81-87.

94. Кирилова, И. А. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления костной структуры / И. А. Кирилова // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 1. – С. 68-74.

95. Кирилова, И. А. Новые виды материалов для костной пластики в свете современных представлений о костных трансплантатах. / И. А. Кирилова, Н. Г. Фомичев, В. Т. Подорожная и др. // Хирургия позвоночника. 2007. № 2. С 66-70

96. Кирилова, И. А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. / И. А. Кирилова, М. А. Садовой, В. Т. Подорожная // Хирургия позвоночника. 2012. № 3. С 72-83

97. 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. – Троицк, 2020. – 22 с.

98. Клиническая фармакология тимогена / под ред. В. С. Смирнова. СПб., 2004. – 106 с.

99. Кожушко, П. С. Клинико-морфологическое обоснование лечения несращений отломков костей предплечья у собак карликовых пород: специальность 06.02.01 "Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Кожушко Павел Сергеевич. – Москва, 2014. – 22 с. – EDN ZPMSDV.

100. Козлов, Н. А., Лукьяновский В.А. Стимуляция остеорепаляции у собак // Ветеринария - №6 - 2000 - с. 54-55.

101. Козлов, Н. А. Влияние коллапана на остеорепаляцию при экстрамедуллярном остеосинтезе длинных трубчатых костей у собак: специальность 16.00.05: диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Козлов Николай Андреевич. – Москва, 2002. – 163 с. – EDN QDNHFZ.

102. Козлов, С. В. Применение «КоллапАна» при хирургическом лечении заболеваний пародонта. / С. В. Козлов, А. С. Туманова, Е. Ф. Труханов и др. // Главный врач юга России. 2013. № 3 (34). С 35 – 36

103. Козлов, Ю. С. Исследование качества жизни у больных стабильной стенокардией на фоне лечения тимогеном / Ю. С. Козлов, С. И. Кузнецов, Л. А. Пучнина, О. В. Филиппова // Культура физическая и здоровье. – 2005. – № 1. – С. 65-66.

104. Колобов, С. В. Роль локальной цитокинотерапии в оптимизации регенераторных процессов в области открытого перелома / С. В. Колобов, О. В. Зайратьянц, Н. В. Ярыгин [и др.] // Медицина критических состояний. – 2008. – Т. 3. – № 3. – С. 39-43.

105. Консолидация экспериментальных переломов при интрамедуллярном остеосинтезе у крыс при использовании Коллапана-Л и Тимогена / Е. А. Искалиев, А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 2. – С. 350-359. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2023.2.350. – EDN OKQVDN.

106. Концевая, С. Ю. Анализ репаративного остеогенеза отдельных видов костей опорно-двигательного аппарата собак в различных условиях фиксации: специальность 16.00.05: диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Концевая Светлана Юрьевна. – Москва, 2004. – 302 с. – EDN NNSXST.

107. Кореньков, А. В. Заживление экспериментального дефекта длинной трубчатой кости после имплантации в его полость остеопластического материала "коллапан" (компьютерно-томографическое исследование) / А. В. Кореньков // Морфология. – 2015. – Т. 147, № 1. – С. 59-62. – EDN TIJLRF.

108. Корж, А. А. Репаративная регенерация кости. – М.: Медицина, 1972. – 232с.

109. Кормилина, А. Р. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование при переломах длинных трубчатых костей: специальность 14.01.13 "Лучевая диагностика, лучевая терапия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кормилина Алсу Рифкатовна. – Казань, 2021. – 123 с. – EDN FNDDOT

110. Коробейникова, Д. А. Клинико – морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов: специальность 06.02.04 «Ветеринарная хирургия» автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Коробейникова Дарья Александровна. – Москва, 2020. – 23 с

111. Котомцев, В. В. Применение гидроксиапатита (Коллапан - Д) для стимуляции остеогенеза у крыс. / В. В. Котомцев, Н. А. Казанцев // Ветеринарная клиника. – сентябрь 2012. – С 23 – 24.

112. Котомцев, В. В. Использование чрескостного остеосинтеза в сочетании с «Коллапаном-Д» для стимуляции заживления трубчатых костей у собак мелких пород. / В. В. Котомцев, Н. А. Казанцев // Ветеринарная клиника, 2012. май С 23 – 27.

113. Крестова, Е. И. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей / Е. И. Крестова, М. Ю. Лебедев, О. П. Живцов, В. И. Ашкинази // Медицинский альманах. – 2018. – № 2(53). – С. 63-67.

114. Крючков, Р. А. Показатели гуморального иммунитета у больных с закрытыми переломами трубчатых костей, перенесших металлоостеосинтез / Р. А. Крючков, М. С. Кунафин, С. Н. Хунафин, Э. А. Имельбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 5. – С. 86-89.

115. Крячко, О. В. Влияние синтетических пептидных биорегуляторов на экспрессию рецепторов Т-лимфоцитов поросят к эритроцитам барана в нагрузочных тестах *in vitro* / О. В. Крячко // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 4. – С. 159-160. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.4.159. – EDN TXVYMM.

116. Крячко, О. В. Патогенетические аспекты биорегуляции функций у животных при применении пептидных биорегуляторов / О. В. Крячко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2021. – № 3. – С. 74-77. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2021.3.74. – EDN RLZTJO.

117. Кудашова, О. В. Применение биоконпозиционного наноструктурированного материала «Коллапан» в сочетании с концентрированными тромбоцитами в целях ранней профилактики и лечения несращений многооскольчатых переломов длинных трубчатых костей, ложных суставов и остеомиелитов. / О. В. Кудашова, А. Н. Тюрчин, С. А. Тарасов // Медицинский алфавит. 2011. Т 2. № 8. С 14 – 18.

118. Кузнецова, В. Л. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при лечении ожоговой раны в условиях влажной среды / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева, С. П. Перетягин и др. // Вестник новых медицинских технологий. – №2, Т. 24. – 2017. – С. 104-108.

119. Лакин, Г. Ф. Биометрия: Учебное пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

120. Лебедев, М. Ю. Оценка применения иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей / М. Ю. Лебедев, Е. И. Крестова, О. П. Живцов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 174.

121. Леднева, А. В. Цитокиноterapia в клинической практике / А. В. Леднева, С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 68.

122. Леонова, С. В. Стимуляция остеорегенерации у собак с применением селплекса и тимогена: дисс...канд.вет.наук: 16.00.05. – ветеринарная хирургия / Леонова Светлана Владимировна. – Воронеж, 2006. – 136 с.

123. Лечебно-профилактическая эффективность синтетического пептида глутамил-триптофана при висцеральной патологии, обусловленной тяжелой механической политравмой / С. В. Петленко, В. С. Смирнов, Н. И. Стукань [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11. – № 2(20). – С. 199-201. – EDN ZCSCPR.

124. Логвинов, И. И. Совершенствование интрамедуллярных фиксаторов для остеосинтеза длинных трубчатых костей у собак: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Логвинов Иван Иванович. – Санкт-Петербург, 2011. – 152 с.

125. Лукьяновский, В. А., Белов, А. Д., Беляков, И. М. Болезни костной системы. -М.: Колос, 1984. -253с.

126. Лунева, С. Н. Биохимические показатели в оценке репаративного остеогенеза у пациентов с различными типами скелетной травмы / С. Н. Лунева, Е.

А. Ткачук, М. В. Стогов // Гений ортопе- № 1, 2021 г. 197 дии. – №1. – 2010.– С. 112-115.

127. Маланчук, В. А. Комплексное лечение больных остеомиелитом челюстей на фоне наркотической зависимости / В. А. Маланчук, И. С. Бродецкий // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 115-123.

128. Маланчук, В. А. Экспериментальное исследование возможности применения новых композитных материалов в челюстно-лицевой хирургии / В. А. Маланчук, Е. А. Астапенко, Ю. В. Чепурный, Е. И. Жуковцева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 92-102.

129. Малинин, В. В. Противовоспалительные свойства коротких пептидов / В. В. Малинин, В. С. Смирнов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 4(41). – С. 50-51. – EDN PWUXOP.

130. Манирамбона, Ж. К. Клинико-морфологическое обоснование использования чрескостных имплантатов с покрытием на основе сверхтвердых соединений: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Манирамбона Жан Клод. – Москва, 2015. – 22 с. – EDN ZPSZNX.

131. Манько, В. М., Петров Р. В., Хайтов Р. М. Иммуномодуляция: история, тенденция развития, современное состояние, перспективы // Иммунология. – 2002. – Т.23. - №3. – С.132-138

132. Маркова, Т. П. Иммуностропные препараты и адаптогены / Т. П. Маркова // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – № 8-1. – С. 60-64.

133. Мартынова, Ю. С. Роль белков острой фазы воспаления в патогенезе пиометры / Ю. С. Мартынова, А. Н. Мартынов, В. Г. Турков, Л. В. Клетикова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – Т. 221. – С. 144-146.

134. Марченкова, Л. О., Горбач Е. Н., Кононович Н. А., Степанов М. А. Заживление оскольчатых переломов костей голени при использовании комплекса

минералов «Мицеллат» (экспериментальное исследование) //Гений ортопедии. 2017. Т.23. №3. С 292-296. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-292-29

135. Масленников, Е. Ю. К вопросу о реакции биологических тканей на имплантаты для костного остеосинтеза / Е. Ю. Масленников, Д. Е. Росторгуев, Е. А. Герасименко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1(136). – С. 121-125. – EDN QCCQGR.

136. Мезенцева, Е. А. Состояние иммунной системы и влияние на нее беталейкина у больных с переломами трубчатых костей в начальных периодах травматической болезни // Дисс... канд. мед. наук. - Челябинск — 2001.

137. Мечов, М. П. Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза при имплантации фиксаторов с покрытием на основе металлов IV группы: специальность 06.02.04 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Мечов Максим Павлович. – Москва, 2015. – 22 с. – EDN ZPQDHN.

138. Мигулева, И. Ю. Практика хирургического лечения энхондром костей кисти с применением биоматериала "коллапан" / И. Ю. Мигулева, А. М. Савотченко, А. М. Файн // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2017. – Т. 20, № 2(61). – С. 67-79. – DOI 10.17223/1814147/60/08. – EDN YYZPUL.

139. Модина, Т. Н. Влияние композиционных материалов на регенерацию костной ткани в условиях экспериментального костного дефекта / Т. Н. Модина, И. С. Маклакова, И. С. Круглова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 4(69). – С. 23-27. – EDN SBPGRH.

140. Мокренко, Е. В. Сопоставление противовоспалительной и эрготропной активности иммуномодуляторов метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс / Е. В. Мокренко, И. В. Зарубина, А. В. Болехан, П. Д. Шабанов // Вестник Новгородского государственного университета. – 2016. – № 1(92). – С. 116-124.

141. Морозов, В. Г. Пептидные тимомиметики / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская издательско-книготорговая фирма "Наука", 2000. – 158 с. – EDN ZQZCOR.

142. Морфологические особенности остеоинтеграции при использовании титановых имплантатов с биоактивным покрытием и рекомбинантного костного морфогенетического белка / Н. М. Гайфуллин, А. С. Карягина, А. В. Громов [и др.] // Морфология. – 2016. – Т. 149. – № 1. – С. 77-84. – EDN VORKWF.

143. Морфометрическое обоснование остеосинтеза с использованием имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния / Д. Э. Цыплаков, А. Э. Изосимова, Ф. В. Шакирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 4. – С. 585-591. – DOI 10.17750/KMJ2015-585. – EDN WHASTD.

144. Мосеева, А. И. Физиологическое состояние и неспецифическая резистентность у телят при применении препаратов тимогена, ронколейкина и нуклеиновых кислот: специальность 03.03.01 "Физиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Мосеева Алена Игоревна. – Казань, 2017. – 22 с.

145. Некоторые эффекты нового аналога тимогена в отношении свободно-радикальных реакций и репаративной активности / М. Ю. Смахтин, Г. С. Маль, А. А. Чуланова [и др.] // Фармакология разных стран: Материалы IV Всероссийской дистанционной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета и 75-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 г.г., Курск, 29–30 сентября 2020 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 147-150. – EDN AAXIID.

146. Немировская, Т. И. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации. / Т. И. Немировская, В. П. Ковтун, М. В. Абрамцева и др. // Биопрепараты. – 2014. – С 19 – 26.

147. Николаева, О. Н. Влияние иммуностимуляторов на иммуногенез при вакцинации / О. Н. Николаева, А. В. Андреева // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11(20). – № 3. – С. 442-444.

148. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск: Витебский го, 2006. – 198 с. – ISBN 98564612911. – EDN QNMEXP.

149. Окунев, А. М. Сравнительная эффективность методов анестезии при лечении переломов бедренной кости у кошек / А. М. Окунев // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2023. – № 1(61). – С. 85-91. – DOI 10.18286/1816-4501-2023-1-85-91. – EDN CDBVZS.

150. Оливков, Б. М. Общая хирургия домашних животных. Издательство: Государственное издательство сельскохозяйственной литературы, 1949. – 479 с.

151. Оноприенко, Г. А. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза / Г. А. Оноприенко, В. П. Волошин // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 2. – С. 79. – DOI 10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-79. – EDN ZMJLYX.

152. Оптимизация тактики общего и хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с переломом проксимального отдела бедра на фоне вторичного иммунодефицита / А. С. Воробьев, А. Г. Овденко, В. В. Малинин, А. Н. Богданов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 59. – DOI 10.17513/spno.29487. – EDN SHBQCG.

153. Оскольчатые внутрисуставные переломы плато большеберцовой кости. Лечение, профилактика гонартроза / Г. А. Кесян, И. Г. Арсеньев, Р. З. Уразгильдеев, Г. Н. Берченко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 4. – С. 62-66. – EDN VLMPQJ.

154. Осложнения при лечении переломов - замедленно срастающийся и несросшийся перелом, ложный сустав: учебное пособие / Д. А. Маланин, В. Б. Писарев, В. В. Новочадов, Л. Л. Черезов. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2007. – 79 с.

155. Особенности метаболизма у крыс при переломах бедренной кости на фоне иммунокоррекции и применения биокомпозиционного материала. Сообщение 2. Динамика показателей ферментного и минерального обменов / В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, А. А. Стекольников, Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 1. – С. 187-196. – EDN LLXSUI.

156. Особенности метаболизма у крыс при переломах бедренной кости на фоне иммунокоррекции и применения биокомпозиционного материала.

Сообщение 1. Динамика показателей белкового, азотистого и углеводного обменов / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 1. – С. 178-186. – EDN VGEFVZ.

157. Особенности применения "Коллапана-л"® при операции закрытого синус-лифтинга / И. В. Бажутова, Н. В. Волов, А. В. Иващенко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 22. – С. 73-78. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-22-73-77. – EDN JHUWQW.

158. Особенности регенерации костной ткани альвеолярного гребня челюстей при применении материала на основе гидроксиапатита / А. Ю. Дробышев, Н. А. Редько, Е. Г. Свиридов, Р. В. Деев // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 9-18. – DOI 10.21823/2311-2905-2021-27-1-9-18. – EDN MDLCIE.

159. Остеоинтеграция имплантатов с биоактивной поверхностью, модифицированной напылением хитозана в эксперименте у крыс / В. В. Новочадов, Н. М. Гайфуллин, Д. А. Залевский [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – Т. 21. – № 2. – С. 30-35. – EDN RFWWFN.

160. Офицеров, А. А. Современные материалы для реконструкции костей свода черепа. / А. А. Офицеров, Н. В. Боровкова, А.Э. Талыпов и др. // Трансплантология. 2019. Т 11. № 3. С 234 – 243

161. Очкуренко, А. А. Воспалительные заболевания костей кисти. / А. А. Очкуренко, Х. Х. Молов // Поликлиника. 2013. № 3. С 7 – 10

162. Павлова, О. Н. Реактивные приспособления морфологического и биохимического состава крови крыс к нагрузке шротом семян винограда. / О. Н. Павлова, О. Н. Гуленко, В. В. Леонов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ», 2015. – №4. – С. 79 – 82.

163. Пальцев, С. С. Сочетанное применение физических средств и комплексного препарата «дафес» при лечении переломов трубчатых костей у собак: специальность 16.00.05 "Ветеринарная хирургия": автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Пальцев Сергей Сергеевич. – Воронеж, 2006. – 28 с.

164. Патент № 2676478 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/614, А61К 35/14, А61К 9/48. Способ приготовления пломбирочной массы для закрытия дефекта кости: № 2017136241: заявл. 12.10.2017: опубл. 29.12.2018 / А. В. Павлов, А. А. Виноградов, И. В. Андреева, Д. И. Сучков; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN OOXHMC.

165. Патент № 2709104 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/713, А61Р 43/00. Способ лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой: № 2018146725: заявл. 25.12.2018: опубл. 16.12.2019 / М. И. Громов, А. Н. Тулупов, Л. П. Пивоварова [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – EDN UPJWTA.

166. Патент № 2748799 С1 Российская Федерация, МПК С08J 5/00, С08J 5/18, А61L 27/12. Способ получения композиционных биоматериалов хитозан/гидроксиапатит: № 2020125975: заявл. 29.07.2020: опубл. 31.05.2021 / Л. А. Земскова, В. Е. Силантьев, С. В. Гнеденков [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук. – EDN IGUSZA.

167. Патент № 2755513 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/28, А61В 17/56. Способ лечения открытого перелома трубчатой кости в эксперименте: № 2020137958: заявл. 18.11.2020: опубл. 16.09.2021 / В. В. Решетняк, Е. А. Искалиев, В. В. Бурдейный, Н. М. Попов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Костромская государственная сельскохозяйственная академия". – EDN EGYQXV.

168. Патогенетическое обоснование комплексного лечения ложных суставов длинных костей конечностей / Р. З. Уразгильдеев, Г. А. Кесян, Г. П. Берченко [и др.]

др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 4. – С. 71-77. – EDN VLMPRD.

169. Пахлеваян, Г. Г. Применение препарата «Коллапан» при синус-лифтинге. / Г. Г. Пахлеваян, С. Г. Пахлеваян // Стоматология славянских государств. – 2016. – С. 345 – 347.

170. Перелом бедренной кости у крыс и гематологические показатели / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: сборник научных трудов № 150. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2019. – С. 49-53. – EDN KJNROL.

171. Первые результаты экспериментального применения синтетического материала на основе смеси фосфата и силиката кальция с целью замещения костных дефектов / А. А. Рождественский, Г. Г. Дзюба, С. А. Ерофеев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 137. – DOI 10.17513/spno.31828. – EDN QGICHI.

172. Пивоварова, Л. П. Коррекция нарушений иммунитета и кроветворения при сочетанной травме: Учебно-методическое пособие / Л. П. Пивоварова, А. Н. Тулупов, М. И. Громов [и др.]; СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург: СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2020. – 64 с.

173. Питкевич, Ю. Э. Применение композитного препарата КОЛЛАПАН для пластики костно-хрящевых повреждений в свете репаративного остео - и хондрогенеза. / Ю.Э. Питкевич, Д.А. Маланин, И.В. Деревянко, Г.Л. Снигур // Поликлиника, 2013. №1. С 1 – 2.

174. Пичугин, Ю. В. Опыт лечения переломов трубчатых костей у собак при совместном использовании биокомпозита и облегченной конструкции аппарата внешней фиксации / Ю. В. Пичугин, В. А. Ермолаев, Е. М. Марьин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 3(47). – С. 131-136. – DOI 10.18286/1816-4501-2019-3-131-136. – EDN JABCVE.

175. Покровская, Е. М. Современные трансплантаты для восстановления костных дефектов в ринологии. / Е. М. Покровская // Вестник оториноларингологии. 2015. Т 80. № 4. С 22 – 26.

176. Полянский, Р. К. Оценка эффективности использования межпозвонковых имплантатов из углеситалла у собак в шейном отделе позвоночного столба / Р. К. Полянский, Н. А. Козлов // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2013. – № 4. – С. 11-13. – EDN QZJUTP.

177. Пономарева, Е. И. Исследование влияния ахлоридного хлеба "Завет" на медико-клинические показатели крови крыс / Е. И. Пономарева, С. И. Лукина, А. В. Одинцова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9-2. – С. 331-335. – EDN VBSAAJ.

178. Попова, А. А. Биосовместимые покрытия на титановые импланты из порошковых механокомпозитов состава: гидроксипатит кальция - никелид титана, полученные методом детонационно-газового напыления / А. А. Попова, В. И. Яковлев // Ползуновский вестник. – 2017. – № 1. – С. 45-50. – EDN YUBOFF.

179. Предеин, Ю. А. Пластика травматических дефектов вентральных отделов позвоночника остеотрансплантатом: экспериментальное исследование: специальность 14.01.00 "Клиническая медицина": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Предеин Юрий Алексеевич. – Новосибирск, 2019. – 156 с. – EDN HELPOX.

180. Применение иммуномодуляторов продуктивным животным / А. В. Деева, Г. Г. Мехдиханов, В. Д. Соколов, Р. В. Белоусова // Ветеринария. – 2008. – № 6. – С. 8-12. – EDN JJZPIX.

181. Применение материала для замещения костной ткани на основе гидроксипатита при оперативном лечении собак «карликовых» пород с переломами костей предплечья. / В. В. Бочкарев, В. Н. Виденин, Т. В. Дружинина // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – №3. – С 118-122.

182. Применение фиброзного аутоотрансплантата в посттравматической костной регенерации нижней челюсти / В. А. Усачев, О. С. Арташян, В. В. Котомцев [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 162-165. – DOI 10.29413/ABS.2019-4.1.25. – EDN YGSKBZ.

183. Проценко, А. И. Применение гидроксиапатит-содержащего материала при остеосинтезе оскольчатых переломов бедренной кости. /А. И. Проценко, А. Х. Гажев, Г. Г. Гордеев, Д. И. Желтиков // Хирургия, 2012. №1. С 10 - 14.

184. Пукач, Ю. С. Применение адъювантов и иммуностимуляторов в современном производстве вирусных вакцин (обзор) / Ю. С. Пукач, А. В. Виршич, В. И. Герасименко // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология и санитария. – 2018. – № 1. – С. 18-24. – EDN RSBNIC.

185. Путь, В. А. Регенеративные технологии и роль биокomпозиционных материалов в челюстно-лицевой области. / В. А. Путь, Д. А. Кумачков // Медицинский алфавит. Стоматология. 2013. Т 2. № 7. С 27 – 30.

186. Рахимов, З. К. Особенности иммунного статуса и возможности иммунокоррекции при посттравматических воспалительных осложнениях у больных с переломами нижней челюсти / З. К. Рахимов, Ш. К. Пулатова, Ф. А. Хамитова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24. – № 2. – С. 61-63.

187. Регенеративная активность регуляторных пептидов в условиях экспериментального перелома костей / М. Ю. Смахтин, И. И. Бобынцев, В. Т. Дудка [и др.] // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 59-67. – DOI 10.21626/vestnik/2021-4/08. – EDN EONKUE.

188. Рентгеноморфологическая характеристика области консолидации перелома трубчатой кости в условиях экспериментального остеопороза при использовании модифицированных имплантатов / Р. Е. Костив, М. А. Кабалык, В. А. Невзорова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 4. – С. 140-149. – DOI 10.20969/VSKM.2018.11(4).140-149. – EDN YAAUQH.

189. Репаративный гистогенез костной ткани при переломах бедренной кости у крыс при использовании биокomпозиционного материала на фоне

иммунокоррекции / В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, В. В. Пронин, Е. А. Искалиев // Ветеринария сегодня. – 2021. – № 3(38). – С. 248-253. – DOI 10.29326/2304-196X-2021-3-38-248-253. – EDN FNNUBU.

190. Решетняк, В. В. Динамика маркеров метаболических процессов костной ткани на фоне стимуляции остеорегенерации при переломах трубчатых костей у крыс / В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный, Е. А. Искалиев // Аграрный вестник Нечерноземья. – 2021. – № 2(2). – С. 12-17. – DOI 10.52025/2712-8679_2021_02_12.

191. Рожин, В. В. Костно – пластические материалы для выполнения спондилодеза. / В. В. Рожин, С. И. Кириленко, Э. А. Надыров и др. // Проблемы здоровья и экологии. 2019. № 2 (60). С 13 – 19.

192. Романенко, В. Н. Физиолого-биохимические изменения при стимуляции репродуктивной функции у свиноматок синтетическим тимогеном: специальность 03.03.01 "Физиология": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Романенко Виктория Николаевна. – Белгород, 2015. – 22 с.

193. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита / Б. А. Жанкин, С. С. Альходжаев, А. К. Килыбаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3-2. – С. 225-227. – EDN YNISOX.

194. Рушай, А. К. Пластика инфицированных костных полостей и ложный суставов с использованием биотехнологии аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы PRP. / А. К. Рушай, К. А. Бодаченко, А. В. Макаренко, Р. В. Чучварев, С. А. Бессмертный, Ф. В. Климовицкий, Я. В. Якубенко // Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ, 2013. №1. С 8 - 9.

195. Салохиддинов, Ф. Б. Влияние полиоксидония на содержание sCD25 и sCD95 у больных с тяжелой травмой / Ф. Б. Салохиддинов, Ф. Х. Иноятова, М. Ю. Каримов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2019. – № 1. – С. 83-86.

196. Самков, А. С. Применение имплантата коллапан у травматолого ортопедических больных в амбулаторных условиях. / А. С. Самков, Г. Г. Окропиридзе, Е. Ю. Федотов, и др. // Поликлиника, 2012. №6. С 1 – 2.

197. Самусев, Р. П. Анатомия человека / Р. П. Самусев, Ю. М. Селин. – Москва: Медицина, 1990. – 479 с.

198. Саркисян, Н. Г. Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита: специальность 14.03.09 "Клиническая иммунология, аллергология": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Саркисян Нарине Гришаевна. – Екатеринбург, 2019. – 270 с. – EDN AEAPSZ.

199. Сахно, Н. В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных: дисс...докт.вет.наук: 06.02.04. – ветеринарная хирургия / Сахно Николай Владимирович. – Москва, 2012. – 366 с.

200. Сахно, Н. В. Патент № 2709841 С1 Российская Федерация, МПК А61Р 19/00, А61К 31/00, А61К 31/191. Способ стимуляции репаративных процессов у животных после остеосинтеза: № 2019102564: заявл. 30.01.2019: опубл. 23.12.2019 / Н. В. Сахно, Ю. А. Ватников, Е. Д. Сотникова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина".

201. Семенов, Ф. В. Применение костно-пластических материалов для мастоидопластики / Ф. В. Семенов, Р. В. Резников, Н. Ф. Скибицкая // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 1. – С. 78-81. – DOI 10.17116/otorino20198401178. – EDN RONQCU.

202. Сепиашвили, Р. И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 189-195. – EDN TYQBDL.

203. Сепиашвили, Р. И. Иммуностропные препараты: классификация, проблемы и перспективы / Р. И. Сепиашвили // – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 64-69. – EDN RWAVVV.

204. Сепиашвили, Р. И. Основные принципы классификации и применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Значение для иммунореабилитологии / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 70-74. – EDN TVPJVT.

205. Силантьева, Т. А. Регенерация кости в области ортотопической алло- и ксенотрансплантации. / Т. А. Силантьева, А. Н. Накоскин, Н. В. Накоскина и др. // Практическая медицина. 2019. Т. 17. № 1. С. 80-81.

206. Смахтин, М. Ю. Иммуностропные, антиоксидантные, и репаративные эффекты нового аналога тимогена, модифицированного D – аланином. / М. Ю. Смахтин, Я. И. Бобынцев, В. Т. Корощвили и др. // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2019. – № 1 – С. 77 – 82

207. Смахтин, М. Ю. Особенности действия тимогена и фактора роста клеток печени при ее патологии / М. Ю. Смахтин, А. А. Чуланова, А. М. Смахтина // Региональный вестник. – 2020. – № 13(52). – С. 7-8.

208. Смахтин, М. Ю. Ранозаживляющая активность некоторых регуляторных пептидов и их парных сочетаний / М. Ю. Смахтин, Я. И. Бобынцев // Университетская наука: взгляд в будущее: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского ГМУ и 50-летию фармацевтического факультета. В 3-х томах, Курск, 04–06 февраля 2016 года. – Курск: КГМУ, 2016. – С. 340-345.

209. Смирнов, В. С. Применение тимогена для предоперационной подготовки больных пожилого возраста с опухолевыми процессами в брюшной полости / В. С. Смирнов, С. В. Петленко, С. С. Ельцин // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 2. – С. 278-284.

210. Снетков, А. И. Комплексное лечение хронического остеомиелита у детей с применением импланта «Коллапан». / А.И. Снетков, А.В. Симонова, А.Р. Франтов и др. // Поликлиника, 2014. № 3 - 2. С 39 – 42.

211. Современные подходы к лечению пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: аналитический обзор / Е. С. Прохорова, Р. З. Уразгильдеев, М. А. Еремушкин, В. А. Колыщенко // Вестник

восстановительной медицины. – 2020. – № 2(96). – С. 84-89. – DOI 10.38025/2078-1962-2020-96-2-84-89. – EDN CRAPUQ.

212. Соколова, Т. М. Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирин и тимоген / Т. М. Соколова, В. В. Полосков, А. Н. Шувалов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 60-66.

213. Сравнительное изучение регенерации теменных костей кролика после пластики дефекта перфоостом, коллапаном-Д, алло- и аутохрящом / Е. З. Кочарян, Д. Н. Федоров, Ш. М. Ахмедов [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – № 4(20). – С. 43-48. – EDN ZFIDSZ.

214. Сравнительный анализ и клинический опыт использования остеопластических материалов "Остеопласт-К" и "Коллапан-Л" при закрытии костных дефектов в амбулаторной хирургической стоматологии / А. С. Бубнов, М. В. Дунаев, В. А. Китаев [и др.] // Стоматология для всех. – 2014. – № 3. – С. 20-23. – EDN SYRZCN.

215. Сравнительный анализ эффективности коррекции иммунных нарушений регуляторными пептидами и новым аналогом тимогена при кожной травме / Г. С. Маль, М. Ю. Смахтин, Ю. В. Фурман [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 83. – EDN COAGUX.

216. Стекольников, А. А. Иммуномодулятор РВ-1 в системе локальной коррекции лечения ран / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 3. – С. 131-135.

217. Стекольников, А. А. Лечение экспериментальных ран у крупного рогатого скота с применением иммуномодуляторов рв-1, рв-2 и перекиси водорода / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 1. – С. 98-103.

218. Стекольников, А. А. Определение эффективности ранозаживляющего действия иммуномодулятора РВ-2 у белых мышей. / А. А. Стекольников, В. В.

Решетняк, В. В. Бурдейный // Вопросы нормативно – правового регулирования в ветеринарии. 2018. – №1. – С 76-82.

219. Стекольников, А. А. Ранозаживляющее действие иммуномодуляторов природного и синтетического происхождения / А. А. Стекольников, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Ветеринария. 2018. – №9. – С45-50

220. Структура и сдвиговая прочность имплантатов с плазменными покрытиями / В. И. Калита, А. И. Мамаев, В. А. Мамаева [и др.] // Физика и химия обработки материалов. – 2015. – № 6. – С. 30-46. – EDN VCKPKV.

221. Структурно-фазовые превращения в покрытиях из биосовместимых материалов, нанесенных микроплазмой на титановые имплантаты / Д. Л. Алонцева, С. Г. Войнарович, О. Н. Кислица [и др.] // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 135-142. – DOI 10.25712/ASTU.1811-1416.2018.01.018. – EDN YUNBCI.

222. Суперлимф" в комплексном лечении осложненного раневого процесса / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Н. В. Ярыгин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 2. – С. 33-43.

223. Таиров, У. Т. Применение комбинации синтетического и биокомпозиционного остеопластического материала с обогащенной тромбоцитами плазмой для хирургического лечения одонтогенных кист челюстей / У. Т. Таиров, А. Р. Кудратов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 3(326). – С. 49-54. – EDN VNEPKR.

224. Талашова, И. А. Сравнительная количественная оценка репаративного процесса при имплантации биокомпозиционных материалов в костные дефекты / И. А. Талашова, Е. В. Осипова, Н. А. Кононович // Гений ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 68-71.

225. Топурия, Л. Ю. Основные принципы иммунокоррекции в ветеринарной медицине / Л. Ю. Топурия, Г. М. Топурия // Ветеринария Кубани. – 2010. – № 4. – С. 3 – 4.

226. Травматизм мелких домашних животных в городе Кострома / А. А. Стекольников, Е. А. Искалиев, В. В. Решетняк, В. В. Бурдейный // Материалы

национальной научной конференции профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПбГАВМ, Санкт-Петербург, 28–31 января 2020 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2020. – С. 104-106. – EDN VIIDIN.

227. Улумбекова, Э. Г. Гистология: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. / Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – Москва: ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.

228. Уразгильдеев, Р. З. Патогенетическое обоснование комплексного лечения ложных суставов длинных костей конечностей: специальность 14.03.02 "Патологическая анатомия": автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Уразгильдеев Рашид Загидуллович. – Москва, 2015. – 22 с. – EDN ZPVNJB.

229. Федоренко, Т. В. Современные аспекты иммунокоррекции организма животных / Т. В. Федоренко // Проблемы зоотехнии, ветеринарии и биологии животных на Дальнем Востоке: Сборник научных трудов / отв. ред.: В. А. Гоголов. Том Выпуск 25. – Благовещенск: Дальневосточный государственный аграрный университет, 2018. – С. 95-103. – EDN ZBCTFJ.

230. Федоров, Ю. Н. Иммуномодуляторы и стратегия их применения / Ю. Н. Федоров, В. И. Клюкина, М. Н. Романенко, О. А. Богомолова // Ветеринария. – 2015. – № 7. – С. 3-7.

231. Хавинсон, В. Х. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины / В. Х. Хавинсон, И. Г. Попович, Г. А. Рыжак [и др.] // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 19-29. – DOI 10.25557/2310-0435.2021.01.19-29. – EDN QCXXKZ.

232. Хавинсон, В. Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее / В. Х. Хавинсон // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 165-177. – DOI 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177. – EDN NZRQRF.

233. Хавинсон, В. Х. Тималин: применение для иммунокоррекции и молекулярные аспекты биологической активности / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, Н. И. Чалисова, О. М. Ивко // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 1. – С. 25-31. – DOI 10.31857/S0042132420060046. – EDN VHRXUR.

234. Хаитов, Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. - 2003. – Т.24. - №4. – С.196-203

235. Хаитов, Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма клин. иммунол. – 2000. - №1 – С. 9-16

236. Хаитов, Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. - №5. – С.4-7

237. Хаитов, Р. М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Фармарус принт, Москва. – 2005. – С 57

238. Ханис, А. Ю. Иммуномодулирующая терапия при лечении различных травм и хирургических вмешательствах / А. Ю. Ханис, А. М. Гафурова // Успехи медицинской микологии. – 2021. – Т. 22. – С. 407-413. – EDN ВРАХVT.

239. Ходжанов, И. Ю. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов костей предплечья / И. Ю. Ходжанов, А. М. Рахимов, А. А. Косимов // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27. – № 2. – С. 199-208. – DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-199-208. – EDN ХУЛQQR.

240. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань // Гистология. 1983. Т. 3. С. 19–131.

241. Цискарашвили, А. В. Метаболические нарушения костной ткани у пациентов с переломами длинных костей, осложненных хроническим остеомиелитом / А. В. Цискарашвили, С. С. Родионова, С. П. Миронови др. // Гений ортопедии, 2019. - №2, Т. 25. – С. 149-155.

242. Чапанов, С. Х. С. Особенности течения раневого процесса у крупного рогатого скота при различных состояниях иммунологического статуса: специальность 16.00.05 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Чапанов Саид-Хасан Самадиевич. – Санкт-Петербург, 1991. – 17 с. – EDN ZJNLHT.

243. Чердаков, В. Ю. Применение регуляторных пептидов: тимогена, даларгина, глицил – гистидил – лизина и их комбинаций для коррекции нейтрофильного звена антиинфекционного иммунитета при переломе бедренной

кости. / В. Ю. Чердаков, М. Ю. Смахтин, Г. М. Дубровин и др. // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2012. – № 2 – С. 40 – 43

244. Чердаков, В. Ю. Синергичное антиоксидантное и репаративное действие тимогена, даларгина и пептида gly-his-lys при переломе трубчатых костей. / В. Ю. Чердаков, М. Ю. Смахтин, Г. М. Дубровин и др. // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2010. – № 4 – С. 15 – 20

245. Чернигов, Ю. В. Патент № 2371144 С1 Российская Федерация, МПК А61D 99/00. Способ лечения повреждений тазобедренного сустава у мелких домашних животных: № 2008102256/13: заявл. 21.01.2008: опубл. 27.10.2009 / Ю. В. Чернигов, В. Д. Конвай, С. В. Чернигова, С. Ю. Концевая.

246. Чернигова, С. В. Применение влияния силикатзамещенного гидроксипатита при тотальном переломе большеберцовой кости у животных в эксперименте / С. В. Чернигова, Е. С. Дочилова // Каталог научных и инновационных разработок ФГБОУ ВО Омский ГАУ: Сборник материалов по итогам научно-исследовательской деятельности. – Омск: Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2022. – С. 368-369. – EDN PBQRGU.

247. Черноусов, Ф. А. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора Галавита: метаанализ исследований / Ф. А. Черноусов, Л. И. Винницкий // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 2. – С. 25-31.

248. Чуланова, А. А. Анализ антиоксидантных эффектов пептидных биорегуляторов при разных способах введения в условиях кожных ран / А. А. Чуланова, С. С. Маховикова, А. А. Куликов // Молодежная наука и современность: Материалы 86-ой Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 86-летию КГМУ: В 3-х томах, Курск, 22–23 апреля 2021 года. Том I. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2021. – С. 50-51. – EDN ERAWID.

249. Чуланова, А. А. Сравнительный анализ эффективности пептидных биорегуляторов и их комбинаций на фагоцитарную функцию нейтрофилов / А. А. Чуланова, В. Р. Рукавицын, С. В. Гунов // Молодежная наука и современность:

Материалы 87-ой Международной научной конференции студентов и молодых ученых. В 4-х томах, Курск, 20–21 апреля 2022 года. Том I. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 38-40. – EDN YHPVRE.

250. Шакирова, Ф. В. Динамические показатели ряда сывороточных белков при экспериментальном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния / Ф. В. Шакирова, И. Ф. Ахтямов, Э. Б. Гатина, и др. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2013. – С. 149-155.

251. Шудрик, А. В. Рентгенологическая оценка остеорепарации у кошек на фоне применения стромально – васкулярной фракции жировой ткани. / А. В. Шудрик, А. Н. Безин // матер. Междунар. науч – практ. конф. Института ветеринарной медицины (Троицк, 2019) – Челябинск: ФГБОУ ВО Южно – Уральский ГАУ. – С 86 – 93.

252. Щеголева, Л. С. Иммунологическая реактивность в первые сутки после черепно-мозговой травмы / Л. С. Щеголева, Е. В. Поповская, Е. Ю. Шашкова [и др.] // Экология человека. – 2017. – № 5. – С. 47-53.

253. Щипцова, Н. В. Динамика биохимических показателей сыворотки крови животных при применении комплексона / Н. В. Щипцова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, 2017. - №6 (152). – С. 129-133.].

254. Экспериментальное изучение специфической активности l-глутамил - l-триптофана / И. С. Петленко, Т. Ю. Егорова, С. В. Петленко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 175. – EDN WVVBGT.

255. Эльяшев, А. И. Регенерация костной ткани и способы ее стимуляции // Л.: Медгиз, 1939. - 237с.

256. Эффекты тимогена и других современных регуляторных пептидов на поглощительную фазу фагоцитоза и активность свободно-радикальных реакций / Г. С. Маль, М. Ю. Смахин, А. В. Файтельсон [и др.] // Прокопенковские чтения: Материалы I Международной научно-практической электронной онлайн-конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.Г.

Прокопенко, Курск, 24 мая 2022 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. – С. 92-95. – EDN OVJGST.

257. Яковлев, С. В Применение материала «коллапан» у больных с ожогами и травмами кисти и стопы в сочетании с аутодермопластикой. / С.В. Яковлев // Поликлиника. 2012. № 1. С 12 – 13

258. Якубовская, М. Ю. Влияние иммуномодуляторов на естественную резистентность и специфическую устойчивость цыплят в эмбриональный и постэмбриональный периоды: специальность 06.02.02 "Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология": диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Якубовская Марина Юрьевна. – Кострома, 2011. – 157 с.

259. Якушин, С. В. Влияние топического применения иммуномодулятора и антиоксиданта на течение раневого процесса / С. В. Якушин, В. В. Усов, А. А. Полежаев, И. Л. Болохова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 244.

260. Яриков, А. В. Хирургия дефектов черепа: обзор современных методик, материалов и аддитивных технологий. / А. В. Яриков, А. П. Фраерман, В. А. Леонов и др. // Амурский медицинский журнал. 2019. № 4 (28). С 65 -77.

261. Aho A.S. Electron microscopic and histological observation of fracture repair in young and oldest // Acta Pathol, et Microbiol. Scand. — 1966. - V.8. - Suppl.184.-P.1-95.

262. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. Langenbecks Arch Surg. 2005 Aug;390(4):333-41. Epub 2005 Jul 2.

263. Aponte-Tinao L, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. Survival, recurrence, and function after epiphyseal preservation and allograft reconstruction in osteosarcoma of the knee. Clin Orthop Relat Res. 2015 May;473(5):1789-96.

264. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Albergo JI, Farfalli GL. Do Massive Allograft Reconstructions for Tumors of the Femur and Tibia Survive 10 or More Years after Implantation Clin Orthop Relat Res. 2020 Mar;478(3):517-524.

265. Ayerza M.A., Piuze N.S., Aponte-Tinao L.A., Farfalli G.L., Muscolo D.L. Structural allograft reconstruction of the foot and ankle after tumor resections. *Musculoskelet Surg.* 2016;100(2):149-156.
266. Bal Z, Korkusuz F, Ishiguro H, Okada R, Kushioka J, Chijimatsu R, Kodama J, Tateiwa D, Ukon Y, Nakagawa S, Dede EÇ, Gizer M, Korkusuz P, Yoshikawa H, Kaito T. A novel nano-hydroxyapatite/synthetic polymer/bone morphogenetic protein-2 composite for efficient bone regeneration. *Spine J.* 2021 May;21(5):865-873. doi: 10.1016/j.spinee.2021.01.019. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493682.
267. Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine.* 2007 Jan;74(1):39-47. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.06.004. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17196423.
268. C. Campion Increasing strut porosity in silicate-substituted calcium-phosphate bone graft substitutes enhances osteogenesis / C. Campion [et al.] // *J. Biomed Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2011. – Vol. 97, № 2. – P. 245–54.
269. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2002 Mar;17(3):513-20. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.3.513. PMID: 11874242.
270. Colsoul N, Marin C, Corbeels K, Kerckhofs G, Van der Schueren B, Vandamme K. Alteration of the Condylar Oral Bone in Obese and Gastric Bypass Mice. *Calcif Tissue Int.* 2020 Oct;107(4):371-380. doi: 10.1007/s00223-020-00732-0. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32740692; PMCID: PMC7497324.
271. Donnelly E. Methods for assessing bone quality: a review. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Aug;469(8):2128-38. doi: 10.1007/s11999-010-1702-0. PMID: 21116752; PMCID: PMC3126959.
272. Dubrovsky AM, Nyman JS, Uppuganti S, Chmiel KJ, Kimmel DB, Lane NE. Bone Strength/Bone Mass Discrepancy in Glucocorticoid-Treated Adult Mice. *JBMR Plus.* 2020 Dec 21;5(3):e10443. doi: 10.1002/jbm4.10443. PMID: 33778319; PMCID: PMC7990143.

273. Fernandes Patrício TM, Mumcuoglu D, Montesi M, Panseri S, Witte-Bouma J, Garcia SF, Sandri M, Tampieri A, Farrell E, Sprio S. Bio-inspired polymeric iron-doped hydroxyapatite microspheres as a tunable carrier of rhBMP-2. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021 Feb;119:111410. doi: 10.1016/j.msec.2020.111410. Epub 2020 Aug 22. PMID: 33321577.

274. Gharedaghi M., Peivandi M.T., Mazloomi M., Shoorin H.R., Hasani M., Seyf P., Khazaei F. Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery. *Arch Bone Joint Surg.* 2016;4(3):236-242

275. Han F, Wang J, Ding L, Hu Y, Li W, Yuan Z, Guo Q, Zhu C, Yu L, Wang H, Zhao Z, Jia L, Li J, Yu Y, Zhang W, Chu G, Chen S, Li B. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Mar 24;8:83. doi: 10.3389/fbioe.2020.00083. PMID: 32266221; PMCID: PMC710590

276. Ibrahim Jantan, Waqas Ahmad, Syed Nasir Abbas Bukhari Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Frontiers in Plant Science*, 2015; 6: 655 doi. 10.3389/fpls.2015.00655

277. Immunolocalization and expression of bone morphogenic proteins 2 and 4 in fracture healing / M. P. G. Bostrom [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 1995. – Vol. 13. – P. 357–367.

278. Jing W, Zhang M, Jin L, Zhao J, Gao Q, Ren M, Fan Q. Assessment of osteoinduction using a porous hydroxyapatite coating prepared by micro-arc oxidation on a new titanium alloy. *Int J Surg.* 2015 Dec;24(Pt A):51-6. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.08.030. Epub 2015 Aug 22. PMID: 26306772.

279. M. J. Coathup Effect of increased strut porosity of calcium phosphate bone graft substitute biomaterials on osteoinduction / M. J. Coathup [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2012. – Vol. 100, № 6 – P. 1550–1555

280. Manfrini M, Bindiganavile S, Say F, Colangeli M, Campanacci L, Depaolis M, Ceruso M, Donati D. Is There Benefit to Free Over Pedicled Vascularized Grafts in Augmenting Tibial Intercalary Allograft Constructs? *Clin Orthop Relat Res.* 2017 May;475(5):1322-1337.

281. Martin, R. B. Bone as a ceramic composite material / R. B. Martin // Mater. Sci. Forum. – 1999. – Vol. 7, № 1. – P. 5–16.

282. Muratori F, Totti F, D'Arienzo A, Scorianz M, Scoccianti G, Beltrami G, Campo FR, Citarelli C, Capanna R, Campanacci DA. Biological Intercalary Reconstruction with Bone Grafts After Joint-Sparing Resection of the Lower Limb: Is this an Effective and Durable Solution for Joint Preservation? Surg Technol Int. 2018 Jun 1;32:346-345.

283. Nik Md Noordin Kahar NNF, Ahmad N, Jaafar M, Yahaya BH, Sulaiman AR, Hamid ZAA. A review of bioceramics scaffolds for bone defects in different types of animal models: HA and β -TCP. Biomed Phys Eng Express. 2022 Aug 30;8(5). doi: 10.1088/2057-1976/ac867f. PMID: 35921834.

284. Pazourek L, Tomáš T, Mahdal M, Janíček P, Černý J, Ondrůšek Š. Využití solidních interkalárních alloštěpů k rekonstrukci po resekcích primárních kostních nádorů [Use of Solid Intercalary Allografts for Reconstruction Following the Resection of Primary Bone Tumors]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2018;85(3):171-178.

285. Powell KM, Brown AP, Skaggs CG, Pulliam AN, Berman AG, Deosthale P, Plotkin LI, Allen MR, Williams DR, Wallace JM. 6'-Methoxy Raloxifene-analog enhances mouse bone properties with reduced estrogen receptor binding. Bone Rep. 2020 Jan 17;12:100246. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100246. PMID: 32016137; PMCID: PMC6992940

286. Rohanizadeh R, Chung K. Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. J Oral Implantol. 2011 Dec;37(6):659-72. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00005. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20662667.

287. Schnettler R. Allogeneic bone grafting materials - update of the current scientific status. // R. Schnettler, J. Franke, D. Rimashevskiy и др. // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 4. С 92 – 100.

288. State and prospect of application immunocorrection therapy in castration of piglets and 5-month-old boars in pig breeding / K. Plemyashov, V. Reshetnyak, A. Stekolnikov, V. Burdeyniy // FASEB Journal. – 2022. – Vol. 36, No. S1. – P. 3358. – DOI 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3358. – EDN FNPTPL.

289. Tateiwa D, Nakagawa S, Tsukazaki H, Okada R, Kodama J, Kushioka J, Bal Z, Ukon Y, Hirai H, Kaito T. A novel BMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite for bone regeneration. *Sci Rep.* 2021 Aug 19;11(1):16924. doi: 10.1038/s41598-021-96484-4. PMID: 34413442; PMCID: PMC837698

290. Williams JN, Li Y, ValiyaKambrath A, Sankar U. The Generation of Closed Femoral Fractures in Mice: A Model to Study Bone Healing. *J Vis Exp.* 2018 Aug 16;(138):58122. doi: 10.3791/58122. PMID: 30176027; PMCID: PMC6128110

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ (19)

RU

(11)

(13) **2 755 513**

C1

(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61B 17/56 (2006.01)

(52) СПК
G09B 23/28 (2021.02)
A61B 17/56 (2021.02)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Статус: действует (последнее изменение статуса: 20.09.2021)
 Пошлина: Установленный срок для уплаты пошлины за 3 год: с 19.11.2021 по 18.11.2022. При
 уплате пошлины за 3 год в дополнительный 6-месячный срок с 19.11.2022 по 18.05.2023
 размер пошлины увеличивается на 50%.

(21)(22) Заявка: [2020137958](#), 18.11.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.11.2020

Дата регистрации:
16.09.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.11.2020

(45) Опубликовано: [16.09.2021](#) Бюл. № [26](#)

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2717217 C1, 18.03.2020. RU
2323694 C2, 10.05.2008. RU 2531411 C1,
20.10.2014. РЕЗНИК Л.Б. и др.
Использование контактного
ультразвукового воздействия при лечении
открытых переломов длинных трубчатых
костей (экспериментальное исследование).
Сибирский научный медицинский журнал.
2015, 35 (6), стр. 5-10. WANG Z. et al. A
novel hybrid compound

LLP2A-alendronate accelerates open fracture
healing in a rabbit model. Drug Design,
Development and Therapy, 2019, 13, pp.1077-
1086. FENG G. et al. Systemic administration

(72) Автор(ы):

Решетняк Владимир Вячеславович (RU),
Искальев Евгений Айдарханович (RU),
Бурдейный Василий Владимирович (RU),
Попов Николай Малафеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Костромская
государственная сельскохозяйственная
академия" (RU)



УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ

 _____ Кюстер Н.И.

16 мая 2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований по теме кандидатской диссертации Исканиева Евгения Айдархановича на тему: «Стимуляция репаративного остеогенеза с применением коллапана-Л и тимогена у крыс» внедрены в учебный процесс и используются на лекциях и лабораторно-практических занятиях со студентами факультета ветеринарной медицины очной и заочной форм обучения, как справочный материал при проведении научно-исследовательской работы на кафедре незаразной патологии.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры незаразной патологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, протокол № 9 от 16 мая 2023 г.

Заведующая кафедрой
незаразной патологии,
к.биол.п., доцент



И.Н. Яковлева

308503, пос. Майский Белгородского района Белгородской области, ул. Вавилова, 1,
ОКПО 04717947; ОГРН 1023100508078; ИНН/КПП 3102005412/ 310201001
Тел.: (4722) 39-21-79, Факс: (4722) 39-22-62, E-mail: info@bsaa.edu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по науке, инновациям и цифровизации
ФГБОУ ВО Вятский ГАТУ
к.т.н., доцент  А.А. Анфилатов
16 мая 2023 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований по теме кандидатской диссертации Искалиева Евгения Айдархановича на тему: «Стимуляция репаративного остеогенеза с применением коллагена-1 и тимогена у крыс» внедрены в учебный процесс и используются на лекциях и лабораторно-практических занятиях со студентами факультета ветеринарной медицины очной, очно-заочной и заочной форм обучения, как справочный материал при проведении научно-исследовательской работы на кафедре.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры терапии, хирургии, акушерства и заразных болезней (протокол № 8 от 16.05.2023 г.).

Заведующий кафедрой терапии, хирургии,
акушерства и заразных болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Вятский государственный агротехнологический университет»
к.в.н., профессор



Копылов С.Н.

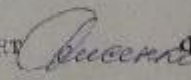
610017, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 133
Тел./факс (8332) 54-86-33;
E-mail: info@vgatu.ru;
Официальный сайт - vgatu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора ФГБОУ ВО «Верхневолжский ГАУ»
_____ Ф.Е. Малиновская
« _____ » _____ 2023 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований по теме кандидатской диссертации Искалиева Евгения Айдархановича на тему: «Стимуляция репаративного остеогенеза с применением коллагена-1 и тимогена у крыс» приняты к внедрению в учебный процесс и используются на лекциях и лабораторно-практических занятиях со студентами факультета ветеринарной медицины и биотехнологии в животноводстве очной и заочной форм обучения, как справочный материал при проведении научно-исследовательской работы на кафедре незаразных болезней животных.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры незаразных болезней животных, протокол № 8 от 12 мая 2023 г.

Декан факультета ветеринарной медицины
и биотехнологии в животноводстве
ФГБОУ ВО «Верхневолжский ГАУ», к.б.н., доцент  Фисенко С.П.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной и
методической работе,

д.т.н., профессор

О.В. Евдокимова

« » _____ 2023 г.

**КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ**

Результаты научных исследований по теме кандидатской диссертации Искалиева Евгения Айдархановича на тему: «Стимуляция репаративного остеогенеза с применением коллапана - Л и тимогена у крыс» внедрены в учебный процесс и используются на лекциях и лабораторно-практических занятиях со студентами очной и заочной форм обучения специальности 36.05.01 - Ветеринария как справочный материал при проведении научно-исследовательской работы на кафедре.

Материалы рассмотрены на заседании кафедры протокол № 14 от 24.05.2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина»

302019, г. Орёл, ул. Генерала Родина, д.69

<https://www.orelsau.ru/>

Заведующая кафедрой анатомии,
физиологии и хирургии кандидат
ветеринарных наук, доцент

Н.А. Малахова

