Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

# *БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ*

## ДОРОЩУК Віктор Олександрович

**УДК 619:616-089.8+616-003.9**

СТИМУЛЯЦІЯ  
РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ  
ТКАНИНИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ У СОБАК

16.00.05 – ветеринарна хірургія

## АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата ветеринарних наук**

Біла Церква – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному аграрному університеті,

Кабінету Міністрів України

**Науковий керівник -** доктор ветеринарних наук, професор

**Петренко Олег Федосійович,**

Національний аграрний університет,

завідувач кафедри хірургії

ім. І.О.Поваженка

**Офіційні опоненти:** доктор ветеринарних наук, професор

**Іздепський Віталій Йосипович,**

Полтавська державна аграрна академія,

завідувач кафедри хірургії і акушерства;

кандидат ветеринарних наук, доцент

**Юрченко Леонід Іванович,**

Харківська зооветеринарна академія,

завідувач кафедри хірургії

**Провідна установа –** Львівська національна академія ветеринарної

медицини ім. С.З.Гжицького, Міністерства

аграрної політики України, кафедра хірургії, м. Львів

Захист дисертації відбудеться “19” березня 2004 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 27.821.02 при Білоцерківському державному аграрному університеті за адресою: 09111, м. Біла Церква, вул. Ставищенська, 126; навчальний корпус № 8, ауд. № 1.

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

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2004 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Стадник П.О.

# *ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ*

**Актуальність теми**. За останні роки значно зросла частота важких травм і захворювань опорно-рухового апарату у дрібних домашніх тварин. Так, за 2002 р. лише по м. Києву звернення з цього приводу становили 27% від загальної кількості хірургічних захворювань. Лікування переломів у тварин нині один з пріоритетних розділів сучасної ветеринарної хірургії, особливо враховуючи частоту ускладнень переломів, у т.ч. дегенеративно-дистрофічних процесів, що нерідко призводять до каліцтва і є підставою до вибракування тварин (Айва-  
зян В.Н.,1991; Послов Г.А.,2000,2001; Бутенко Л.Л.,1994; Козлов Н.А.,2000; Петренко О.Ф.,1999–2001). Досить гостро постає проблема лікування переломів кісток на фоні пригніченої репаративної регенерації (Барабаш А.П.,1994; Костромин Н.А.,1990; Орностай В.В.,1991; Чайлахян Р.К.,1994; Чемирис А.И.,1997).

Складні поетапні оперативні втручання за умови недостатнього кровопостачання спричинюють заповнення дефекту фіброзною сполучною тканиною, остеопороз та склероз кісткових фрагментів, рана нерідко нагноюється, рубцеві тканини некротизуються та секвеструються (Лаврищева Г.І.,1989; Шаргородський В.С.,1994; Краснов А.Ф.,1998; Григоровський В.В,1998).

Необхідність стимуляції репаративних процесів підкреслюється сучасними ветеринарними хірургами (Послов Г.А.,2000; Петренко О.Ф.,1999–2001; Коз-  
лов Н.А.,2000).

Пошук надійних та ефективніших засобів впливу на процеси репаративної регенерації – важлива проблема ветеринарної травматології, а розробка нових методик, які оптимізуюють перебіг регенерації кісткової тканини, є своєчасним завданням ветеринарної хірургії. Успіх лікування переломів зумовлюють сприятливі для регенерації кісткової тканини умови у поєднанні з раціональною стимуляцією репаративних процесів, яка при застосуванні новітніх препаратів потребує визначення найбільш доцільної їх сумісності та наукового обгрунтування вибору. У зв’язку з цим вважаємо вибраний напрям актуальним.

**Зв`язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є одним з фрагментів програми науково-дослідної роботи кафедри хірургії ім. академіка УАСГН І.О.Поваженка факультету ветеринарної медицини ННІ ветеринарної медицини, якості і безпеки продукції АПК Національного аграрного університету “Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики хірургічних хвороб у ділянці голови, тулуба, черевної порожнини та опорно-рухового апарату”, яка виконується за завданням Державного департаменту ветеринарної медицини Мінагрополітики України (державний реєстраційний номер 0103U005853).

**Мета роботи.** Вивчити ефективні методи стимуляції репаративної регенерації кісткової тканини при переломах у собак.

Для виконання мети необхідно було вирішити такі задачі:

– охарактеризувати особливості залежності між динамікою біохімічних показників та інтенсивністю перебігу репаративного процесу;

– визначити залежність інтенсивності процесів регенерації від застосованої стимуляції та методу остеосинтезу;

– встановити найефективніші для прискорення репаративної регенерації комбінації застосованих при переломах кісток препаратів (“Остим-100”, “Супрадин”, хімотрипсин, тіотріазолін, ембріональна остеогенна тканина); – розробити та обгрунтувати оптимальну лікувальну тактику стимулювання препаратами процесів зрощення переломів трубчастих кісток.

*Об'єкт дослідження –* процес репаративної регенерації кісткової тканини при загоєнні переломів кісток периферичного скелета у собак.

*Предмет дослідження –* стимуляція певними препаратами та їх поєднаннями процесу репаративної регенерації тканини трубчатих кісток кінцівок при переломах.

*Методи дослідження –* клінічні, у тому числі визначення морфологічного складу крові (еритроцити, лейкоцити, лейкограма), морфологічні (рентгенографія), біохімічні (активність лужної фосфатази, вміст кальцію, фосфору, стронцію, марганцю в сироватці крові), гістологічні (морфологічні особливості регенерату на різних стадіях процесу; зрізи фарбували гематоксиліном і еозином) та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Установлено, що загоєння перелому кістки характеризується певною послідовністю у формуванні остеонної системи і відбувається стадійно через періостальну реакцію, формування кісткової мозолі, її осифікацію та перебудову новоутвореного регенерату. Одержані дані стосовно особливостей перебігу репаративної регенерації кісткової тканини розширюють і доповнюють існуючі уявлення щодо процесу загоєння переломів трубчастих кісток.

На підставі комплексного аналізу перебігу процесу репаративної регенерації кісткової тканини у собак експериментально обгрунтовані можливості впливів місцевого та загального характеру на консолідацію переломів, встановлена їх пріоритетність.

Експериментально обґрунтовано можливість прискорення перебігу репаративної регенерації кісткової тканини під впливом препаратів, що стимулюють цей процес, при цьому визначена роль певних клітинних елементів у перебізі остеогенезу. З’ясована динаміка змін біохімічних показників, мікро- та макроелементів крові тварин під час зрощення переломів кісток і її зв’язок з тривалістю стадій остеогенезу.

Для стимуляції репаративного остеогенезу у собак *уперше*: а) застосовано ембріональну остеогенну тканину; б) експериментально визначені особливості метаболізму та перебігу репаративної регенерації кісткової тканини під впливом тіотріазоліну; в) для стимуляції репаративної регенерації у собак апробовано препарат “Супрадин”; г) запропоновано для застосування у клінічній практиці комплекси найбільш відомих нині новітніх препаратів.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі клініко-експе-риментальних досліджень удосконалена та обгрунтована лікувальна тактика, спрямована на прискорення загоєння трубчастих кісток після переломів.

Запропоновано нові, експериментально апробовані і патогенетично обгрунтовані комплекси високоефективних препаратів для стимуляції репаративної регенерації (хімотрипсин + тіотріазолін + “Супрадин” і “Остим-100” + ембріональна остеогенна тканина + “Супрадин”) та лікувальну тактику після хірургічного втручання при переломах трубчастих кісток у собак.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес при вивченні дисципліни “Ветеринарна хірургія” (Національний аграрний університет, Білоцерківський державний аграрний університет, Львівська національна академія ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького, Полтавська державна аграрна академія, Харківська державна зооветеринарна академія).

Результати досліджень і рекомендації застосовані у лікувальній роботі клінікою ветеринарної медицини “Медисан”.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно проведено весь обсяг експериментальних та клінічних досліджень на тваринах, відбір матеріалу для морфологічних та біохімічних досліджень, вибір критеріїв для оцінки перебігу біохімічних та морфологічних змін, їх визначення, статистичні обрахунки, а також здійснено аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовано висновки.

**Апробація результатів досліджень**. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародній науково-практичній конференції ”Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин” (Київ, 2001); на міжнародній науково-практичній конференції “Досягнення та перспективи розвитку ветеринарної медицини” (Полтава, 2002); на 4-й науково-практичній конференції “Проблеми неінфекційної патології тварин” (Біла Церква, 2003); на науково-технічній конференції співробітників факультету ветеринарної медицини ЛНАУ (Луганськ, 2003); на наукових конференціях професорсько-викладацького складу, наукових співробітників та аспірантів НАУ (Київ, 2001, 2002, 2003);

**Публікації**. Результати досліджень викладені в 9 наукових працях, 5 з яких опубліковані у фахових виданнях України: ”Науковий вісник НАУ” – 1, “Вісник Білоцерківського державного аграрного університету” – 1, “Наукові праці Полтавської державної аграрної академії” – 1, “Вісник Луганського національного аграрного університету” – 1, журналі “Ветеринарна медицина України” – 1, у матеріалах міжнародної наукової конференції ”Проблеми ветеринарного обслуговування дрібних домашніх тварин” (Київ, 2001) – 1, матеріалах наукових конференцій професорсько-викладацького складу, наукових співробітників та аспірантів НАУ (Київ, 2001, 2002, 2003) – 3.

**Структура і обсяг дисертації.** Робота викладена на 152 сторінках комп’ютерного тексту, ілюстрована 12 таблицями, 7 рисунками, 19 фотографіями, включає вступ, огляд літератури, власні дослідження (4 розділи), їх аналіз і узагальнення, висновки та пропозиції виробництву, список використаних джерел (містить 257 найменувань, з них 42 – іноземних).

ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ,   
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Робота виконана у 1999-2002 рр. на кафедрі хірургії ім. акад. І.О. Поваженка факультету ветеринарної медицини Національного аграрного університету. Матеріалом для дослідження були собаки приватного сектора Києва і Київської області та Київської громадської організації “Дог-клуб”. Усім тваринам з переломами кісток кінцівок подавалася допомога на кафедрі хірургії ім. І.О. Поваженка факультету ветеринарної медицини. Усього протягом чотирьох років було прооперовано 137 собак різних порід. Найчастіше траплялися переломи кісток гомілки (35,7%), однаковою була кількість переломів кісток передпліччя (23,4%) та стегнових (23,4%) і рідше зустрічалися переломи кісток плеча (17,5%).

На підставі комплексної оцінки даних анамнезу власників хворих тварин, різнобічних клінічних досліджень, детального вивчення рентгенограм визначали методику оперативного лікування та проводили інтрамедулярний або екстракортикальний остеосинтез.

Формування груп у дослідах (табл.1) здійснювали перманентно протягом років досліджень, намагаючись максимально керуватися принципом аналогів. До кожної групи включали собак з приблизно однаковою характеристикою перелому, його локалізацією, відсутністю ускладнень, враховували вік тварини та її стан. Собаки утримувалися в однакових умовах стаціонару кафедри хірургії або у господарів тварин вдома, з чітким дотриманням вимог щодо догляду і складу раціону. Отримували тварини збалансований раціон у вигляді сухого корму Pedigree “Аdvance”.

У першому циклі було проведено клініко-експериментальне вивчення процесу зрощення трубчастих кісток на 68 тваринах. Моностимуляцію репаративних процесів вивчали на 52 собаках чотирьох дослідних груп, у яких впливали на перебіг остеогенезу за допомогою таких засобів: синтетичного гепато- і кардіопротектора – тіотріазоліну, ферментного препарату – кристалічного хімотрипсину, штучно синтезованого гідрооксіапатиту – “Остим-100”, полівітамінного і полімінерального комплексу “Супрадин”.

Таблиця 1– **Схема досліджень**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Цикл | Група тварин, стимулюючий засіб | Кількість тварин | Метод фіксації | |
| екстра-  кортикальний | інтра-  медулярний |
| Перший (моно-  стимуляція) | Контрольна | 16 | 7 | 9 |
| Хімотрипсин | 13 | 5 | 8 |
| Тіотріазолін | 10 | 6 | 4 |
| “Супрадин” | 11 | 5 | 6 |
| “Остим-100” | 18 | 10 | 8 |
| Другий (комплексна стимуляція) | Контрольна | 31 | 31 | - |
| Хімотрипсин+тіотріазолін+ “Супрадин” | 17 | 17 | - |
| “Остим-100”+ остеогенна тканина+ “Супрадин | 21 | 21 | - |

Другий цикл включав 2 дослідні групи (38 тварин), в яких застосовували стимуляцію за допомогою препаратів, поєднаних у комплекси: хімотрипсин + тіотріазолін + “Супрадин” (перша група) і “Остим-100” + ембріональна остеогенна тканина + “Супрадин” (друга група), та контрольну (n=31).

У контрольних групах для стимуляції загоєння був використаний найбільш уживаний у собаківництві мінерально-вітамінний комплекс “Санал” (одна мірна ложка на 10 кг живої маси раз на добу, протягом 60 днів) вітчизняного виробництва, виготовлений за ліцензією словацької фірми. Для чистоти результатів експерименту випадки з ускладненнями не враховувалися.

У *першому циклі* тваринам дослідних груп після безпосереднього з'єднання кісток для стимуляції остеогенезу застосовували такі засоби: а) в кісткову рану засипали кристалічний хімотрипсин із розрахунку 0,4 мг сухої речовини на 1 см3 кісткового дефекту (в одній ампулі міститься 10 мг хімотрипсину; препарат випускається підприємством “Біофарма Київ”); б) препарат “Остим-100” у вигляді пасти закладали в кісткову рану в об’ємі, достатньому для закриття кісткового дефекту; в) “Супрадин” у вигляді драже – по одному на добу протягом 60 діб (препарат випускається швейцарською фірмою Хоффман-Ля Рош); г) тіотріазолін – у вигляді внутрішньом’язових ін’єкцій по 2 мл 2,5%-ного розчину двічі на добу протягом двох місяців (препарат вітчизняного виробництва, випускається НПО “Фарматрон” у 1% і 2,5%-вому розчині в ампулах по 2 мл).

У дослідах *другого циклу* всі препарати використовували аналогічно, поєднавши у названі вище комплекси.

Кров для морфологічних, біохімічних досліджень відбирали у всіх прооперованих собак з вени передпліччя перед операцією та на 1-й, 2, 5, 8, 14, 20, 30, 36, 50, 60-й дні після неї.

Морфологічні дослідження крові (еритроцити, лейкоцити, паличкоядерні, сегментоядерні, еозинофіли, моноцити, лімфоцити) здійснені за загальнозастосовуваними методиками. Біохімічні дослідження крові (лужна фосфатаза, фосфор, кальцій, стронцій, марганець) у першому циклі проводили спектрофотометричним методом на приладі “Мікролаб-200” – спектрофотометрі закритого типу з проточною кюветою. Для роботи використовувалися готові реактиви (реагенти та стандарти фірм SIGMA, HUMAN, RANDOX). Вимірювання проводили при довжині хвилі від 340 до 546 нм.

У другому циклі з метою гістологічного контролю утворення кісткової мозолі на 3, 7, 14, 21, 30, 40, 60-й дні з місць консолідації перелому брали кісткові біоптати за методом В. Б. Борисевича та Б. В. Борисевича Частину зразків фіксували в 10%-вому розчині нейтрального формаліну за прописом Ліллі, іншу – в 96%-вому етанолі при + 40°С протягом 48 – 72 год; зразки промивали в проточній водопровідній воді 24 год, після чого декальцинували за кімнатної температури у 10%-вому розчині трилону-Б з рН 7,0 – 7,2, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності (по 24 год) і після витримування в хлороформі заливали в парафін. Зрізи одержували за допомогою санного мікротома, фарбували гематоксиліном Караці та еозином; дослідження здійснювали за допомогою стереоскопічного (МБС-10) і світлового мікроскопів “Биолам-ЛОМО” з бінокулярною насадкою АУ-12. Відмічали морфологічні особливості регенерату на різних стадіях процесу загоєння, появу преостеобластів, остеобластів, центрів скостеніння і кісткових балок.

У кожної собаки реєстрували швидкість консолідації уламків кісток у ділянці стегна, плеча, передпліччя та гомілки після остеосинтезу різними методами. Критерієм для оцінки перебігу репаративного остеогенезу служили регулярні клінічні обстеження та рентгенографія ділянки перелому. Під час клінічного обстеження звертали увагу на швидкість зникнення травматичного набряку, стан рани, початок спирання собаки на оперовану кінцівку і повне відновлення функції. При рентгенографічному контролі константували час виникнення мозолі, ступінь її розвитку, зникнення щілини в місці перелому. Термін зрощення кісток визначали за клінічними ознаками та за даними рентгенографії.

Рентгенологічні дослідження проводили кожні 5 – 7 днів (апарат 12П5, радіографічні плівки ХРМ). Собак з попередньою премедикацією фіксували на столі у напрямку променів, підкладаючи касети з плівкою розміром 18х24 см. Фокусна відстань 80–100 см. Експозиція – 0,03–2с.

Статистична обробка даних виконана за допомогою програм електронних таблиць Excel (російська версія 7.0 для Windows 2000).

# *РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ*

**Клінічні спостереження за загоєнням переломів кісток.** Узагальнені дані спостережень у першому циклі досліду наведені у таблиці 2.

Таблиця 2 – **Перебіг моностимульованого загоєння перелому у дослідних тварин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин, стимулятор | | Кіль-  кість тварин | | Метод фіксації | Термін, діб | | |
| загоєння рани  \* | повна консолі-  дація кістки  \*\* | віднов-  лення функції кінцівки  \*\* |
| Контрольна | | 16 | 7 | екстракортикальний | 9±0,48 | 45±0,80 | 62±0,73 |
| 9 | інтрамедулярний | 9±0,46 | 48±0,57 | 64±0,70 |
| Дослідні | хімо-  трипсин | 13 | 5 | екстракортикальний | 7±0,44 | 33±0,49 | 48±0,94 |
| 8 | інтрамедулярний | 8±0,42 | 35±0,84 | 50±0,73 |
| тіо-  тріазолін | 10 | 6 | екстракортикальний | 7±0,46 | 30±0,43 | 42±0,49 |
| 4 | інтрамедулярний | 9±0,56 | 36±0,49 | 55±0,49 |
| “Супра-  дин” | 11 | 5 | екстракортикальний | 7±0,35 | 32±0,40 | 45±0,49 |
| 6 | інтрамедулярний | 8±0,31 | 37±0,43 | 48±0,49 |
| “Остим-100” | 18 | 10 | екстракортикальний | 9±0,42 | 36±0,53 | 49±0,71 |
| 8 | інтрамедулярний | 9±0,56 | 38±0,56 | 51±0,73 |
| в серед-  ньому | 52 | 26 | екстракортикальний | 7,5±0,42 | 32,5±0,98 | 46±0,40 |
| 26 | інтрамедулярний | 8,5±0,28 | 36,5±0,56 | 51±1,12 |

**Примітка.** \* - Р < 0,05; \*\* - Р <0,001

Виявилося, що тривалість загоєння рани, яка становила 9±0,48 (Р<0,05) доби в контрольній групі, по дослідних групах при інтрамедулярному остеосинтезі була меншою на 0,5 (Р<0,05) доби, а при екстракортикальному методі – на 1,5 (Р<0,05). Повна консолідація кісткових уламків відбулась у тварин контрольної групи за 45±0,8 діб при екстракортикальному остеосинтезі і відбувалася на 3 доби повільніше (Р<0,0001) при інтрамедулярному. У дослідних групах відповідно 32,5±0,98 та 4 доби.

Найкоротшим цей процес був у групі, де його стимулювали тіотріазоліном. При екстракортикальному методі остеосинтезу він тривав 30±0,43 доби, на 6 діб був довшим у групі, де стимуляцію здійснювали препаратом “Остим-100”. Найповільніше загоєння тривало у групі стимуляції цим препаратом при інтрамедулярному методі остеосинтезу.

Повне відновлення функції кінцівки у тварин контрольної групи настало через 62±0,73 доби після застосування екстракортикального методу остеосинтезу (на 2 доби швидше, ніж за інтрамедулярного). У дослідних групах різниця становила в середньому 5 діб.

Поскільки загоєння переломів відбувається швидше при застосуванні екстракортикального методу, в другому циклі досліджень використовували тільки цей метод остеосинтезу (табл.3).

Таблиця 3 – **Перебіг комплексно стимульованого загоєння перелому у дослідних собак**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група тварин, комплекси стимуляторів | | Кількість тварин | Термін, діб | | |
| загоєння рани | повна консолідація кістки | відновлення функції кінцівки |
| Контрольна | | 31 | 9±0,52 | 45±0,76 | 62±1,04 |
| Дослідні | хімотрипсин+тіотріазолін+ “Супрадин” | 17 | 6±0,43  \*\*\* | 30±0,56  \*\*\*\* | 43±0,74  \* |
| “Остим-100”+ остеогенна тканина+ “Супрадин” | 21 | 6±0,44  \*\*\*\* | 31±0,65  \*\*\*\* | 41±0,8  \*\*\*\* |
| в середньому по дослідних групах | 38 | 6  \*\* | 30,5±0,28  \*\*\*\* | 42±0,56  \*\* |

Примітка: **\* - Р<0,5; \*\* - Р< 0,01; \*\*\* - Р<0,002; \*\*\*\* - Р<0,0001**

У дослідних групах у середньому повна консолідація кістки відбулася за 30,5±0,28 доби, тобто вірогідно (Р<0,0001) швидше на 15 діб, ніж у контролі. Відновлення функції кінцівки у дослідних тварин відбулося на 20 діб швидше, ніж у собак контрольної групи. Найкоротший термін (41±0,8 доби) був по групі, стимульованій комплексом препаратів “Остим-100” + остеогенна тканина + “Супрадин” (на 2 доби швидше, ніж у групі тварин, яких стимулювали комплексом “хімотрипсин + тіотріазолін + “Супрадин”).

**Гістологічні зміни під час репаративної регенерації кісткової тканини.** Наші спостереження підтвердили стадійність перебігу репаративного процесу кісткової тканини у собак. Так, васкуляризація тканин ділянки перелому супроводжується появою в ній преостеобластів, остеокластів, що розглядається як початок остеогенезу. За надійної іммобілізації кістки в місці перелому утворюються первинні центри скостеніння.

Різниця між перебігом остеогенезу у контрольних і дослідних тварин проявляється на 7-й день після остеосинтезу. Свідченням цього є відмінності у розвитку в місці перелому первинної мозолі. У тварин зі стимульованим загоєнням перелому на межі між кістковим мозком та періостом починається розростання ретикуло-клітинного проліферату. Через 14 діб у тварин зі стимульованим загоєнням процеси диференціювання морфологічних компонентів регенерату та процеси проліферації були у порівнянні з контролем інтенсивнішими.

Дослідження стану регенерату свідчать про наявність через 21-у добу вже достатньо зрілих кісткових стуктур, тоді як у контролі регенерат знаходився на виражено нижчій стадії репаративного процесу. До 30-го дня після екстракортикального остеосинтезу формується періостальна мозоль з різнокаліберними судинами, переважно поперечної направленості, частина їх з’єднана з судинами кортикальної пластинки. Хоча після фіксації відновлення цілісності кістки відбулося шляхом утворення зрілої періостальної та інтрамедулярної мозолі, остаточно структура кістки за 60 днів не формується.

**Морфологічна та біохімічна характеристики крові під час зрощення  
кісток.** Переломи кісток супроводжуються порушенням багатьох ланок білкового, вітамінного та мінерального обмінів. При цьому суттєве значення мають зміни в останньому, особливо в обміні Р і Са – основних елементів неорганічної субстанції кістки. Рівень цих та ряду інших елементів у крові під час загоєння переломів відображає перебіг процесу.

До процесу регенерації кістки включається багато систем організму, що віддзеркалюється динамікою морфологічного складу периферичної крові. Так, найпомітніші зміни були відмічені на 4-у добу після оперативного втручання, що знаменувало пік запального процесу. Рівень лейкоцитів у середньому підвищувався до 17,4±0,9 Г/л, паличкоядерних – до 14,7±0,95 %, еозинофілів –до 9,3±0,6 %, моноцитів – до14,6±0,59 %, а лімфоцитів знизився до 15,8±0,72%,  
сегментоядерних – до 45,6±1,47 %, еритроцитів – до 4,49±0,38 Т/л. З 7-го дня всі морфологічні показники периферичної крові повернулись до норми. Достовірної різниці між ними у тварин дослідних і контрольних груп відмічено не було. Порівнявши динаміку вмісту кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові тварин, стимульованих тіотріазоліном, по групі яких законо-  
мірні зміни були особливо яскравими, з клініко-рентгенологічними даними, ми виявили, що перше підвищення рівня названих мікроелементів за часом відповідає появі ознак утворення мозолі, а друге – завершенню консолідації уламків (рис.1).

Рис.1 – **Динаміка вмісту Са, Р, Sr, Mn та лужної фосфатази в сироватці  
крові собак під час стимуляції зрощення перелому тіотріазоліном**

Періоди максимального підвищення показників умісту Са та Р збіглися з максимумом у крові активності ЛФ. Чітка пряма залежність між активністю останньої та інтенсивністю фосфорно-кальцієвого обміну є підставою для використання їх як тестів оцінки перебігу процесу регенерації кісткової тканини.

Репаративний процес за стимуляції тіотріазоліном супроводжувався деяким підвищенням умісту кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові на 14 і 36-у добу після перелому. Дуже чітко виражена синхронність у змінах показників ЛФ і марганцю: на 5-й день ми відмічаємо їх спад, на 20-й − перше підвищення ЛФ і друге марганцю. На 36-й день відбувається знову спад цих показників і наступний підйом на 50-й день. Між вмістом кальцію і стронцію неважко визначити обернену залежність. Це пояснюється їх хімічною схожістю та конкурентністю між ними за місця в кристалічній решітці гідрооксіапатиту під час мінералізації кісткової мозолі. Отже, тіотріазолін, безпосередньо впливаючи на нормалізацію функціонування біологічної основи кісткової тканини, сприяє швидшому зрощенню кістки, зумовлює зменшення кількості післяопераційних ускладнень та скорочує терміни видужування.

Контролюючи рентгенографічно початок виникнення мозолі, розвиток та заповнення нею щілин у місцях переломів, а гістологічними дослідженнями – динаміку її формування, ми встановили, що вже з перших днів цього регенераційного процесу відбувається значна зміна вмісту досліджуваних речовин, які беруть участь у мінералізації кісткової тканини. Таке явище спостерігається під час гострого періоду захворювання, а в міру одужання їх вміст у крові поступово нормалізується. Таким чином, “мінеральний статус” крові є своєрідним показником повноцінності процесу регенерації кістки, який можна використати для контролю за перебігом репаративного процесу.

Зниження концентрації кальцію в сироватці крові під час загоєння перелому пов’язане з необхідністю загальмовування резорбції кісткової тканини, у початковий період репаративної регенерації.

Перше підвищення вмісту кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові можна розглядати як один з об`єктивних проявів на пошкодження кістки загальної реакції організму, пов`язаної з резорбцією дрібних кісткових уламків і декальцинацією пошкоджених країв кісток, а підвищення рівня цих елементів наприкінці досліду можна пояснити розсмоктуванням надлишкової мозолі і формуванням кістково-мозкової порожнини.

Визначення активності ЛФ сироватки крові під час лікування переломів кісток дає змогу раніше і з більшою інформативністю судити про успішність перебігу регенеративного процесу. Цей показник сягав найвищих значень у групі тварин, стимульованих “Супрадином”, а найнижчих – на початку досліду у групі із застосуванням хімотрипсину, що пояснюється розкладаючою дією фер-ментів запалення на ЛФ (рис.2).

За використання стимулювальних препаратів при лікуванні переломів кісток опорно-рухового апарату у собак вірогідно скорочується тривалість загоєння, поліпшується загальний стан організму та усувається небезпека розвитку небажаних ускладнень.

Одержані нами дані є переконливим підтвердженням того, що процеси регенерації кісткової тканини відбуваються не хаотично, а за певними послідовними стадіями, а саме: а) репозиції кісток після перелому і розсмоктування гематоми; б) перерозподіл клітинних макро- і мікроелементів у зоні перелому та в організмі в цілому; в) утворення кісткової мозолі; г)мінералізація зони ушкодження; д) розсмоктування кісткової мозолі.

Прискорення зрощення перелому слід розглядати в двох аспектах: 1) створення оптимальних умов для репарації кістки; 2) стимуляція остеогенезу. Перший включає комплекс місцевих і загальних заходів, спрямованих на загоєння перелому за типом первинного зрощения, другий – підвищення функціональної здатності остеогенних клітин до диференціації і проліферації, що є однією з найважливіших проблем лікування переломів.

Рис.2. – **Порівняння змін активності ЛФ у периферичній  
крові дослідних собак**

Слід підкреслити, що у тварин дослідної групи, які отримували вітаміни, процеси репаративного остеогенезу відбувались інтенсивніше, ніж у контролі (на 16–17 днів). Рання вітамінотерапія не тільки сприяла активації окремих ланок окисно-відновного процесу, але й стимулювала накопичення речовин, які беруть участь в утворенні кісткового регенерату. Саме з цією метою нами був застосований полівітамінний препарат “Супрадин”.

Для прискорення лізису некротизованих тканин і процесів очищення ділянки перелому, а також стимуляції остеогенезу ми застосували протеолітичний ферментний препарат – кристалічний хімотрипсин. Однократне його введення під час операції спричинює деструкцію пошкоджених клітин і структур кісткового матриксу, що призводить до очищення рани від детриту і сприяє активнішому виділенню в кісткову рану як місцевих, так і загальних чинників, які стимулюють регенерацію кістки.

У клінічній ветеринарії препарат “Остим-100” у вигляді пасти ще не набув широкого застосування, але його фізико-хімічні та біологічні властивості дозволяють сподіватися на поліпшення терапевтичного ефекту при лікуванні переломів кісток у дрібних тварин. Імплантат із біоактивної кераміки “Остим-100” виявився активним стимулятором остеогенезу у місці введення. Через 2 місяці він цілком заміщувався нормальною кістковою тканиною і не спричиняв патологічних реакцій. При застосуванні препарату “Остим-100” лікування тварин з переломами скоротилося в середньому на 13 діб.

В результаті комплексного застосування препаратів “Остим-100”, “Супрадину” та ембріональної остеогенної суміші термін відновлення функції кінцівки зменшився порівняно з контрольною групою на 21 добу. Оскільки ембріональна остеогенна тканина характеризується невисокою антигенною активністю її трансплантування, не спричинило негативних ефектів в організмі реципієнта і водночас значно прискорило інтенсивність перебігу процесів остеогенезу.

Після трансплантації ембріональної остеогенної тканини спостерігалася підвищена активність остеогенезу, яка характеризувалася більшою кількістю в біоптаті остеобластичних елементів у порівнянні з контролем і великою кількістю остеокластів, що є свідченням активної перебудови хрящової тканини.

Застосування комплексу речовин із різним механізмом впливу на обмінні процеси тварин виявилось ефективним заходом як запобігання ускладненням,так і прискорення реабілітації кісткової тканини.

# *ВИСНОВКИ*

1. Загоєння перелому кістки характеризується певною послідовністю у формуванні остеонної системи і відбувається стадійно через періостальну реакцію, формування кісткової мозолі, її осифікацію та перебудову ново-утвореного регенерату. Використання у собак при переломах кісток для стиму-ляції відновлення кісткової тканини комплексу речовин, які характеризуються різнотиповим механізмом впливу на обмінні процеси в організмі, одночасно з полівітамінними препаратами є високоефективним методом прискорення остеогенезу.

2. Процес репаративної регенерації кісткової тканини супроводжується проліферацією клітин камбіального шару окістя, ендоосту, малодиферен-ційованих клітин строми кісткового мозку, що забезпечує заповнення де-  
фекту пухкою сполучною тканиною, її дозрівання та розвиток фіброзної,  
остеоїдної, грубоволокнистої кісткової, а потім зрілої компактної кісткової тканини.

3. Застосування при остеосинтезі трубчастих кісток у собак екстракортикального методу порівняно з інтрамедулярним скорочує тривалість перебігу остеогенетичного циклу в середньому на 5 діб.

4. Динаміка біохімічних показників крові (активність лужної фосфатази, вміст кальцію, фосфору, стронцію, марганцю) свідчить, що відновлювальні процеси розпочинаються відразу після травми у всіх тварин, але відбуваються інтенсивніше за умови стимуляції у них репаративного остеогенезу; особливо характерними змінами відзначається динаміка активності лужної фосфатази.

5. Пошкодження кісток у собак супроводжуються значними змінами гуморального характеру і кількісним перерозподілом біохімічних складових крові, що забезпечує в організмі компенсаторну функцію. Поточний контроль таких показників крові, як активність лужної фосфатази, вмісту кальцію, фосфору, стронцію, марганцю під час лікування у собак переломів трубчастих кісток є необхідною складовою моніторингу репаративного процесу.

6. Репаративна регенерація кісток у собак після застосування препаратів – тіотріазоліну, хімотрипсину, “Остим-100” та “Супрадин” здійснюється інтенсивніше і завершується на 13 – 16 діб швидше, ніж у тварин контрольної групи, що засвідчує їх високу стимулювальну дію на процес загоєння переломів.

7. Вітамінно-мінеральний препарат “Супрадин” стимулює перерозподіл макро- і мікроелементів в організмі. Застосування препарату у собак прискорює формування кісткової мозолі на 16–17 діб.

8. Застосування стимулятора репаративного остеогенезу “Остим-100” у місці перелому прискорює на 13 діб (35%) інтенсивність остеутворення, що є вирішальним чинником успішного лікування кісткових дефектів.

9. Трансплантація ембріональної остеогенної тканини у комплексі з іншими препаратами підвищує швидкість процесів остеогенезу в порівнянні з контролем, зумовлюючи вже на 14-у добу виникнення зрілих кісткових балок. З 43-ї доби спостерігається заміщення ранового дефекту новоутвореною кістковою тканиною, яка, ще не набувши рис органотиповості, забезпечує фізіологічне функціонування кістки як органа.

10. Використання при переломах кісток препарату тіотріазоліну у комплексі лікувальних заходів з першого дня після остеосинтезу прискорює перебіг остеогенезу, особливо у поєднанні з хімотрипсином та “Супрадином”. Внаслідок дії цього комплексу термін загоєння перелому у дослідних тварин був на 19 діб коротшим, ніж у контрольних.

11. Уведення в ділянку перелому під час остеосинтезу суміші “Остим-100” + ембріональна остеогенна тканина + “Супрадин” прискорює перебіг послідовних стадій регенерації пошкоджених кісток, не порушуючи фізіології процесу. Тривалість заповнення кісткового дефекту і відновлення функції кінцівки у собак, яким застосовували для стимуляції цей комплекс, у порівнянні з контрольною групою коротша на 20 діб.

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. З метою стимуляції загоєння переломів кісток у собак як ефективний лікувальний засіб використовувати комплекси препаратів хімотрипсину, тіотріазоліну, “Супрадину”, “Остим-100” та ембріональної остеогенної тканини.

2. У клінічній практиці лікування переломів трубчастих кісток опорно-рухового апарату у собак використовувати екстрамедулярний метод остеосинтезу як більш ефективний.

3. Перебіг остеогенезу контролювати шляхом визначення в крові рівня лужної фосфатази, кальцію, фосфору, стронцію і марганцю.

4. Контролювати ефективність застосування комплексів препаратів хімотрипсину, тіотріазоліну, “Супрадину”, “Остим-100” та ембріональної остеогенної тканини шляхом гістологічного дослідження біоптатів, взятих із місця перелому через два тижні після оперативного втручання.

5. Матеріали досліджень процесів репаративної регенерації використовувати при написанні підручників, навчальних посібників, на лекційних, лабораторних і практичних заняттях у процесі підготовки спеціалістів ветеринарної медицини з загальної хірургії в розділі “Хвороби кісток”.

# *СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ*

1. Петренко О.Ф., Мельничук С.Д., **Дорощук В.О.** Вплив намациту на репаративні процеси у великої рогатої худоби при остеосинтезі // Науковий вісник НАУ.−№38.− К.,2001.– С.26–30. *(Дисертант брав участь у оперативних втручаннях, проводив забір матеріалу для досліджень, обробку і аналіз змін біохімічних показників крові, зокрема лужної фосфатази, кальцію та фосфору).*

2. **Дорощук В.О.,** Київська Г.В. Зміни біохімічних та морфологічних показників крові при загоєнні переломів кісток у собак // Наукові праці Полтавської держ. аграр. академії. – Т. 2 (21). Ветеринарні науки. – Полтава, 2002, – С. 312 – 315. *(Робота проведена повністю самостійно за винятком комп’ютерної верстки і корекції).*

3. **Дорощук В.О.**, Київська Г.В. Стимуляція репаративної регенерації кісткової тканини комплексним застосуванням гідрооксіапатиту "Остим-100", ембріональної остеогенної суміші та полівітамінного препарату "Супрадин" // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту.: Зб. наук. праць. – Вип.25, ч.1.– Біла Церква, 2003. – С.105 – 111. *(Робота проведена повністю самостійно за винятком комп’ютерної верстки і корекції).*

4. **Дорощук В.О.** Динаміка морфологічних та біохімічних показників крові в процесі загоєння переломів кісток у собак // Вет. медицина України. – 2003. – № 9. – С. 36 – 38.

5. **Дорощук В.О.**, Криничний О.М. Застосування протеолітичних ферментів у комплексі з вітамінними препаратами для стимуляції репаративної регенерації кісткової тканини // Наукові праці Луганського національного аграр. ун-ту.– Луганськ, 2003. – №27/39. – С. 47. *(Робота проведена повністю самостійно за винятком комп’ютерної верстки і корекції).*

**Дорощук В.О. Стимуляція репаративної регенерації кісткової тканини при переломах у собак.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.05 – ветеринарна хірургія. – Білоцерківський державний аграрний університет, Біла Церква, 2004.

Дисертація присвячена вивченню особливостей процесу репаративної регенерації кісткової тканини при переломах у собак та розробці на цій основі методів стимуляції загоєння травмованих кісток. Проведеними дослідженнями доведено, що пошкодження кісток у собак супроводжується значними змінами гуморального характеру і кількісним перерозподілом біохімічних складових крові, що забезпечує в організмі компенсаторну функцію. Використання у собак при переломах кісток для стимуляції відновлення кісткової тканини комплексу речовин, які характеризуються різнотиповим механізмом впливу на обмінні процеси в організмі, одночасно з полівітамінними препаратами є високоефективним методом прискорення остеогенезу. Вперше для стимуляції загоєння переломів кісток у собак застосовано ембріональну остеогенну тканину, полівітамінний препарат “Супрадин”. Доведено позитивний вплив запропонованих комплексів препаратів на прискорення загоєння переломів кісток у собак.

**Ключові слова:** перелом кістки, репаративна регенерація, ембріональна остеогенна тканина, хімотрипсин, Остим-100, тіотріазолін, Супрадин.

**Дорощук В.А. Стимуляция репаративной регенерации костной ткани при переломах у собак.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 16.00.05 – ветеринарная хирургия.– Белоцерковский государственный аграрный университет, Белая Церковь, 2004.

Диссертация посвящена изучению особенностей процесса репаративной регенерации костной ткани при переломах у собак и разработке на этом основании методов стимуляции заживления травмированных костей. Проведенными исследованиями доказано, что повреждения костей у собак сопровождаются значительными изменениями гуморального характера и количественным перераспределением биохимических составляющих крови, что в свою очередь обеспечивает компенсаторную функцию организма.

Самые значительные изменения морфологических показателей крови были отмечены на 4-е сутки после операционного вмешательства, что соответствовало пику воспалительного процесса. Уровень лейкоцитов в среднем повышался до 17,4±0,9 Г/л, палочкоядерных – до 14,7±0,95 %, эозинофилов – до 9,3±0,6 %, моноцитов – до14,6±0,59 %, а лимфоцитов – снижался до15,8±0,72 %, сегментоядерных – до 45,6±1,47 %, эритроцитов – до 4,49±0,38 Т/л. С 7-го дня все морфологические показатели периферической крови нормализовались.

Показана целесообразность сочетания методов рентгенологического, биопсийного исследования костных биоптатов и биохимических методов исследования крови, что позволяет более глубоко изучать скрытые стороны репаративной регенерации заживления перелома.

Гистологические исследования регенерата при стимуляции заживле-  
ния показали наличие достаточно зрелых костных структур уже через 21 сутки.

Установлена четко выраженная синхронность в изменениях показателей щелочной фосфатазы и марганца. Путем коррекции изменений, возникающих при переломах костей в обмене кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, можно целенаправленно влиять на ход регенеративного процесса в пораженных тканях с целью его стимуляции и ускорения заживления переломов.

Доказано, что использование у собак при переломах костей для стимуляции восстановления костной ткани комплекса веществ, которые характеризуются разнотипным механизмом влияния на обменные процессы в организме, одновременно с поливитаминными препаратами является высокоэффективным методом ускорения остеогенеза. Для ускорения лизиса некротизированых тканей и процессов очищения зоны перелома, а также стимуляции остеогенеза применен протеолитический фермент – кристаллический химотрипсин. Впервые для стимуляции заживления переломов костей у собак применена эмбриональная остеогенная ткань, поливитаминный препарат “Супрадин”. Доказано положительное влияние предложенных комплексов препаратов на ускорение заживления переломов костей у собак.

Установлено, что применение экстракортикального метода остеосинтеза сравнительно с интрамедуллярным сокращает длительность заживления в среднем на 5 дней. В отличие от всех существующих образцов гидрооксиапатита, что применялись только как материал для заполнения костных дефектов, “Остим-100” оказался активным стимулятором роста костной ткани, не только функциональной, но и пролиферативной активности остеобластов. Применение гидрооксиапатита “Остим-100” ускоряет интенсивность заживления костей на 13 дней (35%).

Трансплантация эмбриональной остеогенной ткани в комплексе с другими препаратами увеличивает скорость процессов остеогенеза в сравнении с контролем, вызывая на 14-е сутки появление зрелых костных балок, а на 43-и сутки – замещение раневого дефекта новообразованной костной тканью. Эта ткань характеризуется невысокой антигенной активностью. Ее трансплантация не вызвала негативних эффектов и значительно ускорила интенсивность протекания процессов остеогенеза, которая характеризовалась большим количеством в биоптате остеобластических элементов. Длительность заполнения костного дефекта и возобновление функции конечности у собак, которым применяли для стимуляции комплекс препаратов Остим-100 + эмбриональная остеогенная ткань + “Супрадин”, в сравнении с контролем короче на 20 суток.

Доказано, что в результате использования комплекса препаратов химотрипсина, тиотриазолина, “Супрадина” сократился срок заживления перелома, в сравнении с контролем, на 19 дней.

**Ключевые слова**: перелом кости, репаративная регенерация, эмбриональная остеогенная ткань, химотрипсин, Остим-100, тиотриазолин, Супрадин.

**Doroshuk V.O. Stimulation of the reparative regeneration of the bone skin in the time of the bone crashes of dogs.** – Manuscript

Thesis for reception scientific degree candidate of the veterinary sciences on professions 16.00.05 – veterinary surgery. – Belotserkovskiy state agrarian university, Bila Tserkva, 2004.

The Thesis is dedicated to study of the particularities of the process of reparative regeneration of the bone skin at fracture beside dogs and development on this base of the method of the speedup of recovery of the traumatized bones. The Called on studies is proved that damage of the dog’s bones is accompanied with significant change of the blood nature is and quantitative division of the biochemical blood forming, which provide in organism compensating function. Using at fracture of the bones beside dogs of the complex material for stimulation of the renovation bone skin, which are characterized by intermix mechanism of the influence in organism on fraudulent processes simultaneously with поливитаминными preparation is high efficient method of the speedup osteohenez. For the first time for the stimulation of the treatments of fracture bones beside dogs is used embrionic osteohenic skin, multivitamin preparation "Supradin". The positive influence of the offered complex preparation for speedup of the treatment fracture bones beside dogs is provoted.

**The Keywords:** fracture of bones, reparative regeneration, embrionic остеогенная fabrics, himotripsin, Ostim-100, tiotriazolin, Supradin.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>